

## IV型コラーゲンとIV型コラーゲン遺伝子異常症 (Alport症候群) 動物モデル

内藤 一郎

重井医学研究所 超微病理部門

### IV型コラーゲン

IV型コラーゲンは基底膜を構成するシート状のコラーゲンであり、現在6種類の構成 $\alpha$ 鎖が見ついている。その局在には $\alpha$ 鎖特異性が認められている。すなわち、 $\alpha 1$ 鎖と $\alpha 2$ 鎖は広範囲に存在し、しかし他の $\alpha$ 鎖は特定の組織臓器に局在する<sup>1)</sup>。たとえば、腎糸球体基底膜 (GBM) は $\alpha 3$ 鎖、 $\alpha 4$ 鎖、 $\alpha 5$ 鎖が主体を成すが、メサンギウム基質は $\alpha 1$ 鎖と $\alpha 2$ 鎖で構成され、ボウマン嚢や皮膚の基底膜では $\alpha 1$ 鎖と $\alpha 2$ 鎖に加えて $\alpha 5$ 鎖と $\alpha 6$ 鎖が存在する。コラーゲンは3本の $\alpha$ 鎖が会合し1本の分子を形成する。IV型コラーゲンの場合、 $\alpha$ 鎖の組織内の共存様式やIV型コラーゲン遺伝子異常症であるAlport症候群での欠損様式から3種類の会合様式が考えられている。すなわち、 $\alpha 1/\alpha 1/\alpha 2$ 、 $\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5$ 、それに $\alpha 5/\alpha 5/\alpha 6$ である<sup>2)</sup>。

IV型コラーゲン $\alpha$ 鎖の遺伝子は対になって存在する。ヒトでは $\alpha 1$ 鎖遺伝子COL4A1と $\alpha 2$ 鎖遺伝子COL4A2は第13染色体上に、 $\alpha 3$ 鎖遺伝子COL4A3と $\alpha 4$ 鎖遺伝子COL4A4は第2染色体上に、 $\alpha 5$ 鎖遺伝子COL4A5と $\alpha 6$ 鎖遺伝子COL4A6はX染色体上に存在する。

### Alport症候群

Alport症候群はIV型コラーゲン遺伝子の異常に起因する遺伝性の腎障害である。その原因遺伝子としてはCOL4A5の異常が最も頻度が高く、次いでCOL4A3またはCOL4A4の異常である。前者はX連鎖優性遺伝を、後者は常染色体劣性遺伝を呈する。原因は不明だが、常染色体優性遺伝を呈するものもある。

X連鎖優性および常染色体劣性型のAlport症候群ではGBMのIV型コラーゲン主成分である $\alpha 3$ 鎖、 $\alpha 4$ 鎖、 $\alpha 5$ 鎖全てが消失する。この現象は次のように理解されている。つまり、X連鎖優性遺伝では $\alpha 5$ 鎖に異常があるため $\alpha 3$ 鎖や $\alpha 4$ 鎖は $\alpha 5$ 鎖と会合できず、したがって3種類全ての $\alpha$  (IV)鎖がGBMから消失するのである。常染色体劣性型でも同じ理由で3種類の $\alpha$ 鎖が消失する。X連鎖優性遺伝ではさらに $\alpha 5$ 鎖と $\alpha 6$ 鎖との会合も障害されるため、ボウマン嚢

や皮膚基底膜から $\alpha 5$ 鎖と $\alpha 6$ 鎖が消失する<sup>3, 4)</sup>。

### Alport症候群の病因

GBMの $\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5$ のコラーゲン分子はGBMの機能、すなわち選択透過性を維持するうえで不可欠の要素で、そのためAlport症候群患者は幼少より血尿を呈する。やがてGBMは形態学的にも異常を示し、本来一層であるべきlamina densaが多層化、あるいは網状構造を呈する。さらに年齢とともに蛋白尿が現れ、その結果、尿細管間質の著明な細胞浸潤を来す。やがて患者は腎機能の低下を来し、最終的には腎不全に至る。しかし腎不全に至るまでの年齢はおよそ10代半ばから30代半にかけてである。このように長い年月をかけて病気は進行する<sup>5)</sup>。

このような事実から、GBMの $\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5$ の欠如は血尿の原因とはなっても、その後の腎機能の低下に至るまでにはさまざまな要因が関与することが考えられる。事実、風邪などの炎症により患者の血尿や蛋白尿は一時的に増悪を来す。これはまた、炎症等の発生を抑えることで腎不全に至るまでの時間を延長、あるいは腎不全そのものを予防できる可能性を示している。

### Alport症候群の実験モデル

この疾患の治療法として、遺伝子治療も検討されているが実現にはまだほど遠い状況である。前述のような現象から考えて、腎不全に至るまでの時期を延長するための予防法は比較的可能性の高い療法である。その検討には実験動物が不可欠である。現在、数種のイヌで自然発症のIV型コラーゲン突然変異が報告されている (表1)。また複数のノックアウトマウスも開発されている (表1)。

免疫抑制剤は比較的可能性の高い治療法である。その一つ、サイクロスポリンを予防的に患者に投与し、腎不全発症を抑制したとの報告も見られる<sup>6)</sup>。しかしサイクロスポリンそのものに腎障害を起こす可能性もあり、この予防法も問題が残る。他の免疫抑制剤での検討が望まれる。それにはこれら動物モデルが貢献するものと期待する。

Table 1 Mouse and dog models for Alport syndrome (AS)

1. Col4a3 knockout mice, models for autosomal recessive AS  
 \*Miner JH, Sanes JR: Molecular and functional defects in kidneys of mice lacking collagen alpha 3(IV): implications for Alport syndrome. J Cell Biol 1996; 135: 1403-13.  
  
 \*Cosgrove D, Meehan DT, Grunkemeyer JA, Kornak JM, Sayers R, Hunter WJ, Samuelson GC: Collagen COL4A3 knockout: a mouse model for autosomal Alport syndrome. Genes Dev 1996; 10: 2981-92
2. Deletion of col4a3 to col4a4 genes, model for autosomal recessive AS  
 \*Lu W, Phillips CL, Killen PD, Hlaing T, Harrison WR, Elder FF, Miner JH, Overbeek PA, Meisler MH: Insertional mutation of the collagen genes Col4a3 and Col4a4 in a mouse model of Alport syndrome. Genomics 1999; 61: 113-24
3. X-linked dominant AS in Samoyed dog  
 \*Jansen B, Thorner P, Bauml R, Valli V, Maxie MG, Singh A: Samoyed hereditary glomerulopathy (SHG). Evolution of splitting of glomerular capillary basement membranes. Am J Pathol.1986; 125: 536-45.
4. Autosomal recessive AS in English cocker spaniels  
 \*Lees GE, Helman RG, Kashtan CE, Michael AF, Homco LD, Millichamp NJ, Ninomiya Y, Sado Y, Naito I, Kim Y: A model of autosomal recessive Alport syndrome in English cocker spaniel dogs. Kidney Int. 1998; 54: 706-19.
5. Autosomal dominant AS in bull terrier  
 \*Hood JC, Savige J, Hendtlass A, Kleppel MM, Huxtable CR, Robinson WF: Bull terrier hereditary nephritis: a model for autosomal dominant Alport syndrome. Kidney Int. 1995; 47: 758-65.

## 文献

- 1) Ninomiya Y et al: Differential expression of two basement membrane collagen genes, COL4A6 and COL4A5, demonstrated by immunofluorescence staining using peptide specific monoclonal antibodies. J Cell Biol 130: 1219, 1995
- 2) Sado Y et al: Expression of collagen IV genes and Goodpasture antigens. in "Extracellular Matrix Cell Interaction; Molecules to Disease" ed. by Ninomiya Y et al, Japan Sci. Soc. Press, Tokyo/S. Karger, Basel, pp235, 1998
- 3) Naito I et al: Relationship between COL4A5 gene mutation and distribution of type IV collagen in male X-linked Alport syndrome. Kidney International 50: 304, 1996
- 4) Nomura S et al: Molecular genetic and immunohistochemical study of autosomal recessive Alport's syndrome. Am J Kidney Dis 31: E4, 1998
- 5) の村信介、内藤一郎；遺伝性糸球体腎炎（Alport症候群）黒川清、松澤佑次編集、「内科学、第9章腎・尿路疾患・水電解質異常」、文光堂、東京、pp. 1487, 1999
- 6) Callis L, Vila A, Carrera M, Nieto J: Long term effects of cyclosporine A in Alport's syndrome. Kidney Int. 55: 1051, 1999.

## 著者の連絡先

内藤一郎（ないとういちろう）

重井医学研究所 超微病理部門

住所：〒701-0202 岡山市山田2117

電話：086-282-3113、FAX：086-282-3115

E-mail：smri@mx9.tiki.ne.jp