

論 文 要 旨

Decreased urinary excretion of the ectodomain form of megalin (A-megalin) in children with *OCRL* gene mutations

(*OCRL* 遺伝子変異を有する小児における尿細管性蛋白尿の出現メカニズム)

関西医科大学 小児科学講座
(指導：金子一成教授)

大 沼 竹 紫

【はじめに】

低分子蛋白尿を特徴とする Dent 病（特発性尿細管性蛋白尿症）の約 60%の患者においては、X 染色体上に位置するクロライドチャンネル 5(*CLCN5*)遺伝子が責任遺伝子とされる（1 型 Dent 病）。一方 10~15%の患者は、Lowe 症候群（先天性白内障などの眼症状、精神発達遅延などの中枢神経障害、および近位尿細管機能異常を主徴とする X 染色体劣性遺伝疾患）の責任遺伝子・*OCRL1* 遺伝子の変異を有し 2 型 Dent 病と呼ばれる。*OCRL1* 遺伝子は X 染色体長腕の Xq25-26 に位置し、inositol polyphosphate-5-phosphatase (OCRL-1)をコードしているが、この遺伝子の変異が、なぜ Lowe 症候群と 2 型 Dent 病患者に共通して見られる尿細管性蛋白尿を引き起こすのかは不明である。*CLCN5* 遺伝子変異による 1 型 Dent 病では、近位尿細管上皮細胞の管腔側に高発現する megalin のリサイクル障害が尿細管性蛋白尿の原因であると考えられている。エンドサイトーシス受容体である megalin は、全長型 C- megalin と細胞外ドメイン切断型 A- megalin の 2 分画が存在し、糸球体で濾過された低分子蛋白の再吸収・代謝に関与している。

そこで *OCRL1* 遺伝子変異を認める Lowe 症候群や 2 型 Dent 病患者の尿細管性蛋白尿の出現に megalin がどのように関係しているのかを明らかにする目的で尿中の megalin 排泄分画の検討を行った。

【研究方法】

当科で経過観察中の *OCRL1* 遺伝子変異を有する男児 5 例(年齢中央値 9 歳、5-15 歳)を対象とした。全例、尿細管性蛋白尿を認めている。随時尿中の C- megalin と A- megalin を ELISA 法で測定し、クレアチニン補正の上、正常対照 50 例（男児 25 例、年齢中央値 5.9 歳、1-16 歳）および 1 型 Dent 病小児 1 例と比較検討を行った。

【結果】

正常対照では尿中 megalin 分画は A-megalin、C- megalin [中央値(2.5-97.5 パーセントイル): 1809.4 (777.6-4791.7) vs. 3.1 (0-33.1) pmol/g Cr]と A- megalin が大部分を占めていた。

OCRL1 遺伝子変異を有する小児において尿中 C- megalin は正常対照と比して同等であった。一方、尿中 A- megalin は最年少の 5 歳の男児例を除く 5 例中 4 例と 1 型 Dent 病小児で正常対照と比して低値であった。

【考察】

OCRL-1 は細胞内輸送や細胞膜の形態形成に関与していることが知られている。今回の検討で、*OCRL1* 遺伝子変異の小児では全長型の C- megalin の排泄低下はないものの最年少の 1 例を除き 4 例で 1 型 Dent 病患者と同様に細胞外ドメイン切断型である A- megalin の尿中排泄が低下していた。このことから、

OCRL1 遺伝子変異で見られる尿細管性蛋白尿の原因も1型Dent病と同様に近位尿細管細胞における *megalin* のリサイクル障害が原因と考えられた。

また最年少の1例では尿細管性蛋白尿を認めるにも関わらず、A-*megalin* の排泄は正常であった。このことから *OCRL-1* と相互作用を有する *inositol polyphosphate-5-phosphatase B* (*INPP5B*) が幼少期には *OCRL-1* 機能を代償している可能性が示唆された。