

大沼 竹紫 氏の学位審査結果の要旨

主査：塩島 一郎

副査：木梨 達雄、松田 公志

Xq25-26 に存在する OCRL1 遺伝子はホスファチジルイノシトールの脱リン酸化酵素をコードし、先天性白内障・精神発達遅滞・低分子蛋白尿を 3 主徴とする Lowe 症候群、および、低分子蛋白尿が主たる徴候である 2 型 Dent 病の原因遺伝子である。糸球体で濾過された低分子量蛋白は近位尿細管の管腔側に発現するメガリンと呼ばれる受容体に結合し細胞内に取り込まれることにより再吸収され、その後メガリンはリサイクルされ再び管腔側に発現することが知られている。

そこで申請者らは OCRL1 に遺伝子変異を有する Lowe 症候群または 2 型 Dent 病の患者において尿中メガリン排泄量を測定したところ、切断されて細胞外ドメインのみとなったメガリンの排泄量が正常対照群と比較して低値であることが明らかになった。この結果は Lowe 症候群および 2 型 Dent 病の低分子蛋白尿が、近位尿細管上皮細胞におけるメガリンのリサイクル障害の結果、管腔側のメガリン発現量が減少することによって生じることを強く示唆する結果と考えられた。

本研究は非常に稀な遺伝性疾患である Lowe 症候群および 2 型 Dent 病の発症機構の一端を明らかにしたもので、その臨床的意義は大きいと思われる。