Alport 症候群と良性家族性血尿の遺伝子変異と臨床像： “Ⅳ型コラーゲン関連腎症” という概念の提唱

田中 幸代^{*1}・蓮井 正史^{*1}・野津 寛大^{*2}・飯島 一誠^{*2}

杉本 圭相^{*3}・竹村 司^{*3}・金子 一成^{*1}

(受付日：平成22年 8 月16日 採用日：平成22年 8 月21日)

要 旨

Alport 症候群 (Alport syndrome: AS) と良性家族性血尿 (benign familial hematuria: BFH) は、比較的頻度の高い遺伝性腎疾患である。前者の腎機能予後が不良であるのに対し、後者は、予後良好で、その臨床像は対照的である。近年、AS の多くは X 染色体に位置する遺伝子・*COL4A5* の変異で、また、BFH の半数近くは 2 番染色体に位置する遺伝子・*COL4A3* や *COL4A4* のヘテロ変異で発症することが明らかとなり、遺伝子解析による発症早期の鑑別が可能となってきた。一方で、従来、AS の原因遺伝子と考えられてきた *COL4A5* の変異が BFH の家系で確認されるなど、4 型コラーゲン α 鎖の遺伝子変異とその臨床像の関係には多様性が大きいことが明らかとなってきた。

今回、筆者らも *COL4A5* 変異を有するにもかかわ

らず、BFH の臨床像を呈する家系を経験し、「AS や BFH といった臨床像からの分類ではなく、病因論に立脚し、“Ⅳ型コラーゲン関連腎症” といった概念を確立すべきではないか」と考えるに至った。

はじめに

家族性に血尿を呈する疾患のうち頻度の高いものとして良性家族性血尿 (Benign Familial Hematuria: BFH) と Alport 症候群 (Alport Syndrome: AS) が知られている。BFH は、組織学的に腎糸球体基底膜 (Glomerular Basement Membrane: GBM) のびまん性の菲薄化が特徴で、予後良好な疾患である¹⁾。一方、AS は予後不良な進行性腎障害のみならず、感音性難聴や眼科的異常も伴うことがある疾患である。AS においても GBM は病初期、BFH と同様に菲薄化を呈するため、両者の鑑別は発症早期には困難である。しかし、AS のほとんどが 4 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖をコードする遺伝子 (*COL4A5*) 変異で、また、BFH の多くが 4 型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖や $\alpha 4$ 鎖をコードする *COL4A3* あるいは *COL4A4* 遺伝子のヘテロ変異で発症することが明らかとなり、最近では、遺伝子診断で早期の鑑別が可能となっている。一方で、従来、AS の原因遺伝子と考えられてきた *COL4A5* の変異が BFH の家系で確認される²⁾ など、4 型コラーゲン α 鎖の遺伝子変異とその臨床像の関係、いわゆる genotype-phenotype correlation の検討が精力的になされている^{2)~4)}。

そこで本論文では、まず、AS と BFH についての既報をまとめ、次に、筆者らが経験した BFH の家系⁵⁾ につい

^{*1}関西医科大学小児科学

(〒570-8506 守口市文園町10-1)

^{*2}神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学

^{*3}近畿大学医学部小児科学

Genotype-phenotype correlation in Alport syndrome and benign familial hematuria: proposal of a new concept of type IV collagen associated nephropathies

Sachiyo Tanaka^{*1}, Masafumi Hasui^{*1}, Kandai Nozu^{*2},
Kazumoto Iijima^{*2}, Keisuke Sugimoto^{*3},
Tsukasa Takemura^{*3}, Kazunari Kaneko^{*1}

^{*1}Department of Pediatrics, Kansai Medical University School of Medicine

^{*2}Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine

^{*3}Department of Pediatrics, Kinki University School of Medicine

Key words : 良性家族性血尿

Alport 症候群

Ⅳ型コラーゲン関連腎症

COL4A5 遺伝子異常

で紹介し、最後に「IV型コラーゲン α 鎖の遺伝子変異における genotype-phenotype correlation」について考察を加えてみたい。

1. Alport 症候群 (Alport Syndrome : AS)

【疾患概念】

AS は、1927年に Alport⁶⁾によって報告された遺伝性進行性腎炎で、しばしば感音性難聴や眼科的異常を伴う疾患である。頻度は5,000人に1人程度⁷⁾で、本邦の小児慢性腎不全の原因疾患の約5%を占める。遺伝形式は、X染色体連鎖型(X-linked:XL)が80~85%、常染色体劣性遺伝型(autosomal recessive:AR)が15%を占め、他に常染色体優性遺伝型(autosomal dominant:AD)の症例が数例報告されている⁸⁾⁹⁾。また、孤発例はCOL4A5遺伝子変異のうち10%程度を占める¹⁰⁾。

【病因と病態】

本症の病因は、GBMの主要な構成成分であるIV型コラーゲン α 3鎖、 α 4鎖、あるいは α 5鎖の遺伝子(それぞれCOL4A3, COL4A4, およびCOL4A5)の変異である。IV型コラーゲンは α 1~ α 6鎖からなり、このうち α 1と α 2はヘテロ三量体(α 1/ α 1/ α 2)を形成し生体内の基底膜に広範に分布している。GBMには α 1から α 5鎖までが存在し、このうち3本が巻き合わさって α 3/ α 4/ α 5もしくは α 1/ α 1/ α 2の三量体となり1本のコラーゲン分子を形成し、C末端の非コラーゲン(NC1)領域とN末端の7S領域ではかの分子と結合し、chicken wire様の構造となっている¹¹⁾。COL4A3, COL4A4, COL4A5のいずれかに遺伝子変異があると、その産物であるIV型コラーゲン α 3鎖、 α 4鎖、 α 5鎖のいずれかに異常が生じ、三重らせん構造の量的・質的な形成障害が生じる。このような量的・質的变化が腎機能を障害し、尿所見異常(血尿、蛋白尿)および電子顕微鏡におけるGBMの網目状変化を生じさせる。胎生期のGBMのIV型コラーゲンは α 1/ α 1/ α 2で構成されているが、生後、 α 3/ α 4/ α 5に変化していく¹²⁾。したがってASでは、乳幼児期のGBM機能については残存する α 1/ α 1/ α 2である程度、維持されるが、成長に伴い、本来、置き換わるべき α 3/ α 4/ α 5によるIV型コラーゲンが形成されないため、次第に尿所見異常や腎機能障害を呈する¹²⁾。また、コラーゲンの形成不全はラミニンなどの細胞外基質の増生によって不十分に代償されるため、GBMは菲薄化し、層状化や断裂を生じる¹²⁾。

【臨床症状】

多くは幼児期までに無症候性血尿として発症する。病

初期は顕微鏡的血尿を呈し、感冒などの際に肉眼的血尿を呈する。進行すると蛋白尿を認め、経過とともにネフローゼ症候群を呈し、腎機能低下を来す。病勢の進行の速さは、後述する遺伝形式や遺伝子変異の種類によって異なる。しばしば合併する難聴は、両側性の感音性難聴で、高音域の低下が特徴的である。日本人AS患者ではまれであるが、眼症状として両側性に前部円錐水晶体(lenticonus)や白内障および網膜病変が認められることもある¹³⁾。

以下にASの病型(遺伝形式)とそれぞれの腎予後と臨床症状の特徴について簡単に述べる。

1) X染色体連鎖型 Alport 症候群 (XLAS) : 4型コラーゲン α 5鎖をコードするX染色体(Xq22)上の遺伝子・COL4A5の変異によって発症する¹⁴⁾。末期腎不全への移行率は40歳までで男性患者で90%、女性患者で12%¹⁵⁾である。男性患者が末期腎不全に到る平均年齢は25歳で、20歳前後で腎不全へと進行する若年型と40歳前後で進行する成人型に大別される。その臨床像の違いは、遺伝子変異の種類による。すなわち、若年型はナンセンス変異や欠失、挿入、スプライスサイト変異など、蛋白合成に大きな影響をもたらす変異によって生じ、成人型はミスセンス変異で生じるとされている⁴⁾¹⁵⁾。しかし最近、男性軽症例で、GBMに α 5鎖の発現をモザイク状に認め、遺伝子解析でCOL4A5に体細胞モザイク変異が確認された¹⁶⁾。一方、女性患者の腎予後については、遺伝子変異の種類とは相関せず、X染色体の不活化が関与しているものと推測されている¹⁷⁾。また、難聴は男性患者の場合、40歳までに約80~90%に合併し¹²⁾、末期腎不全となる前に症状が現れる。遺伝子異常と相関し、XLASの男性で、30歳以下の聴力喪失率はミスセンス変異で60%、その他で90%とされている¹¹⁾。

2) 常染色体劣性遺伝型 Alport 症候群 (ARAS) : 4型コラーゲン α 3鎖および α 4鎖をコードし2番染色体(2q36)上に位置する遺伝子・COL4A3とCOL4A4の変異が、ホモもしくは複合ヘテロで生じた場合に、ARASとなり¹⁸⁾、一般に前述のXLASよりも重症化する。腎不全移行率に性差はなく、多くの患者は10~20代で末期腎不全に到る³⁾。

3) 常染色体優性遺伝型 Alport 症候群 (ADAS) : これまで数家系しか報告されていない⁸⁾⁹⁾。COL4A3およびCOL4A4のヘテロ接合体変異で発症する。腎予後は50歳までに50%程度の腎不全移行率とされ比較的良好である¹⁹⁾。

【診断】

診断は、①血尿の家族歴、②特徴的な腎病理組織所見

の存在（電子顕微鏡での広範囲の GBM の網目状変化や菲薄化および肥厚・断裂像など）、③GBM 高音域の感音性難聴、④眼科的異常、⑤発端者の末期腎不全への進行もしくは2人以上の家族内の末期腎不全患者の存在、⑥腎や皮膚の生検組織の免疫染色で、基底膜の $\alpha 5$ 鎖が男性患者で染色されず、女性患者ではモザイク状に染色される（最多の XLAS の場合）、⑦COL 4 A3, COL 4 A4 もしくは COL 4 A5 遺伝子変異の確認、⑧他の血尿および蛋白尿を呈する疾患の除外（IgA 腎症、多発性嚢胞腎、基底膜菲薄症など）によってなされる²⁰⁾²¹⁾。

【治療】

根本的治療はない。近年、蛋白尿の著明な症例を、腎糸球体硬化の進行抑制を目的としたアンギオテンシン阻害療法（アンギオテンシン変換酵素阻害薬やアンギオテンシン受容体拮抗薬の投与）や、シクロスポリンの投与が試みられている²²⁾。

2. 良性家族性血尿（Benign Familial Hematuria: BFH）

【疾患概念】

BFH とは、血尿のみ、もしくは血尿に加えて軽度の蛋白尿を呈する非進行性の遺伝性腎症に対する臨床病名である。通常、家系内に複数の血尿患者を認める。AS と異なり、一般に腎機能障害や感音性難聴、眼科的異常は伴わない。1973年、Roger ら¹⁾は、電子顕微鏡での GBM の菲薄化が特徴的所見だと述べた。頻度は比較的高く、顕微鏡的血尿を有する症例の約5～10%、3歳検診で血尿を指摘されたもののうち約30%を占めるとされている²³⁾。

【病因と病態】

近年 BFH の約40%の患者において前述の COL 4 A3 または COL 4 A4 のヘテロ変異が確認されている²⁴⁾が、変異を認めない例²⁵⁾もあり、多因子遺伝と考えられる。したがって、多くは常染色体優性遺伝とされているが孤発例もある。病理学的には、GBM の菲薄化を特徴とするため、腎糸球体基底膜菲薄症（thin glomerular basement membrane nephropathy: TBMN）という呼称もしくは BFH と同義語で用いられる。しかし、臨床的に BFH を示す症例がすべて GBM の菲薄化を呈するわけではないので、厳密には同義ではない。実際、吉川ら²⁶⁾は、50例（43家系）の小児の BFH で腎生検所見を検討した結果、びまん性の GBM の菲薄化を認めたのは19例（38%）、限局的（focal）菲薄化の見られた例が22例（44%）、正常な GBM であったのが9例（18%）であったと報告している。また、GBM の免疫染色では、 $\alpha 3$

鎖、 $\alpha 5$ 鎖ともに正常または若干弱く染色される¹¹⁾。

【臨床症状】

家系内に複数の血尿患者を認めるが、全例、血尿のみ、もしくは血尿に加えて軽度の蛋白尿を呈するのみで、通常、腎機能障害を認めない。

【診断】

血尿の家族歴と尿所見から臨床的に疑うが、AS や IgA 腎症など他の疾患との鑑別が重要となり、最終的に腎生検により診断される。①腎病理組織の光学顕微鏡レベルでは糸球体病変は正常もしくは微少変化で、尿細管間質障害を認めない、②蛍光抗体法で、各種免疫グロブリンや補体の沈着は陰性である、③電子顕微鏡における GBM のびまん性の菲薄化が特徴である。GBM の厚さが通常300nm 以上であるのに対し、小児では200～250nm 以下²⁷⁾、成人で250nm 以下（典型例は200nm 以下²⁸⁾）となり診断される²⁹⁾。小児は成人に比べ GBM が生理的に薄く、3歳未満では100nm 以下²³⁾を異常とする。

【治療】

通常、血尿のみの症例は無治療で経過観察する。

3. 症例呈示

以下に筆者らが経験した「COL 4 A5 の変異を認めたにもかかわらず、AS の臨床経過はとらず、BFH の臨床像を呈した家系⁵⁾」を紹介する。

発端者（患児）：9歳、女兒。

主訴：血尿。

家族歴：妹、父、父方祖母、父方伯母、父方いとこに無症候性血尿を認めた。しかし、蛋白尿や腎機能障害、難聴、眼科的異常を有している血縁者はいない。また血族結婚も認めない。

既往歴：特記すべきことはない。

現病歴：3歳児検尿で無症候性血尿を指摘されて以来、近医で経過を観察されていたが、小学校の就学時検診を契機に血尿の精査目的で当科を紹介され受診した。近医での経過観察中、浮腫や成長障害、易感染性などの腎機能障害を疑わせる症状は見られなかった。

初診時身体所見：身長129cm（-0.3SD）、体重27.1kg（-0.4SD）、血圧108/70mmHg。バイタルサインや身体所見に特記すべき異常を認めず、難聴や眼科的異常も見られなかった。

検査所見：表1に示したように、血液検査では明らかな異常は認めなかったものの、尿潜血（3+）、尿沈渣で赤血球数81個/HPF と血尿を認めた。しかし蛋白尿は認めなかった。

父の検査所見：父は小学生の時に学校検尿で血尿を指

表1 患児の検査所見

血液検査 (血算, 生化学)				尿 検 査	
白血球数	6,800/ μ L	Ca	9.6mg/dL	尿比重	1.025
ヘモグロビン	12.3g/dL	BMG*	1.0mg/dL	尿 pH	6.0
血小板数	26.6万/ μ L	IgA	90mg/dL	蛋白	—
ナトリウム	141mEq/L	IgG	1,031mg/dL	潜血	3+
カリウム	4.3mEq/L	ASO	<50 IU/mL	沈渣	
クロール	104mEq/L	CH50	41 U/mL	赤血球	81/HPF
尿素窒素	16mg/dL	C3	101mg/dL	白血球	0~1/HPF
クレアチニン	0.45mg/dL	ANA	(—)	尿 β 2 MG	149 μ g/L
尿酸	3.6mg/dL	HBsAg	(—)		
TP*	6.7g/dL	HCVAb	(—)	腎エコー所見	異常なし

(表中略称*: TP serum total protein; Ca carucium; BMG β 2microglobulin; IgA immunoglobulin A; IgG immunoglobulin G; ASO anti-streptolysin O; CH50 Total complement activity; C3 complement 3; ANA antinuclear antibodies; HBsAg hepatitis B surface antigen; HCVAb Hepatitis C virus antibodies)

摘され、近医で「慢性腎炎」と診断されたが、蛋白尿は伴わず経過観察とされていた。その後、成人したのちの職場検診の際の健診でも、軽度の血尿（潜血反応で $\pm$ ~1+）を認めるのみで蛋白尿はなく、血清クレアチニン値も0.89mg/dLと正常範囲内であった。

【COL4A5 遺伝子解析】

上記のような家族歴から、BFHを疑ったが、血尿を有する血縁者が図1の家系図に示すように、伴性遺伝形式であることから、XLASの可能性も否定できず、患児と父のCOL4A5遺伝子のDNAシーケンス解析を行った。その結果、Exon 34の2,999番目の塩基でグアニンがチミンに置換され、グリシンがバリンに変換されるG1000Vという新規ヘテロ変異を認めた。この変異は血尿を有さない166人の対照者には認められない変異であった。一方、COL4A3とCOL4A4の遺伝子変異は父子ともに認めなかった。また、軽症の男性AS患者で報告されている体細胞モザイク、すなわちCOL4A5遺伝子の変異を有する細胞と有さない細胞が共存している可能性を除外するために父親の末梢血白血球と尿中落下細胞を用いたDNA解析を行ったが、ヌクレオチドの分布は二峰性ではなく一峰性を示し、体細胞モザイクによるXLASの可能性は否定的であった。さらに患児および父の他に、患児の妹と父方いとこ2名についてもCOL4A5の遺伝子変異を検索し、血尿を認めたいところの8歳女児でCOL4A5遺伝子変異を認め、血尿の見られない11歳の女児のいとは変異を認めなかった（図1）。

図1 家系図（尿検査所見と遺伝子変異）

発端者（患児）の父方に血尿を有する複数の血縁者を認めたが、蛋白尿や腎機能低下を呈している者はいなかった。患児、父、患児の妹、父方いとこ2名女児のCOL4A5遺伝子検索を行ったところ、血尿を認めた8歳女児のいとはCOL4A5の変異を認め、血尿の見られなかった11歳女児のいとは変異を認めなかった。

【皮膚基底膜の α 5鎖染色（父・患児）】

患児と父の皮膚生検を行い、表皮基底膜のIV型コラーゲン染色を行った。その結果、図2に示すように、父子ともに α 2鎖は基底膜に正常に染色されたが、 α 5鎖は患児ではモザイク状に、父においては薄く弱い染色形態を呈した。

【診断と治療】

以上のように、①患児は濃厚な血尿の家族歴を有する、②男性患者と思われる父に血尿以外の異常所見（蛋白尿や腎機能障害）が見られない、③しかしながらCOL4A5遺伝子の変異によって伴性優性遺伝形式の遺伝を示している、などの所見から伴性優性遺伝型BFH（XLBFH）と診断した。現在、無治療で定期的に尿検

査を行っているが、当科初診時から2年間、進行は認めていない。

考 察

近年の遺伝子解析技術の進歩によって、IV型コラーゲン α 鎖の遺伝子異常に関する知見は飛躍的に深まった。すなわち、*COL4A5* 遺伝子の変異はXLASを呈し、一般に男性で重症、女性で軽症の臨床像を示すこと、2番染色体上の*COL4A3* または*COL4A4* の異常は、ホモもしくは複合ヘテロの異常の場合にARASを呈し重症となる一方、ヘテロの異常では常染色体優性遺伝形式の軽症型、すなわちBFHを示すこと、などが明らかとなってきた²⁵⁾³⁰⁾。

一方、筆者らが経験した*COL4A5* 変異を有する家系においては、女性のみならず男性（患児の父）も無症候性血尿という、きわめて軽微な臨床所見、すなわちBFHの臨床像を呈しており、伴性優性遺伝形式のBFHが存在することを示唆していた。*COL4A5* の変異とBFHの関係について、検索しえた範囲ではSlajpahら²⁾の報告のみであった。それによれば、*COL4A5* のミスセンス変異を有する5家系で、臨床的にBFHを呈したという。この5家系の変異は、すべてグリシンが置換される変異で、筆者らの症例と同様であった。*COL4A5* の遺伝子変異と臨床像のgenotype-phenotype correla-

tionについて、Slajpahら²⁾やGrossら⁴⁾は、IV型コラーゲン α 鎖のN末端側のグリシン-X-Yの繰り返し構造（X, Yは任意のアミノ酸, X:プリン残基, Y:ハイドロキシプロリン残基が多い）を持つコラーゲンドメインにおける変異は軽症の臨床像を呈する一方、広域・停止・フレームシフト・ドナーズプライスサイト・NC1領域などコラーゲン分子の産生や形態変化をもたらす変異は重症になると推測している。

従って、筆者らの家系もグリシン-X-Yのグリシンが1つ置換されるミスセンス変異であったため、あるいは変異部位がコラーゲンの立体構造に影響の少ない部位であったため、などがBFHの臨床像となった理由として挙げられるが詳細は不明である。

COL4A5 の変異でBFHの臨床像を取りうることを初めて報告したSlajpahら²⁾の論文では、皮膚もしくは腎生検によるIV型コラーゲン α 5鎖の発現様式については述べられていない。この点、筆者らの症例では図2に示したように、皮膚生検でBFHの腎組織の特徴とされる菲薄基底膜を示唆させる蛋白発現異常を確認しており、*COL4A5* の変異における新たなgenotype-phenotype correlationをより明確に示すことが出来たと考えている。

COL4A5 の遺伝子変異にかかわらず、遺伝子変異や生検組織での蛋白発現様式が詳細に検討できるようにな

図2 皮膚生検による表皮基底膜IV型コラーゲン染色

IV型コラーゲン α 5鎖染色（上段）：皮膚表皮基底膜（矢印）は、発端者（患児）でモザイク状に、父親で薄く弱い染色様式を呈した。

IV型コラーゲン α 2鎖染色（下段）：発端者（患児）、父親ともに正常の染色様式を呈した。

表2 4型コラーゲンα鎖の遺伝子異常と臨床病型

IV型コラーゲン関連遺伝子	遺伝子座	遺伝子産物	変異アレル	遺伝形式	臨床像
<i>COL4A3</i>	2q.35-37	IV型コラーゲンα3鎖	homozygote	AR ¹	AS ³
<i>COL4A3</i>	2q.35-37	IV型コラーゲンα3鎖	compound heterozygote	AR ¹	AS ³
<i>COL4A3</i>	2q.35-37	IV型コラーゲンα3鎖	heterozygote	AD ²	BFH ⁴
<i>COL4A3</i>	2q.35-37	IV型コラーゲンα4鎖	homozygote	AR ¹	AS ³
<i>COL4A4</i>	2q.35-37	IV型コラーゲンα4鎖	compound heterozygote	AR ¹	AS ³
<i>COL4A4</i>	2q.35-37	IV型コラーゲンα4鎖	heterozygote	AD ²	BFH ⁴
<i>COL4A5</i>	Xq.22	IV型コラーゲンα5鎖	heterozygote	X-linked	AS ³
<i>COL4A5</i>	Xq.22	IV型コラーゲンα5鎖	heterozygote	X-linked	BFH ⁴

AR¹: autosomal recessive; AD²: autosomal dominant; AS³: Alport syndrome; BFH⁴: benign familial hematuria

るにつれて、さまざまな疾患で遺伝子変異と臨床像を1対1対応で説明することは困難になってきている。また、前述のようにASとBFHは病初期においては鑑別が難しい症例も多く経験する。今回、筆者らが経験した家系を考慮に入れたIV型コラーゲンα3鎖、α4鎖、α5鎖の遺伝子異常と臨床的な病名の関係を表2に示したが、今後はASやBFHといった臨床像から鑑別するのではなく、病因論に立脚して、「IV型コラーゲン関連腎症」として一括して捉えたほうがいいのではないかと考えている。

「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) Roger, P. W., Kurtzman, N. A., Bunn, S. M. Jr., White, M. G.: Familial benign essential hematuria. *Archs. Intern. Med.* 131: 257-262, 1973.
- 2) Šlajpah, M., Gorinšek, B., Berginc, G., Vizjak, A., Ferluga, D., Hvala, A., Meglič, A., Jakša, I., Furlan, P., Gregorič, A., Kaplan-Pavlovčič, Š., Ravnik-Glavač, M., Glavač, D.: Sixteen novel mutations identified in *COL4A3*, *COL4A4*, and *COL4A5* genes in Slovenian families with Alport syndrome and benign familial hematuria. *Kidney Int.* 71: 1287-1295, 2007.
- 3) Kashtan CE: Alport syndrome: phenotypic heterogeneity of progressive hereditary nephritis. *Pediatr Nephrol.* 14: 502-512, 2000.
- 4) Gross, O., Netzer, K. O., Lambrecht, R., Seibold, S., Weber, M.: Meta-analysis of genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome: impact on clinical counseling. *Nephrol. Dial. Transplant.* 17: 1218-1227, 2002.
- 5) Kaneko, K., Tanaka, S., Hasui, M., Nozu, K., Krol, R. P., Iijima, K., Sugimoto, K., Takemura, T.: A family with X-linked benign familial hematuria. *Pediatr. Nephrol.* 25(3): 545-548, 2010.
- 6) Alport, A. C.: Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Med J.* 504-506, 1927.
- 7) Hasstedt, S. J., Atkin, C. L.: X-linked inheritance of Alport syndrome: Family Previsited. *Am. J. Hum. Genet.* 35: 1241-1251, 1983.
- 8) Jefferson J. A., Lemmink H. H., Hughes A. E., Hill C. M., Smeets H. J., Doherty C. C., Maxwell A. P. Autosomal dominant Alport syndrome linked to the type IV collagen alpha 3 and alpha 4 genes (*COL4A3* and *COL4A4*). *Nephrol. Dial. Transplant.* 12: 1595-1599, 1997.
- 9) Pescucci, C., Mari, F., Longo, I., Vogiatzi, P., Caselli, R., Scala, E., Abaterusso, C., Gusmano, R., Seri, M., Miglietti, N., Bresin, E., Renieri, A.: Autosomal-dominant Alport syndrome: natural history of a disease due to *COL4A3* or *COL4A4* gene. *Kidney Int.* 65: 1598-1603, 2004.
- 10) Heidet, L., Gubler, M. C.: The renal lesions of Alport syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 20: 1210-1215, 2009.
- 11) 仲里仁史, 服部新三郎: 遺伝性腎炎と良性家族性血尿. 小児科診療 66(4): 641-646, 2003.
- 12) 伊藤達雄: Alport 症候群. 小児内科 40増刊号: 862-866, 2008.
- 13) Xu, J. -M., Zhang, S. -S., Zhang, Q., Zhou, Y. -M., Zhu, C. -H., Ge, J., Wang, L.: Ocular manifestations of Alport syndrome. *Inter. J. Ophthalmol.* 10 (5): 835-837, 2010.
- 14) Barker, D. F., Hostikka, S. L., Zhou, J., Chow, L. T., Oliphant, A. R., Gerken, S. C., Gregory, M. C., Skolnick, M. H., Atkin, C. L., Tryggvason, K.: Identification of mutations in the *COL4A5* collagen gene in Alport syndrome. *Science* 248 (4960): 1224-1227, 1990.
- 15) Jais, J. P., Knebelmann, B., Giatras, I., De Marchi, M., Rizzoni, G., Renieri, A., Weber, M., Gross, O., Netzer, K. O., Flinter, F., Pirson, Y., Verellen, C., Wieslander, J., Persson, U., Tryggvason, K., Martin, P., Hertz, J. M., Schröder, C., Sanak, M., Krejcova, S., Carvalho, M.F., Saus, J., Antignac, C., Smeets, H., Gubler, M. C.: X-linked Alport syndrome: Natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J. Am. Soc. Nephrol.* 11 (4): 649-657, 2000.
- 16) Krol, R. P., Nozu, K., Nakanishi, K., Iijima, K., Takeshima, Y., Fu, X. J., 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. 23 (8) : 2525–2530, 2008.
- 17) Migeon B. R. : X inactivation, female mosaicism, and sex differences in renal diseases. *J. Am. Soc. Nephrol.* 19 : 2052–2059, 2008.
 - 18) Mochizuki T., Lemmink H. H., Mariyama M., Antignac C., Gubler M. C., Pirson Y., Verellen-Dumoulin C., Chan B., Schroeder C. H., Smeets H. J. M., Reeders S. T. : Identification of mutations in the $\alpha 3$ (IV) and $\alpha 4$ (IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. *Nat. Genet.* 8 : 77–82, 1994.
 - 19) 藤永周一郎 : Alport 症候群. *小児科診療 Suppl.* 697–699, 2010.
 - 20) Gregory, M. C., Terreros, D. A., Barker, D. F., Fain, P. N., Denison, J. C., Atkin, C. L. : Alport syndrome - Clinical phenotypes, incidence, and pathology. *Contrib. Nephrol.* 117 : 1–28, 1996.
 - 21) Jens Michael Hertz : Alport syndrome. *Danish Medical Bulletin* 56(3) : 105–152, 2009.
 - 22) Gross O., Kashtan C. E. : Treatment of Alport syndrome : beyond animal models. *Kidney Int.* 76 : 599–603, 2009.
 - 23) 五十嵐 隆 : 小児腎疾患の臨床. 診断と治療社. 東京, 178–179, 2006.
 - 24) Mark Haas : Alport syndrome and thin glomerular basement membrane nephropathy a practical approach to diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 133 (2) : 224–232, 2009.
 - 25) Pierides, A., Voskarides, K., Athanasiou, Y., Ioannou, K., Damianou, L., Arsali, M., Zavros, M., Pierides, M., Vargemezis, V., Patsias, C., Zouvani, I., Elia, A., Kyriacou, K., Deltas, C : Clinico-pathological correlations in 127 patients in 11 large pedigrees, segregating one of three heterozygous mutations in the *COL4A3 COL4A4* genes associated with familial haematuria and significant late progression to proteinuria and chronic kidney disease from focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 24 (9) : 2721–2729, 2009.
 - 26) Yoshikawa, N., Matsuyama, S., Iijima, K., Maehara, K., Okada, S., Matsuo, T. : Benign Familial Hematuria. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 112 : 794–797, 1988.
 - 27) Vogler C., McAdams A. J., Homan S. M. : Glomerular basement membrane and lamina densa in infants and children : an ultrastructural evaluation. *Pediatr. Pathol.* 7 : 527–534, 1987.
 - 28) Cosio F. G., Falkenhain M. E., Sedmak D. D. Association of thin glomerular basement membrane with other glomerulopathies. *Kidney Int.* 46 : 471–474, 1994.
 - 29) 山本智恵, 木村秀樹, 吉田治義, 西 慎一 : 特集 遺伝腎疾患の診断・治療 Thin basement membrane disease. *医学と薬学* 58(3) : 394–387, 2007.
 - 30) 中西浩一, 吉川徳茂 : 良性家族性血尿. 腎と透析 臨時増刊号 350–351, 2006.

Genotype- phenotype correlation in Alport syndrome and benign familial hematuria :
proposal of a new concept of type IV collagen associated nephropathies

*¹Department of Pediatrics, Kansai Medical University School of Medicine

*²Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine

*³Department of Pediatrics, Kinki University School of Medicine

Sachiyo Tanaka*¹, Masafumi Hasui*¹, Kandai Nozu*², Kazumoto Iijima*²,
Keisuke Sugimoto*³, Tsukasa Takemura*³, Kazunari Kaneko*¹

Alport syndrome (AS) and benign familial hematuria (BFH) are both familial inherited nephropathies. Gene mutations in *COL4A5* located on Xq22 are believed to be causative in most patients with AS, while homozygote or compound heterozygote mutations and heterozygote mutations in *COL4A3* gene or *COL4A4* gene located on chromosome 2 are known to be associated with autosomal recessive AS and BFH, respectively.

Accumulated knowledge, however, in regard to genotype- phenotype correlation has revealed that there is no one-to-one correspondence between genetic mutations and clinical pictures as in other gene mutations. We experienced a family with BFH caused by *COL4A5* mutation suggesting that *COL4A5* should be added to the list of causative genes for BFH, and, we therefore propose a new concept of “type IV collagen associated nephropathies” which involve both AS and BFH diagnosed by clinical findings and can be used for diseases caused by abnormal configuration of glomerular basement membrane due to mutations in *COL4A3*, *COL4A4* and *COL4A5*.

Key words : benign familial hematuria, Alport syndrome, type IV collagen associated nephropathies, *COL4A5* mutations