

5. 日本人ネフロン癆患者の実態とその特徴について

塩谷拓嗣 杉本圭相 宮沢朋生 西一美 宮崎紘平 岡田 満
坂田尚己 竹村 司

小児科学教室

【緒言】ネフロン癆 (Nephronophthisis: NPH) は、腎髄質に嚢胞形成を認める疾患の代表であり、組織学的には、進行性の硬化、硝子化糸球体を伴う尿細管間質性腎炎像を呈する。小児期末期腎不全にいたる原因の約4~5%を占める。最も頻度が高いものが若年性ネフロン癆であり、責任遺伝子としてNPHP1があげられるが、本邦における本症の患者実態は明らかにされていない。

【目的】本邦のネフロン癆患者の臨床・組織学的所見と遺伝子学的特徴を明らかにし、その実態を明らかにすることである。

【方法】臨床・組織学的にネフロン癆が疑われた35名の患者について、発見動機、腎症状の特徴、腎外症状の分析ならびにNPHP遺伝子解析を実施した。

【結果】患者発生状況は、47都道府県から大きな偏りなく患者が発生しており、地域偏在性や男女比に明らかな差は認めなかった。患者年齢の中央値は、12.5歳であった。発見動機は、学校検尿などのマススクリーニング検査による頻度は低く、偶然腎機能障害が発見されたものを含めても全体の50%以下で

あった。尿異常の特徴としては、低比重尿や低分子蛋白尿の頻度が高かった。腎組織所見としては、腎髄質を中心とする尿細管の嚢胞様拡張、尿細管基底膜の不規則性変化は高頻度に存在していた。NPHP遺伝子解析と日本人の特徴としては、NPHP1異常が最も多く、large deletionが多かった。また、NPHP1, NPHP3, NPHP4の各遺伝子にヘテロの異常を1個ずつ有する複合型ヘテロ接合体が、欧米と同じくわが国にも存在することが明らかとなった。

【考察】発見時、身体発育不全や貧血といった腎外症状を呈するものが多く、本疾患の早期発見の困難で、アルブミン尿の検出を優先した現在の試験紙法の盲点を突く疾患である。NPHP遺伝子に異常を認めたものは全体の54.2%であり、残りの約45%の症例では、臨床組織学的にネフロン癆が疑われても、解析した範囲内のNPHP遺伝子に異常を認めないものであった。このことは、他のNPHP遺伝子の異常、あるいはネフロン癆とは異なった疾患を解析している可能性が考えられた。

6. $\alpha 2$ -アンチプラスミンは閉経後モデルマウスにおける骨粗鬆症の病態に関与する

汐見光人^{1,2} 河尾直之² 矢野昌人² 岡田清孝² 田村行識² 奥本勝美³
松尾理² 梶博史² 赤木将男¹

¹整形外科学 ²再生機能医学 ³ライフサイエンス研究所

【目的】閉経後骨粗鬆症では、単球系細胞における炎症性サイトカインの発現が亢進し、骨吸収が亢進することが知られている。また、血栓の溶解に関わる線溶系関連因子が、骨代謝において線溶系を介さない機能を発現する。しかし、線溶系の抑制因子である $\alpha 2$ -アンチプラスミン ($\alpha 2$ -AP) の骨代謝における役割は不明である。今回我々は、閉経後骨粗鬆症における $\alpha 2$ -APの役割を、卵巣摘出 (OVX) マウスおよびマウス単球様細胞株 Raw 264.7, マウス骨芽細胞様細胞株 MC3T3-E1 を用いて検討した。【方法】野生型および $\alpha 2$ -AP欠損マウスに7週齢でOVXあるいはsham手術を行い、8週後に解析した。【結果】OVXにより血漿 $\alpha 2$ -AP濃度は有意に増加し、OVXによる血中骨吸収、骨形成マーカー、IL-1 β の増加が $\alpha 2$ -AP欠損により有意に抑制された。定量CT解析では、OVXによる大腿骨遠位骨端部の海綿骨密度の低下が $\alpha 2$ -AP欠損により有意に抑制された。MC3T3-E1細胞への $\alpha 2$ -AP添加は、骨芽細胞分化マーカーのmRNAレベルに影響を及

ぼさなかった。Raw 264.7細胞への破骨細胞分化誘導因子存在下における $\alpha 2$ -AP添加は、破骨細胞形成数および破骨細胞関連マーカーのmRNAレベルを有意に抑制した。Raw 264.7細胞への $\alpha 2$ -AP添加は、IL-1 β , TNF α のmRNAレベルを有意に増加させた。プラスミンにこの作用がなかったことから、 $\alpha 2$ -APのこの作用におけるMAPキナーゼ (MAPK) の関与を検討した。 $\alpha 2$ -APはERK1/2, p38MAPKといったMAPKのリン酸化を促進する一方、これらの各MAPKの抑制剤の添加は、 $\alpha 2$ -AP添加により増加したIL-1 β のmRNAレベルをそれぞれ有意に抑制した。【考察および結論】今回の結果より、 $\alpha 2$ -APがERK1/2, p38 MAPK経路を介して単球系細胞におけるIL-1 β , TNF α の産生を増加させ、OVXマウスでの骨吸収亢進による海綿骨密度低下に関与することが示唆された。 $\alpha 2$ -APを治療標的とすることは、閉経後骨粗鬆症の治療に役立つものと考えられる。