● 総 説 ●

Alport 症候群

野津 寛大・飯島 一誠・松尾 雅文

(受付日：平成20年4月9日 採用日：平成20年4月15日)

要 旨

Alport 症候群は難聴を伴う遺伝性進行性腎疾患で、高頻度に末期腎不全へと進行する疾患である。中でも最も頻度の高い、X 染色体連鎖型 Alport 症候群を中心に概要をまとめる。

Alport 症候群とは

Alport 症候群 (AS) は、遺伝性進行性腎疾患で高頻

度に腎不全へと進行し、しばしば難聴や眼症状を伴う。その責任遺伝子は4型コラーゲンの $\alpha 3 \sim 5$ 鎖をコードする遺伝子であることがすでに明らかとされており、その遺伝様式に従い、次に示す3つのタイプに分類される。病初期には顕微鏡的血尿を呈し、病気の進行とともに蛋白尿を呈する。感冒時の肉眼的血尿発作は高頻度に認める。

図1 腎組織における電子顕微鏡所見

- A : X 染色体連鎖型 Alport 症候群 (XLAS), 3 歳男児。糸球体基底膜の菲薄化を認める。しかし、若年であるため、層状変化、網目状変化など Alport 特異的变化は認めていない。
- B : X 染色体連鎖型 Alport 症候群 (XLAS), 16 歳男性。糸球体基底膜の不規則な肥厚や菲薄化、糸球体基底膜緻密層の網目状変化 (矢印) を認める。

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科
(〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-1)

Alport syndrome

Kandai Nozu, Kazumoto Iijima, Masafumi Matsuo

Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine

Key words : Alport 症候群

X 染色体連鎖型

4 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖

COL4A5 遺伝子

体細胞モザイク

B) 腎糸球体における α5 染色結果の模式図
(a) 正常, (b) 男性 XLAS, (c) 女性 XLAS, (d) ARAS

C) 腎糸球体における α5 染色結果
(a) 正常, (b) 男性 XLAS, (c) 女性 XLAS, (d) ARAS

図2 腎組織および皮膚組織における分子構造と免疫染色所見

糸球体基底膜は α3, 4, 5, ボーマン嚢および皮膚基底膜においては α5, 5, 6 の triple helix を形成する。そのため、α5 染色で男性 XLAS においてはすべてで陰性、女性 XLAS では陽性部分と陰性部分がモザイク状に観察され、この程度は患者によりさまざまである。常染色体劣性 (ARAS) においては糸球体基底膜で陰性、ボーマン嚢および皮膚基底膜では陽性に染色される。

A) 4 型コラーゲンの腎糸球体基底膜、ボーマン嚢および皮膚基底膜における構成

Alport 症候群の遺伝学的分類および臨床的特徴

1. X 染色体連鎖型 (XLAS) : 全体の約85%を占める。
4 型コラーゲン α5 鎖をコードする遺伝子 COL4A5

の異常で発症する。男性で90%, 女性で12%が40歳までに末期腎不全へと進行する¹⁾。

2. 常染色体劣性型 (ARAS) : 約15%を占める。4 型コラーゲン α3 鎖または α4 鎖をコードする遺伝子,

図3 典型的XLASの1例

- A：家系図。女性患者においては蛋白尿血尿を呈するものの腎不全進行例なし。男性では本人、弟ともに末期腎不全へと進行しており、典型的X染色体連鎖型を呈した。
- B：免疫染色にて腎糸球体に $\alpha 5$ 鎖の発現を認めなかった。
- C：電子顕微鏡にて、糸球体基底膜の網目状変化を認め、典型的Alport症候群の所見を呈した。
- D：COL4A5遺伝子において、exon45にG393Xのナンセンス変異を認めた。この変異によるXLASと確定診断した。

COL4A3またはCOL4A4のホモ、または複合ヘテロ接合体変異を有する場合発症する。男女ともに重症で10～20歳台で腎不全へと進行する²⁾。

3. 常染色体優性型 (ADAS)：非常にまれで、これまで数家系しか報告されていない。COL4A3またはCOL4A4のヘテロ接合体変異で発症する。腎予後は一般的に良好とされるが、腎不全進行例も存在し、また、同一家系内においても重症度は異なると報告されている³⁾。

Alport 症候群の病理組織所見の特徴

1. 腎組織における光学顕微鏡所見

特異的な所見は存在しない。非特異的な所見として、病初期はほぼ正常から糸球体における軽度のメサンギウム増殖の所見を呈し、蛋白尿を認める時期になると、分節性硬化、半月体形成、尿細管の変性萎縮、間質への泡沫細胞 (foam cell) の出現などを認める。

2. 腎組織における電子顕微鏡所見 (図1)

特異的な所見として、糸球体基底膜の不規則な肥厚や菲

薄化，糸球体基底膜緻密層の層状変化（lamellation），網目状変化（splitting）を認める。しかし，これらの所見は病気の進行とともに顕著となってくるため，低年齢児や尿蛋白を伴わない女性 XLAS 患者においては基底膜の菲薄化のみの所見を呈する場合がある。

3. 腎組織および皮膚基底膜における 4 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の免疫染色（図 2）

4 型コラーゲンは図 2 A に示すように 3 本の α 鎖が会合し triple helix を形成して腎および皮膚基底膜を構成する。XLAS においては $\alpha 5$ 鎖，ARAS においては $\alpha 3$ または 4 鎖を含む triple helix の形成ができない。そのため，腎組織および皮膚組織において $\alpha 5$ 染色を行った場合，典型例においては，男性 XLAS では糸球体基底膜，ボーマン嚢，皮膚基底膜ともに陰性，女性 XLAS ではすべてにおいてモザイク状に陽性に染まる。私たちのこれまでの検討において，遺伝子解析により確定診断された男性 XLAS では 10～20% の症例で，減弱はあるものの糸球体基底膜およびボーマン嚢に $\alpha 5$ 鎖の発現を認めている。さらに女性 XLAS では腎組織および皮膚基底膜ではほぼ完全な発現を認める症例も存在する。そのため， $\alpha 5$ 鎖が陽性であることで XLAS を否定することはできない。ARAS ではボーマン嚢および皮膚基底膜では陽性，糸球体基底膜は陰性である。ADAS ではこれまでほとんど検討されていないが，正常に発現するものと考えられている。

XLAS の臨床像と COL 4 A 5 遺伝子異常との相関

これまで大規模な遺伝子型と臨床像の相関を検討した報告が 2 つ存在する。いずれにおいても，男性 XLAS 患者においては COL 4 A 5 のミスセンス変異を有する症例ではナンセンス，欠失，挿入，スプライスサイトの変異を有する症例よりも有意に腎予後は良好であると報告されている¹⁴⁾。女性 XLAS 患者においては変異の種類と腎予後は相関しないと報告され¹⁾，女性患者における腎予後には X 染色体の不活化の原理が関与しているのではないかと推察されていることが多い。しかし，それを強く支持する報告はこれまで存在せず，現在まで女性患者の重症度を規定する因子は不明である。

症 例 呈 示

症例：33歳，男性。

家族歴：図 3 A 参照。

現病歴：6 歳時，感冒時の肉眼的血尿認めた。近医にて腎生検施行され Alport 症候群と診断された（図 3 B, C）。17 歳時より徐々に BUN, Cr 上昇傾向となり，18 歳時より血液透析開始。同年父親をドナーに生体腎移植施行した。

遺伝子解析結果：COL 4 A 5 遺伝子の exon 45 にナンセンス変位を認めた（図 3 D）。

われわれは現在まで 31 家系において COL 4 A 5 の遺伝子解析を終了し，現在まで全家系においてその変異の存在を明らかにした。うち 1 例においては，染色体検査では正常男性型（46XY）であるにも関わらず，腎糸球体において $\alpha 5$ の発現をモザイク状に認め，症状も男性 XLAS 患者としては非典型的に軽症であった。遺伝子解析の結果，COL 4 A 5 遺伝子に体細胞モザイクに変異を有しており，そのため，軽症の臨床および非典型的な $\alpha 5$ の発現パターンを認めたことが判明し，報告を行った⁵⁾。このように非典型例においては遺伝子解析を行うことで，その理由を解明できる可能性がある。今後さらに症例を蓄積し，XLAS の全容を明らかとしていく予定である。

日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益に関する開示事項はありません。

参 考 文 献

- 1) Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al.: X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study. *J Am Soc Nephrol* 14: 2603-2610, 2003.
- 2) Kashtan CE: Alport syndromes: phenotypic heterogeneity of progressive hereditary nephritis. *Pediatr Nephrol* 14: 502-512, 2000.
- 3) Pescucci C, Mari F, Longo I, et al.: Autosomal-dominant Alport syndrome: natural history of a disease due to COL4A3 or COL4A4 gene. *Kidney Int* 65: 1598-1603, 2004.
- 4) Gross O, Netzer KO, Lambrecht R, et al.: Meta-analysis of genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: impact on clinical counselling. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1218-1227, 2002.
- 5) Krol R, Nozu, K, Nakanishi, K, Iijima, K, Takeshima, Y, Fu, XJ, Nozu, Y, Kaito, H, Kanda, K, Matsuo, M, Yoshikawa, N: Somatic mosaicism for a mutation of the COL4A5 gene is a cause of mild phenotype male Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant in press*, 2008.

Alport syndrome

Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine

Kandai Nozu, Kazumoto Iijima, Masafumi Matsuo

Alport syndrome (AS) is a hereditary disorder that generally runs a progressive course. It usually presents in children as haematuria and proteinuria associated with neurosensory deafness and progresses to end-stage renal failure (ESRF). The median renal survival rate for male X-linked AS (XLAS) cases is <25 years. Characteristic alterations of the glomerular basement membrane (GBM) are observable with electron microscopy (EM). AS is characterized by irregular thinning and thickening of the GBM as well as replication of the lamina densa, which produces a laminated appearance or basket-weave pattern. When these changes are diffuse, a diagnosis of AS can be made. AS is genetically heterogeneous and X-linked, with both autosomal dominant and autosomal recessive modes of inheritance. However, <90% of AS cases show X-linked inheritance, caused by mutations in the *COL4A5* gene, which encodes the $\alpha 5$ chain, a type IV collagen. The $\alpha 5$ chain is expressed in the GBM, Bowman's capsule (BC) and epidermal basement membrane (EBM). In cases with typical male XLAS, immunohistochemical analysis shows a complete loss of the $\alpha 5$ chain in the GBM, BC and EBM, whereas typical female cases show segmental loss with a pattern known as mosaicism.

Key words : Alport syndrome ; *COL4A5*, somatic mosaicism