●症例報告●

MALL-NPHP 1 遺伝子欠失を認めた Senior-Loken 症候群の 1 例

石松 菜那^{*1}・大塚 泰史^{*1}・岡 政史^{*1}・濱崎 雄平^{*1}
青木 茂久^{*2}・杉本 圭相^{*3}・竹村 司^{*3}

(受付日：平成23年 7 月29日 採用日：平成23年 8 月26日)

要 旨

ネフロン癆は、腎髄質に嚢胞を認め小児期に末期腎不全に至る、稀な常染色体劣性遺伝疾患である。

症例は 8 歳女児、気管支喘息で前医に入院時に腎機能障害を指摘され、当科を紹介された。尿検査では低比重尿と尿細管機能障害がみられた。MRI で皮髄境界部に小嚢胞を認め、腎生検では慢性尿細管間質性腎炎が主体の末期腎不全の所見であった。ネフロン癆を考え、責任遺伝子の一つである NPHP 1 (2q 12~13) を PCR (polymerase chain reaction) 法により検索し、欠失が疑われた。そのため高密度 SNP (single nucleotide polymorphism) アレイを施行し、NPHP 1 と MALL の一部を含む欠失を認め、NPHP 1 のホモ接合欠失によるネフロン癆と診断した。眼科受診にて眼底の色調変化と網膜電図での反応低下がみられたため、Senior-Loken 症候群と診断した。ネフロン癆の責任遺伝子や病態は多彩であ

る。本症例では SNP アレイを行うことで MALL を含む NPHP 1 のホモ接合欠失を詳細に検討できた。

序 言

ネフロン癆は腎髄質に嚢胞形成を認め、小児期に末期腎不全に至る常染色体劣性の遺伝性疾患である。近年その遺伝子解析が進み、NPHP 1~11、NPHP 1 L が同定されているが、その変異遺伝子蛋白は、すべて尿細管上皮細胞の一次繊毛、基底小体、中心体に存在している。そのためネフロン癆は Ciliopathy と考えられ、現在、繊毛の役割と嚢胞性腎疾患との関係の究明が行われてきている。今回われわれは、気管支喘息発作による入院時の血液検査で腎機能障害が発見され、腎病理では慢性尿細管間質性腎炎像を呈し、PCR (polymerase chain reaction) 法、SNP (single nucleotide polymorphism) アレイにて NPHP 1 と MALL 遺伝子の欠失を同定し、眼症状を伴うことから Senior-Loken 症候群と診断した女児例を経験したので報告する。

症 例

症例：8 歳女児。

主訴：腎機能障害。

現病歴：8 歳時に肺炎、気管支喘息発作のため前医へ入院した。その際、尿検査で異常はなかったが、血液検査で腎機能障害 (BUN 33.7mg/dℓ, Cr 1.35mg/dℓ) を認めたため、精査目的で当科を紹介され入院となった。

既往歴：在胎週数41週、出生児体重3180g で出生。精

^{*1}佐賀大学医学部小児科

(〒840-8501 佐賀市鍋島 5 丁目1-1)

^{*2}佐賀大学医学部病因病態科学病態病理学分野

^{*3}近畿大学医学部小児科

A case of Senior Loken syndrome with gene deletions of NPHP1-MALL

Nana Ishimatsu^{*1}, Yasufumi Ohtsuka^{*1}, Masafumi Oka^{*1}, Yuhei Hamasaki^{*1}, Shigehisa Aoki^{*2}, Keisuke Sugimoto^{*3}, Tsukasa Takemura^{*3}

^{*1}Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Saga University

^{*2}Division of Pathology, Department of Pathology & Biodefense Faculty of Medicine, Saga University

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

Key words：ネフロン癆

Senior-Loken 症候群

NPHP 1

MALL

SNP アレイ

表1 入院時検査所見

血液検査	LD	230 IU/ℓ	IgE	421 IU/dℓ	尿検査
WBC 7600/μℓ	ALP	733 IU/ℓ	C ₃	95mg/dℓ	潜血 (－)
RBC 383×10 ⁴ /μℓ	Na	139mEq/ℓ	C ₄	18mg/dℓ	蛋白 (－)
Hb 10.6g/dℓ	K	4.0mEq/ℓ	CH ₅₀	59 U/dℓ	糖 (－)
Ht 32.0%	Cl	107mEq/ℓ	ANA	80倍	pH 5.0
MCV 83.6 fl	Ca	9.5mg/dℓ	以下すべて陰性		比重 1.003
PLT 21.1×10 ⁴ /μℓ	IP	4.8mg/dℓ	dsDNA, aRNP, Sm,		B ₂ MG 0.58 μg/mℓ
	Cystatin C	1.82mg/ℓ	SSA/AAB, Scl 70,		NAG 1.2 IU/L
TP 7.6g/dℓ			CLB2GP, Jo 1		FENA 3.74%
ALB 4.4g/dℓ	PTH-I	176pg/mℓ			%TRP 78%
BUN 32.2mg/dℓ	BNP	1.2pg/dℓ	pH	7.320	24hrCcr
Cr 1.36mg/dℓ	EPO	13.7mu/mℓ	pCO ₂	43.2mmHg	38.7mℓ/min/1.73m ²
UA 7.1mg/dℓ			HCO ₃	21.6mM/ℓ	(尿量 2401mℓ/日)
グルコース 86mg/dℓ	IgG	1531mg/dℓ	ABE	－3.7	
AST 28 IU/ℓ	IgA	178mg/dℓ			
ALT 8 IU/ℓ	IgM	84mg/dℓ			

神運動発達に異常なし。4歳以降、夜尿症はなし。4歳時に気管支喘息で近医に入院したが、その際腎障害はなかった (Cr 0.41mg/dℓ)。6歳から近視のため眼鏡を使用。これまで健診、学校検尿で異常の指摘はない。

家族歴：母、妹2名の4人家族。特記すべき家族歴なし。父方家族歴は不明。

入院時身体所見：身長122cm (－1.09SD)、体重19.2kg (－1.64SD)と正常範囲であった。明らかな外表奇形なく、血圧112/58mmHgと高血圧はなかった。眼瞼結膜の貧血はなく、胸腹部の異常所見や四肢に浮腫はみられなかった。

入院時検査所見 (表1)：血液検査では軽度の貧血と、腎機能障害 (BUN 32.2mg/dℓ, Cr 1.36mg/dℓ, UA 7.1mg/dℓ, シスタチン C 1.82mg/ℓ, CCr 38.7mℓ/min/1.73m²) があり CKD stage 3 に相当し、カルシウム、リンの値は正常範囲内であるが、Intact PTH の上昇がみられた。気管支喘息があるため IgE 上昇があったが、それ以外の免疫グロブリン・補体など免疫系の異常は認めなかった。尿蛋白・尿潜血はなく、尿は低比重で1日尿量2401mℓと多尿であった。また β₂ミクログロブリン上昇があり、尿細管機能障害が示唆された。

経過：入院後、腎機能障害の原因検索のための精査を行った。超音波で両側腎臓は年齢正常に比し小さかったが、腎嚢胞は認めなかった。しかし、MRI にて皮髄境界部に小嚢胞を数個認めた (図1)。腎生検を施行し、慢性尿細管間質性腎炎が主体の末期腎不全像と診断した (図2)。眼科診察では、近視および両角膜の直乱視と、眼底の色調変化を認めた。また、網膜電図にて sub-normal response を認めた。以上からネフロン癆と診断し、眼症状を有しており Senior-Loken 症候群と診断し

図1 MRI 結果
皮髄境界部に小嚢胞を数個認めた。

た。患児は現在、アロプリノール、炭酸水素ナトリウム内服およびエリスロポエチン補充にて治療中である。今後、末期腎不全に移行した時には透析治療・移植などの腎代替療法を考慮し、また視力障害が進行する可能性も含めて検討をする必要がある。

遺伝子解析：ネフロン癆の発症原因の精査のため、以下の遺伝子解析を行った。ネフロン癆で、最も頻度の高い NPHP 1 を解析した。方法は患者末梢血から得られた DNA を用いて、Deletion-PCR (polymerase chain reaction) 法を行った。NPHP 1 において200～300bp ほどの

図2 腎生検

糸球体総数は37個で球状硬化が13個（35%）あり，分節性硬化，メサンギウム細胞増殖，半月体形成はみられなかった。尿細管萎縮は高度（80%以上）で，基底膜肥厚を伴う尿細管が多数あり，広範囲にリンパ球を主とする細胞浸潤があった。嚢胞形成は明らかではなかった。

図3-1

図3-2

図3 NPHP1 遺伝子解析結果

プライマーを設計し増幅した。その結果、NPHP 1 遺伝子増幅がみられず NPHP 1 全体の約 2 kb の欠失と診断した (図 3-1)。さらに欠失領域を詳細に検討するため、高密度 SNP (single nucleotide polymorphism) アレイを行い、MALL の一部と NPHP 1 のすべてを含む 127kb と 157kb の欠失を認めた (図 3-2)。以上より、MALL-NPHP 1 のホモ接合欠失によりネフロン癆を発症したと診断した。

考 察

嚢胞性腎疾患は腎実質に嚢胞形成がみられる疾患で、遺伝性疾患としては常染色体優性多発性嚢胞腎、常染色体劣性多発性嚢胞腎、ネフロン癆、髓質嚢胞腎などがある¹⁾。

ネフロン癆は、腎髓質に嚢胞形成を認め小児期に末期腎不全に至る疾患で、常染色体劣性のまれな遺伝性疾患である。日本では小児期透析導入例の約 3 %、欧米では 10~15% を占めると報告されている²⁾。病理所見は、硬化糸球体を伴う尿細管間質性腎炎像を呈し、皮髓境界部に数 mm~数十 mm の小嚢胞が多数みられるのが特徴である。検尿異常を認めることは少なく、多尿、多飲、貧血、成長障害を呈し、加齢とともに末期腎不全に進行する³⁾⁴⁾⁵⁾。本症例も学校検尿では異常を指摘されておらず、気管支喘息による入院時に腎機能障害を指摘され、その後多尿や貧血も判明し、診断に至った。

ネフロン癆の責任遺伝子や病態は多彩であり、現在までに NPHP 1~11 および NPHP 1L まで遺伝子異常が判明している。ネフロン癆の原因となる変異蛋白 Nephrocystin は、主に腎尿細管上皮細胞の一次繊毛、基底小体、中心体に存在する。尿細管上皮細胞には多発性嚢胞腎における PKD 1, PKD 2, PKHD 1 も発現しており、近年これらの嚢胞性腎疾患は Ciliopathy として認識されている^{6)~10)}。ネフロン癆に眼症状を伴う場合、Senior-Loken 症候群と診断する。Nephrocystin の一部は網膜視細胞の結合繊毛にも発現しており、この部位の異常により網膜色素変性などの眼症状を呈すると考えられている⁹⁾¹¹⁾。本症例の場合、近視と Senior-Loken 症候群による網膜病変を合併し、両者により視力低下をきたしたと考えられる。欧米では臨床症状からネフロン癆を疑った場合、積極的に遺伝子検索が行われている。まず頻度の多い、NPHP 1 と NPHP 4 の遺伝子解析が行われ、異常が認められた場合は、通常確定診断のための腎生検は行わない。一方、わが国では遺伝子診断がまだ一般的に浸透しておらず、ネフロン癆を疑った場合、腎生検が実施されることが多い⁴⁾。ネフロン癆の遺伝子解析では NPHP 1 異常が 21% で最も多い。しかし、その他の遺伝

子異常はそれぞれ 2~3 % しか検出されず、全体でも約 30% でしか同定できていない。つまり、臨床所見からネフロン癆を疑って遺伝子検査を行った場合でも、70% の症例で遺伝子異常が判明しない。その場合は、病歴や検査所見、画像検査、病理所見、眼症状などの合併症を総合しての診断となり、確定診断が困難な場合もある⁸⁾。NPHP 1 の検索は、まず PCR 法による解析が行われることが多い。本症例も PCR 法を施行し、large deletion が疑われたため、高密度 SNP (single nucleotide polymorphism) アレイを行うことで NPHP 1 の欠失を詳細に検討することができ、NPHP 1 のホモ接合欠失により Senior-Loken 症候群を発症したと診断した。

SNP アレイはヒトゲノム DNA (一塩基多型) を解析するためにデザインされたアレイで、網羅的に発現遺伝子を解析できる。また、相同染色体の別々の解析が可能であることから、遺伝子変異の詳細を究明するために非常に有用である¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。今回の症例は、PCR によって欠失が疑われたこと、また父の遺伝子検査が行えなかったことから、その欠損部位を正確に診断するために高密度 SNP アレイを施行し、NPHP 1 の全領域とさらには隣接する MALL の一部の欠失が確認できた。MALL 遺伝子は、その 40% が MAL 遺伝子 (T 細胞の分化に関与) と類似しており、脂質代謝との関係が示唆されているが、その役割は正確には判明していない。Hildebrandt らは、NPHP 1 型の 22 家系のうち 16 家系で NPHP 1 と MALL 遺伝子のホモ接合欠失がみられたと報告した¹⁵⁾。このことから NPHP 1 遺伝子異常をもつ患者の中には MALL 遺伝子異常も持つ患者が多く存在する可能性がある。また、Mayer らは、400 人の加齢黄斑変性の患者に対し Genomic-wide SNP microarray を行い、4 人の患者で NPHP 1 と MALL のヘテロ接合欠失がみられたと報告した¹⁶⁾。コントロール群ではこの遺伝子異常はみられなかった。加齢黄斑変性は、日本では 50 歳以上の人口の約 1.3% にみられる疾患であり、NPHP 1 と MALL のヘテロ接合欠失を持つ人は比較的多いことが予想される。

NPHP 1 は約 85% で large deletion が確認されるが、large deletion 例では point mutation 例よりも症状が重篤であり、末期腎不全に至る時期も早い⁴⁾⁵⁾。しかし、その欠失範囲と臨床症状、合併症との関連については明確に判明していない。NPHP 1 では約 6% の患者が眼症状を合併する Senior-Loken 症候群であると報告されている。NPHP 1 に隣接する MALL 遺伝子がネフロン癆の症状と、どのように関わっているのかは判明していないが、加齢黄斑変性の患者でこの遺伝子異常がみられていること、眼症状を伴ったわれわれの症例でも MALL 遺

伝子異常がみられていることから、この遺伝子異常が眼症状に関与している可能性も考えられ、今後のさらなる症例の蓄積が望まれる。

結 語

PCR 法、高密度 SNP アレイ法による遺伝子解析にて NPHP 1 と MALL 遺伝子異常が判明したネフロン癆の患児を経験した。患児は眼症状を伴っていたため Senior-Loken 症候群と診断した。ネフロン癆は、近年その遺伝子変異について解析が進み Ciliopathy として認識されているが、その病態についてはさらなる研究が望まれる。

本論文の要旨は第46回日本小児腎臓病学会学術集会、第11回アジア小児腎臓病学会学術集会（平成23年6月、福岡）にて報告した。

「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) 中西浩一, 吉川徳茂: 嚢胞性腎疾患, 小児外科 39: 913-917, 2007
- 2) 竹村 司: Nephrocystin; 腎と透析 63: 547-549, 2007
- 3) 竹村 司: ネフロン癆: 小児科 50: 1027-1030, 2009
- 4) 竹村 司: ネフロン癆; 腎と透析 63: 857-859, 2006
- 5) Friedhelm Hildebrandt: Nephronophthisis and Medullary Cystic Kidney Disease: Pediatric Nephrology 6th edition (Editors; Ellis D Avner, William E Harmon, Patrick Niaudet, Norishige Yoshikawa), 831-848, 2009
- 6) Wolf MT, Hildebrandt F: Nephronophthisis: Pediatr Nephrol. 26: 181-94, 2011
- 7) Remi Salomon, Sophie saunier, Patrick Niaudet: Nephronophthisis: Pediatric Nephrol. 24: 2333-2344, 2009
- 8) Hildebrandt F, Attanasio M, Otto E: Nephronophthisis: disease mechanisms of a ciliopathy: J Am Soc Nephrol. 20: 23-35, 2009
- 9) Friedhelm Hildebrandt, Weibin Zhou: Nephronophthisis-Associated Ciliopathies: J Am Soc Nephrol 18: 1855-1871, 2007
- 10) 横山尚彦, 杉山紀之, 芝 大: 嚢胞性腎疾患と繊毛; 細胞工学 28: 1021-1026, 2009
- 11) 大森義裕, 古川貴久: 網膜の視細胞における繊毛タンパク質の輸送機構と疾患: 細胞工学 28: 1036-1041, 2009
- 12) 油谷浩幸: ゲノム診断の方法論; 日本臨床 67: 1156-1163, 2009
- 13) 谷田部恭: SNP アレイによる大規模遺伝子解析がもたらすもの: がん分子標的治療 7: 46-52, 2009
- 14) 間野博行: マイクロアレイ法: Modern Physician; 27: 481-485, 2007
- 15) Hildebrandt F, Otto E, Rensing C, Nothwang H. G, Vollmer M, Adolphs J, Hanusch H, Brandis M: A novel gene encoding an SH 3 domain protein is mutated in nephronophthisis type1: Nat Genet. 17: 149-53, 1997
- 16) Mayer KJ, Davis LK, Schindler EL, Beck JS, Rudd DS, Grundstad AJ, Scheetz TE, Braun TA, Fingert JH, Alward WL, Kwon YH, Folk JC, Russell SR, Wassink TH, Stone EM, Sheffield VC: Genome-wide analysis of copy number variants in age-related macular degeneration; Human Genet. 129: 91-100, 2011

A case of Senior Loken syndrome with gene deletions of NPHP1-MALL

*¹Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Saga University

*²Division of Pathology, Department of Pathology & Biodefense Faculty of Medicine, Saga University

*³Department of Pediatrics, Kinki University School of Medicine

Nana Ishimatsu*¹, Yasufumi Ohtsuka*¹, Masafumi Oka*¹, Yuhei Hamasaki*¹,
Shigehisa Aoki*², Keisuke Sugimoto*³, Tsukasa Takemura*³

Nephronophthisis (NPHP) is an autosomal recessive tubulointerstitial nephropathy and it is also one of the most frequent genetic disorders causing end stage renal disease in children.

We experienced the case of an 8-year-old female who demonstrated NPHP due to a homozygous deletion of NPHP1. She had renal dysfunction, but no abnormalities as detected by a school urine test. Her development was normal. She had polyuria (2401 mℓ/day), and a renal concentration defect (specific gravity 1.003), but no proteinuria or hematuria was observed. She had renal dysfunction (BUN 32.2mg/dℓ, Cr 1.36 mg/dℓ, cystatinC 1.82mg/ℓ, 24hr creatinine clearance 38.7mℓ/min/1.73m², β₂microglobulin 0.58 mg/mℓ).

She was near-sighted, and during an ophthalmological examination, a color irregularity was seen in the ocular fundus, and subnormal electro-retinogram findings were also revealed. Small cysts were observed on kidney MRI. In a kidney biopsy, glomerulosclerosis and chronic tubulointerstitial nephritis were observed. We diagnosed the patient to have NPHP, and performed a polymerase chain reaction analysis of NPHP1, and a large deletion of NPHP1 was thus confirmed. A high density single nucleotide polymorphism (SNP) array was able to identify deletions in both alleles of the 2q13 region, including a part of MALL and all of NPHP1. Therefore, NPHP was considered to have been affected by the homozygous deletion of NPHP1. In addition, the patient had ocular manifestations, and was thus diagnosed to have Senior-Loken syndrome. Many patients with such a NPHP1 gene mutation also have a deletion of the MALL gene. The relationship between the MALL gene and the pathology of NPHP is still unclear. Recently, both NPHP1 and MALL genes are being studied in association with eye manifestation. The SNP array is thus considered to be a good method for performing a detailed analysis of NPHP1.

Key words : Nephronophthisis, Senior-Loken syndrome, NPHP1, MALL, SNP array