

微量元素による腎障害の病理学的解析 Histopathological analysis of renal injury by trace elements

松浦晃洋^a、杵渕 幸^a、寺田靖子^b

Akihiro Matsuura^a, Miyuki Kinebuchi^a, Yasuko Terada^b

^a藤田保健衛生大学医学部第2病理、^b高輝度光科学研究センター

^a Fujita Health University School of Medicine Department of Pathology, ^b JASRI/Spring-8

銅欠乏疾患の治療として銅の補充療法が行われるがその治療効果については客観的な評価が難しい。今回治療を行った症例を解析する機会を得た。生体内銅の主たる処理・利用・貯蔵・排泄器官である肝臓の蛍光X線分析は銅過剰疾患で多くの経験を積んできたのでまず肝組織の解析を行った。肝では正常と同等かそれより多い銅がみられ一定の治療効果があると推定された。脂肪変性の多い小葉中心には銅も鉄も少なく微量元素が肝の組織変化 (fatty change) の主因となっていないと考えた。一方、臨床的に原因不明の腎障害と呼吸不全が著明であったので、腎について至適測定条件の設定を行った。腎臓に極めて多い銅沈着を検出した。腎臓内組織傷害部位と概ね一致し微量元素である銅による傷害が生じたものと考えられた。

We examined the content and distribution of copper in the liver and kidney of a patients with copper deficiency treated with Cu-containing drug. These results were compared with those of a control subject with normal copper metabolism. Of particular interest, copper content in the patient's liver was not low but almost normal or relatively high, suggesting that the administration of the drug was quite effective to normalize or increase liver copper level probably reflecting normal function of high affinity copper up-takers. In the patient's kidney, however, prominent copper deposits were observed in several sites, especially where cellular swelling and degeneration were seen. These results indicate copper-induced cellular damage may be a cause of renal dysfunction in the patient.

背景と目的：

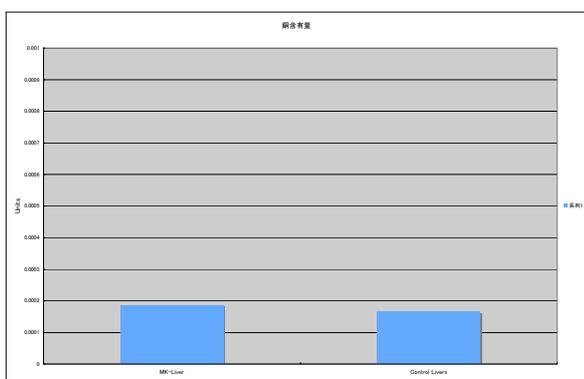
銅は生体組織における含量が一定であることから必須金属の1つとされていたが、長年、銅鉱山の塵肺症・公害、水道水汚染、農薬中毒など、有害物質としての把握が主体でその除去が主体であった医学的認識に大きなパラダイム変換がもたらされた。すなわち、生体に有用な微量必須元素の代謝回転（吸収・輸送・利用）といった新しい視点から銅の生物学的意義の解明が進められ、この10数年間で、銅トランスポーター、銅シャペロン、銅の高親和性細胞膜吸収体、銅依存性アポトーシス制御因子などが同定されるに至っている。しかしながら、診断・治療法に画期的新知見

は得られていない。特に、生体に蓄積しているかどうかは生の組織材料を原子吸光や誘導結合プラズマ発光法などの生化学的手法でしか（即ち生体試料が得られた時しか）解析ができず、さらには毒性の発揮に関わったか否かを推測することは不可能であった。私たちは最近銅過剰疾患であるウィルソン病の肝臓組織の銅を高感度で位置情報をもって検出し、画像化するシステムを確立しつつある。わかりやすいように、組織元素イメージング (Tissue element imaging, TEI) と仮称し、他の疾患の解析に応用することを目的として本研究を企画した。遺伝的銅欠乏症は極めて稀な疾患（30万出生に1人）で、死亡例が多

いことから、発症機序、病態生理の解明はほとんどなされていない。病理組織学的解析が行われることも極めて稀である。本疾患は銅欠乏症とされているが、銅の分布の様式、治療効果については未解明である。

結果：

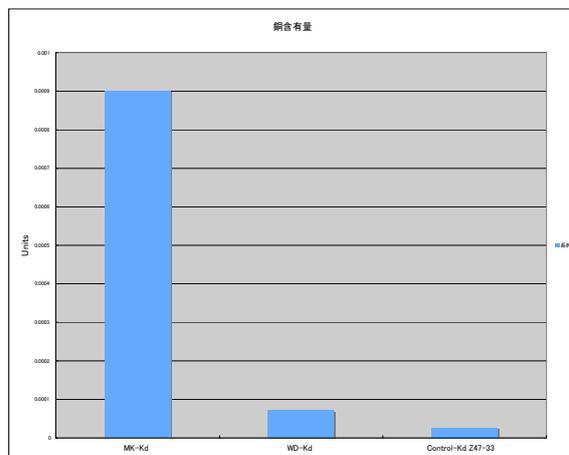
遺伝的銅欠乏症の生検組織（肝臓）において銅が欠乏していることを証明する目的で、肝臓の TEI を行った所、予想に反し正常と同等かやや多い銅シグナルが得られた（図 1）。



肝臓には鉄もかなり多く見られたが、肝そのものには脂肪変性はあるものの明らかな組織傷害は見られなかった。臨床的に咳漱、貧血、血尿がみられた。レントゲン写真、内視鏡、エコー、CT などの検査により、肺炎、胃潰瘍、腎結石が認められた。臨床経過を再確認した所、銅製剤を投与して治療したことが判明した。このことから、肝の銅の増加は薬剤が奏効したものと推定した。

一方、腎においては組織学的に尿細管上皮の腫大・変性・傷害や蛋白円柱、結石がみられた。測定条件を銅代謝異常のない正常腎臓を用いて検討し、至適条件として検出限界よりやや高めに設定した。TEI を行い比較した。正常腎は正常肝と比較して銅が少ないことが判明した。腎傷害の出現していない銅過剰症の腎臓では細胞が受容可能な程度の銅蓄積が

生じていると予想した。TEI により、皮質領域に正常よりも多い銅が検出された。今回の銅欠乏症例では、予想に反し、前二者より遙かに多い銅シグナルが得られた（図 2）。



結論：

組織所見と TEI から腎組織傷害部位と銅の多い領域が一致し、循環障害や鉄ではなく銅による腎傷害が生じたことが示唆された。銅による組織傷害を病理学組織と TEI 解析により診断可能である。

考察：

TEI は組織や元素の条件設定さえできれば、他の微量元素解析も同時に行うことが可能であり、病勢・症状と TEI を併せて微量元素による組織傷害判定の基礎となる。治療による腎障害の可能性を考慮しつつ肝臓に対する効果とバランスをとりながら行う必要を示唆する。今後、肺や消化管障害への関与も臓器毎の至適測定条件を決定して検討してゆく所存である。

参考文献：

Baudouin SJ, Matsuura A et al.: The signaling adaptor protein CD3zeta is a negative regulator

of dendrite development in young neurons. Mol
Biol Cell 19:2444-2456, 2008