腎尿細管上皮細胞の著明な脱落を呈したクローディン16 欠損症の黒毛和種牛1例

道前喜子 森田剛仁[†] 澤田倍美 島田章則

明石冴子 佐藤耕太 日笠喜朗

鳥取大学農学部 (〒680-8535 鳥取市湖山町南4-101)

(2003年4月2日受付・2003年7月29日受理)

要 約

遺伝子型検査によりクローディン16 (CL-16) 欠損症1型ホモ接合体と診断され、非常に早期に発症した、1.5カ月齢の黒毛和種牛を病理学的に検索した。臨床的に水様性下痢および間代性痙攣発作を呈し、血液検査では腎障害、低マグネシウム血症、低カルシウム血症が認められた。尿沈渣において多数の尿細管上皮細胞が確認された。肉眼的に両側の腎臓は小さく、病理組織学的には腎尿細管上皮細胞の著明な変性、壊死および脱落、ならびに尿細管基底膜の高度肥厚、間質結合組織の増生が認められた。これらの病理所見は、CL-16欠損による腎尿細管上皮細胞間のタイトジャンクション形成異常に基づく変化と考えられた。——キーワード：クローディン16、黒毛和種牛、腎臓。

日獣会誌 56, 798～800 (2003)

黒毛和種牛のクローディン16 (CL-16) 欠損症は、ヒト家族性低マグネシウム (Mg) 血症の原因遺伝子として同定されたクローディン16/パラセリン1 (CL-16/PCLN-1) 遺伝子の欠失に起因する常染色体劣性の遺伝性疾患である [1-3, 6]。1990年頃から岐阜県内に、1996年頃から東北地域に特定の種雄牛の家系内発生があり、その後各地で発生が報告されてきた [3, 4, 7]。発症年齢は生後6カ月齢前後が多く [1, 6]、臨床的に発育不良、消瘦および尿毒症を特徴とし、病理学的には腎尿細管形成異常、あるいは腎尿細管の低形成で知られている [5, 7]。血液生化学検査では尿素態窒素およびクレアチニンの上昇が著明であり、症例によっては血中Mg値の低下が認められる [1, 6]。これまで、病理組織学的に腎尿細管上皮細胞の変性、脱落が著明な症例の報告は乏しい [4]。今回、非常に早期に発症し、低Mg血症、ならびに腎尿細管の変性・壊死像が著明であった黒毛和種牛1例を病理学的に検索する機会を得たので、その概要を報告する。

材 料 お よ び 方 法

症例は、1.5カ月齢の黒毛和種牛の雄で、生後より水様性下痢、間代性痙攣発作が見られた。CL-16欠損症保因牛の交配で生まれた個体であったため、家畜改良技術研究所 (群馬県) にて遺伝子型検査を実施したところ、CL-16欠損症1型ホモ接合体と診断され、本学家畜内科学研究室

に搬入された。搬入時には起立困難、脱水、下痢および振戦が認められた。血液生化学検査では、尿素態窒素、クレアチニン、アンモニアおよび無機リンが異常高値を示し、血清カルシウム (Ca) およびMgが低値を示した (表1)。また尿検査では、混濁した低比重尿、潜血および蛋白が認められ、沈渣には多数の尿細管上皮円柱および尿細管上皮細胞が認められた (図1)。同研究室にて予後不良と診断され、安楽殺に処された。病理解剖後、各臓器を10%中性緩衝ホルマリン液で固定し、定法に従ってパラフィン切片を作製した。各臓器のヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色、腎臓のアザン染色および過ヨウ素酸シッフ反応 (PAS染色) を実施し、光学顕微鏡下で観察した。

病 理 所 見

肉眼的に、腎臓は両側ともに小さく、左側は10×

表1 血液検査所見

項目	単位	項目	単位
WBC	10,600	NH ₃	280 $\mu\text{g/dl}$
RBC	437×10^4	Na	135 mmol/l
PCV	34	K	3.3 mmol/l
TP	7.2 g/dl	Cl	101 mmol/l
BUN	>140 mg/dl	Mg	1.6 mg/dl
Crea	18.6 mg/dl	Ca	5.8 mg/dl
		P	>15 mg/dl

[†] 連絡責任者：森田剛仁 (鳥取大学農学部獣医学科家畜病理学教室)

〒680-8553 鳥取市湖山町南4-101 ☎ FAX 0857-31-5424

図1 尿沈渣像（強拡大）．多数の尿細管上皮細胞が認められる．（ステルンハイマー・マルビン染色 ×400）

図3 病理組織所見．変性・壊死した尿細管上皮細胞の尿細管腔への著明な脱落が認められる．（HE染色 ×380）

図2 病理組織所見．腎尿細管上皮細胞の変性・壊死が高度び漫性に認められる．（HE染色 ×190）

図4 病理組織所見．尿細管の再生像と思われる尿細管上皮細胞の核分裂像（矢印）および微小尿細管．間質には結合組織の増生が認められる．（HE染色 ×380）

5.5 × 4cm 大，右側は10.5 × 5.3 × 4.5cm 大であった．剖面において，皮質硬度がやや増していた．その他の臓器に著変は認められなかった．

病理組織学的には，腎尿細管上皮細胞の変性，壊死および脱落が皮質から皮髄境界部全域に高度び漫性に見られ，尿細管の減数が認められた（図2）．変性・壊死した尿細管上皮細胞の細胞質は好酸性顆粒状を呈し，しばしば尿細管腔に認められた（図3）．変性・壊死した尿細管周囲には微小尿細管の集塊や尿細管上皮細胞の核分裂像が認められ，いずれも尿細管上皮の再生像と思われた（図4）．また，尿細管上皮基底膜の不規則な肥厚が見られ，間質において結合組織の増生およびリンパ球の多巣状性浸潤が見られた．さらに，硝子円柱が多数尿細管腔に認められた．未熟な糸球体が散在性に認められた．その他，肝臓における肝細胞の高度び慢性空胞変性，小脳核における神経細胞の萎縮および脱落，スポンジ状変化，少数のスフェロイドおよびアストログリオシスが認められた．

考 察

CL-16欠損症は先天的な尿細管低形成を主徴とする疾患として知られているが，劣性ホモとして誕生しても発症が遅く肥育を完了するものや繁殖に用いられるものもあり，症状の発現程度は症例により異なる [3]．また，腎臓の変化は月齢により異なった像を呈する．すなわち，尿細管周囲の結合組織の増生や尿細管基底膜の肥厚，間質における炎症像などの二次的変化は月齢が進むにつれて増し，その病像を悪化させる [3]．臨床的に見られる腎機能低下症はこのような二次的変化が加わって生じるものと考えられる．本例の腎の病理組織像はCL-16欠損症の特徴像のそれにほぼ一致しており [3, 4]，臨床的に認められた腎機能低下は，CL-16欠損症に起因する腎不全によるものと考えられた．いわゆる腎異形成では，未熟な糸球体および尿細管の出現，間質に多数の線維芽細胞様の紡錘形細胞の出現，時に骨・軟骨組織等が認められる [5]．本例ではこれらの所見は乏しく，

未熟な糸球体の数は年齢相応の出現頻度と考えられた。本例の特徴は、非常に早期に発症し、かつ尿管上皮細胞の変性、壊死および脱落が他のCL-16欠損症の症例に比べて顕著であった点である。

本例では臨床的に水様性下痢および間代性痙攣が認められたが、その原因を明らかにすることはできなかった。これまでのCL-16欠損症の報告には同様の下痢を伴う個体はいくつかあるが、いずれも原因は不明である[7]。また、CL-16欠損症の個体で間代性痙攣を示したとの報告はなかった。なお、本例の組織学的検索で認められた小脳核における変化についても、CL-16との関連性を示唆する報告はこれまでになく、これについては偶発所見（原因不明）であると判断した。

CL-16は細胞間接着蛋白質の一つで、腎臓の特にヘンレの上行脚における尿管上皮細胞間に特異的に存在し、タイトジャンクションの形成に重要な役割を果たしている[1-3, 6-8]。本例では、病理組織学的に尿管上皮細胞の脱落および尿管腔への剥離像が著明に認められた。これら所見は、タイトジャンクション形成不全を示唆するものと推察された。

このタイトジャンクションは、隣接する尿管上皮細胞間の自由面に近い領域に位置し、尿管腔と細胞基底側とのバリアーとして機能する[1, 8]。また、Ca/Mg傍細胞輸送体としての機能も有している[1, 6]。ここでは細胞内輸送により生じた電気化学的勾配に従ってCaおよびMgの受動輸送も行っており、腎尿管におけるCa, Mgの再吸収は主にこの機能により行われている。そのため、CL-16の欠損は腎尿管上皮におけるCaおよびMgの輸送機能障害をもたらし、罹患個体は低Ca

血症、Mg血症に陥ると考えられている[1]。本例の血液生化学検査ではCaおよびMgの低値が認められ、黒毛和種牛のCL-16にもCa/Mg傍細胞輸送体機能が存在する可能性が考えられた。しかし本例の場合、腎病変が重度で尿管のバリアー機能の喪失が示唆されることから、低Ca血症、低Mg血症の原因とCL-16のCa/Mg傍細胞輸送体機能との直接の関連性を立証するには至らなかった。

引用文献

- [1] Anderson JM : *News Physiol Sci*, 16, 126-130 (2001)
- [2] Hirano T, Kobayashi N, Itoh T, Takasuga A, Nakamaru T, Hirotsune S, Sugimoto Y : *Genome Res*, 10, 659-663 (2000)
- [3] 小林正人, 稲葉 睦, 三宅陽一 : *家畜診療*, 47, 83-88 (2000)
- [4] Kuwamura M, Kajimura K, Yamate J, Kotani T, Tatesaki R, Sakuma S : *J Comp Pathol*, 116, 101-106 (1997)
- [5] Maxie MG : *Pathology of Domestic Animals Vol. 2*, Jubb KVF, et al eds, 4th ed, 461-463, Academic Press, San Diego (1993)
- [6] Simon DB, Lu Y, Choate KA, Velazquez H, Al-Sabban E, Praga M, Casari G, Bettinelli A, Colussi G, Rodriguez-Soriano J, McCredie D, Milford D, Sanjad S, Lifton RP : *Science*, 285, 103-106 (1999)
- [7] 高橋雅博, 草薙 純, 瀬田川清, 斎藤一秋, 太田和弘, 藤島信賢, 金田郁雄, 小松 茂, 斎藤幸夫, 小玉 肇, 與齋和博, 佐藤 司, 鈴木敏規 : *家畜診療*, 48, 379-384 (2001)
- [8] Tsukita S, Furuse M : *Trends Cell Biol*, 9, 268-273 (1999)

A Japanese Black Calf with Claudin-16 Deficiency Associated with Marked Loss of the Renal Tubular Epithelium

Yoshiko MICHIMAE*, Takehito MORITA†, Masumi SAWADA, Akinori SHIMADA, Saeko AKASHI, Kota SATO, and Yoshiaki HIKASA

* *Faculty of Agriculture, Tottori University, 4-101 Koyamacho-Minami, Tottori, 680-8553, Japan*

SUMMARY

As a result of genotypic examination, a 1.5-month-old Japanese Black calf was diagnosed as homozygotic for Claudin-16 (CL-16) deficiency. The animal suffered from watery diarrhea, dehydration, dysstasia, and clonic spasms. Hematological analysis revealed renal damage, hypocalcemia, and hypomagnesemia. Urinary sediment included many renal tubular epithelial cells. Necropsy showed both kidneys to be small. Histological examination showed degeneration, necrosis, and desquamation of renal tubular epithelial cells, marked thickened renal-tubule basement membranes, and marked interstitial fibrosis. These conditions may account for the abnormal formation of tight junctions between renal tubular epithelial cells caused by CL-16 deficiency.

— Key words : Claudin-16, Japanese Black calf, kidneys.

† *Correspondence to : Takehito MORITA, (Department of Veterinary Pathology, Tottori University)*

4-101 Koyamacho-Minami, Tottori, 680-8553, Japan TEL · FAX 0857-31-5424

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 56, 798 ~ 800 (2003)