

遺伝性腎疾患（特に Alport 症候群）における HLA 検索

伊藤克己, 服部元史, 川口 洋, 甲能深雪

東京女子医科大学腎センター小児科

1 序 言

近年, 3才時・幼稚園および小・中学校の集団検尿が普及するにつれて, 遺伝性腎疾患および遺伝性疾患に併発する腎障害が決して稀なものではないことが認識されてきている。

今回, これら遺伝性疾患のなかでも, 特に Alport 症候群について, その病因・病態の解明の糸口として, HLA 抗原系の検索をおこなったので報告する。

2 対象・方法

当科で Alport 症候と診断した 1 家系, 25 名を対象として, HLA 抗原系の検索をおこなった。

方法は Terasaki らの方法に準じて, micro-cytotoxicity 法を用いた。

3 結 果

Alport 症候群の 1 家系 25 名の HLA 抗原の結果を図 1 に示す。尿毒症状態を主訴に来院した男児が発端者で, 図中矢印で示してある。母親の兄弟例を, Sib.1~8 とした。

Sib.1 家族では, 祖母が血尿を有し, その子供のうち女性 2 人が尿毒症状態で, さらにそのうち 1 人は難聴を伴い血液透析を受けている。いづれの患者も, その HLA ハプロタイプに Aw31・Bw51 をもち, そのほかの正常者には Aw31・Bw51 ハプロタイプは認められなかった。

Sib.2 家族は, 血尿と難聴を有する男性が 1 名存在し, その HLA は Aw31・Bw51 であった。尚, その父親は Aw31・Bw51 ハプロタイプ

を持っているにもかかわらず, 特別な自他覚症状は認めなかった。

Sib.3 家族は, 母親が血尿・高血圧を有し, その子供のうち, 男性が血液透析を受けている。母親は Aw31・Bw51 ハプロタイプを有するものの, 二人の子供のうち, 母親と同じハプロタイプを持つ女性は無症状であるのに対し, 血液透析を受けている男性には, Aw31・Bw51 ハプロタイプは認められなかった。

Sib.6 家族は, 母親が血尿を有し, 三人の子供のうち, 一人は血尿を有し, もう一人は血液透析を受けていた。母親・娘とも Aw31・Bw51 ハプロタイプを有していたが, 血液透析を受けている男性(発端者)は, 図 2 に示す

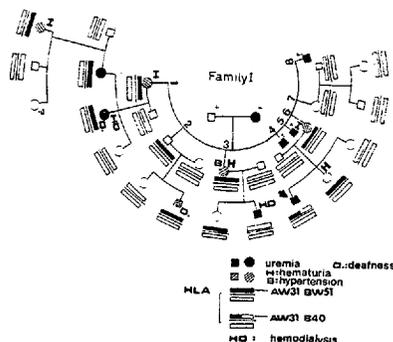


図 1

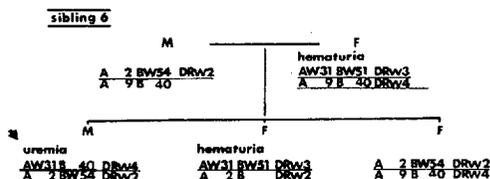


図 2

様に、母親由来の Aw31・B40・DRw4 ハプロタイプを認めた。このハプロタイプは染色体交叉の結果を示すものと思われる。

Sib.7 家族は、全員無症状であったが、母親が Aw31・Bw51 ハプロタイプを有していた。

4. 考察

Alport 症候群は、1927 年 Alport が神経性難聴に伴う腎障害が同一家系内の多くの家族に見い出された症例を報告したことにはじまる。

病因としていくつかの仮説が提唱されており、その一つに本症患者の糸球体基底膜組成を生化学的に分析した成績によると、アミノ酸組成において、hydroxyproline・hydroxylysine・half cysteine 含有量が正常人の糸球体基底膜に比し減少していると云われている。このことは、本症患者が遺伝的に糸球体をはじめとする全身の基底膜の代謝異常をもち、1 gene・1 enzyme theory に基づき、腎障害・聴力障害など多彩な症状を呈する可能性を示していると思われる。

しかし、現在未だ Alport 症候群の病因・病態については未解決の部分が多い。

さて、HLA 抗原の特徴の一つは、同一の遺伝子座に座を占める抗原がきわめて多種であることで、この特性が疾病感受性遺伝子の分析に役立っている。そこで、HLA 領域にある遺伝子群とその産物についての研究は、疾病の病因を考えるうえで大きな役割を果たすものと思われ、今回小児遺伝性腎疾患のなかで、特に Alport 症候群につき、HLA 抗原系の検索をおこなった。

ところで、HLA と疾患感受性との間に相関が見い出される理由として、一つは細胞表面にある HLA 抗原自身が、ウイルスその他の病原性因子のレセプターとして働くか、あるいは細胞表面にあるウイルスレセプターに対して HLA 抗原がなんらかの影響を及ぼすことによって、ある HLA 抗原特異性はある

種のウイルス感染を受けやすくなるのではないかという考えがある。また一つには、HLA 抗原がウイルスその他の病原体と共通な抗原決基をもっていて、そのためこのような病原体に対しては、not self の認識が不十分で、防御反応としての免疫応答がおきにくく感染しやすいのだという考え方がある。以上二つの考え方は HLA 抗原が発病に直接関与する場合であるが、一方 HLA 抗原は遺伝的マーカーにすぎないという考え方がある。すなわち HLA 遺伝子座と疾病感受性に重要な影響か及ぼす遺伝子座とは非常に近接して存在しており、しかもその二つの遺伝子の間に連鎖不平衡があるために、HLA を調べることによって疾病感受性遺伝子座にある遺伝子についての情報をうかがい知ることができるというものである。

今回、詳細に HLA 抗原を調べ得た Alport 症候群 1 家系の検討では、血尿・高血圧・難聴・尿毒症など Alport 症候群関連症状を有する 10 名のうち、9 名までが Aw31・Bw51 ハプロタイプを有していた。それに対し、上記症状を有する者のうち、Aw31・Bw51 ハプロタイプ以外の HLA 抗原系を有した者は、10 名中 1 名にすぎなかった。一方、Aw31・Bw51 ハプロタイプを有しながら全く無症状の者が 3 名認められた。さらに、今回は示さなかったが、他の Alport 症候群患者 6 名の HLA 抗原の検索では、上記の Aw31・Bw51 ハプロタイプを有している者は認められなかった。

今回検討した Alport 症候群 1 家系では、その疾患感受性と Aw31・Bw51 ハプロタイプとの有意な相関性が認められた。しかし、Aw31・Bw51 ハプロタイプを有しながら全く無症状の者が存在することや、他の Alport 症候群例では Aw31・Bw51 ハプロタイプが見い出せなかったことより、Aw31・Bw51 ハプロタイプは、Alport 症候群の病因に直接関連しているのではなく、遺伝的マーカーではない

かと思われる。すなわち、Alport 症候群の疾患感受性遺伝子は、第 6 染色体上に存在する可能性が示唆された。しかし、Alport 症候群の遺伝形式では、多くは常染色体優性遺伝であるとされているが、他に伴性として X 染色体に関連した遺伝形式を推測させる臨床的事実も存在している。このことは、Alport 症候群発症に関連する遺伝子は単独ではなく多数存在している可能性を十分に示唆するものと考えられる。

いずれにしても、HLA 抗原と疾患の相関を見出すことは、一般に疾患発生の予知と予防対策・病型決定・予后判定とその臨床応用はひろい。

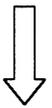
今后、Alport 症候群についても、まず HLA 抗原検索例を増やし、疾患に普遍的な HLA 抗原を発見するよう努力すると共に、これからは臨床症状・病態との相関で HLA 抗原を検討していくことが必要だと思われる。同時に、今后、新しい抗原・新しい遺伝子座が発見され、疾患との相関性がより詳細に分析されることが望まれる。

5. 結 論

Alport 症候群 1 家系、25 名に HLA 抗原系の検索をしたところ、その疾患感受性と Aw 31・Bw51 ハプロタイプが相関していることが示された。このことは、Alport 症候群の疾患感受性遺伝子が第 6 染色体上に存在する可能性を示唆するものと思われる。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



5. 結論

Alport 症候群 1 家系, 25 名に HLA 抗原系の検索をしたところ, その疾患感受性と Aw31 . Bw51 ハプロタイプが相関していることが示された。このことは, Alport 症候群の疾患感受性遺伝子が第 6 染色体上に存在する可能性を示唆するものと思われる。