



Comparison of clinical and genetic characteristics between Dent disease-1 and Dent disease-2

Sakakibara, Nana

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2020-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7859号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007859>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Comparison of clinical and genetic characteristics between Dent disease-1 and Dent disease-2

Dent disease-1 と Dent disease-2 の臨床遺伝学的差異に関する検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

小児科学

(指導教員：飯島 一誠教授)

榊原 菜々

(要旨)

【背景】

Dent 病は低分子蛋白尿、高 Ca 尿症、腎石灰化、腎結石などを特徴とする X 連鎖型の遺伝性腎疾患である。Dent 病は原因遺伝子から二つのタイプに分けられ、約 60%が *CLCN5* 遺伝子異常による Dent disease-1 (OMIM #300009)であり、約 15%が *OCRL* 遺伝子異常による Dent disease-2 (OMIM #300555)である。しかし通常 Dent 病は腎外症状に乏しいため、遺伝子検査なしに両者を鑑別することは難しいとされている。

Dent disease-1 の原因遺伝子である *CLCN5* は、X 染色体の Xp11.22 に位置し、chloride channel である ClC-5 をコードする遺伝子であり、主に近位尿細管の early endosome に発現している。一方、Dent disease-2 の原因遺伝子である *OCRL* は、X 染色体の Xq25 に位置し、イノシトールリン脂質の脱リン酸化酵素である OCRL 蛋白をコードしている。近位尿細管のみならず脳を含めた全身に発現しており、イノシトールリン脂質の調節により様々な細胞機能に関与するとされる。

OCRL はもともと Fanconi 症候群、先天性白内障、筋力低下、精神運動発達遅滞を特徴とする Lowe 症候群の原因遺伝子として発見されたが、後に Dent 病の一部は *OCRL* の異常により発症することが明らかになった。Dent disease-2 と Lowe 症候群は同じ遺伝子異常を持つにも関わらず、両者の臨床症状は大きく異なっているが、Dent disease-2 の一部において、軽度の白内障や筋原性酵素の上昇などを認めることから、Dent disease-2 は Lowe 症候群の軽症表現型であるとする報告もみられる。

こういった背景から、Dent disease-1 と Dent disease-2 では異なった臨床像を示す可能性があると考えられたため、その違いを明らかにすべく、両者の臨床像について比較検討を行った。

【方法】

2014 年以降、当院で実施した遺伝子解析により、Dent 病と診断された男性例 (Dent disease-1: 72 例 64 家系、Dent disease-2: 13 例 10 家系)を対象とした。これらの患者について、遺伝子解析依頼時に検査依頼医師が作成した調査票から、臨床症状や検査値のデータを収集し、両者の臨床像の違いについて検討した。

【結果】

遺伝子解析依頼時の年齢は Dent disease-2 で有意に低かった (中央値: 5.0 vs 3.0 歳, $p=0.03$)。身長 SD 値は Dent disease-2 で有意に低かった (中央値: -0.2 vs -2.2 SD, $p<0.01$)。精神発達の異常の有無に差はなかった (7% vs 23%, $p=0.11$)。Cr-eGFR は Dent disease-2 で有意に低く (中央値: 127 vs 84 ml/min/1.73m², $p<0.01$)、慢性腎臓病 (CKD) Stage2 以上 (Cr-eGFR<90ml/min/1.73m²) へ進行している患者の割合も有意に高かった (8% vs 58%, $p<0.01$)。筋原性酵素は Dent disease-2 で有意に高く、以下の検査項目で有意差を認めた; AST (中央値: 33 vs 50 IU/L, $p<0.01$)、ALT (中央値: 16 vs 20 IU/L, $p=0.03$)、LDH (中央値: 267 vs 367 IU/L, $p<0.01$)、CK (中央値: 154 vs 286 IU/L, $p<0.01$)。代謝性アシドーシスを認めた症例はなかった。血清ナト

リウム、カルシウム値に有意な差を認めなかったが、血清カリウム、リンおよび尿酸値は Dent disease-2 で以下のように有意に高かった;血清ナトリウム (中央値: 139 vs 138 mEq/L, $p=0.61$)、血清カリウム (中央値: 4.0 vs 4.2 mEq/L, $p=0.02$)、血清カルシウム (中央値: 9.7 vs 9.8 mEq/L, $p=0.95$)、血清リン (中央値: 4.7 vs 5.3 mg/dL, $p=0.01$)、血清尿酸 (中央値: 3.6 vs 4.0 mg/dL, $p=0.02$)。また尿蛋白 Cr 比(中央値: 1.6 vs 3.5 g/gCr, $p=0.01$)、尿中 Ca/Cr(中央値: 0.25 vs 0.69, $p=0.01$)は Dent disease-2 で有意に高かったが、尿中 $\beta 2$ -microglobulin (中央値: 64,900 vs 102,300 $\mu\text{g/mL}$, $p=0.17$)では有意差を認めなかった。腎石灰化を有する頻度(22% vs 0%, $p=0.11$)には差を認めなかった。

【考察】

Dent 病は一般に腎外症状に乏しいため、Dent disease-1 と Dent disease-2 を臨床症状から鑑別することは困難であるとされてきたが、今回の検討において、これら 2 疾患の臨床像に差を認めた。過去の報告でも、Dent disease-2 で有意に低身長であること、尿中 Ca 排泄が多いこと、AST、ALT、CK、LDH といった筋原性酵素が高いことなどが指摘されており、われわれの検討においても同様の所見を認めたが、新たな知見も明らかとなった。

Dent disease-1 と Dent disease-2 の腎機能障害の程度について、過去の報告において有意差は認められておらず、最近のフランスの大規模コホートでも、Dent disease-1 と Dent disease-2 で GFR の低下速度に差はないとされていたが、今回の検討においては Dent disease-2 で有意に Cr eGFR が低く、また比較的幼年層においても、Dent disease-2 では CKD stage2 への進行を認めることが明らかとなった。

また今回の検討例の中に、Lowe 症候群の主要症状である Fanconi 症状を認めた症例はなく、代謝性アシドーシスも認めなかったが、血清カリウム、リンおよび尿酸値は Dent disease-1 で有意に低く、Fanconi 症候群に近い病態を呈しやすいことが示された。

この研究の限界として、いくつかの点があげられる。まずデータの収集は調査票に基づいており、腎石灰化の有無や精神運動発達異常の有無については、検査依頼医師の判断により行われた。そのため、精神運動発達の評価には本来 IQ などの指標が用いられるべきであるが、今回はそういった客観的指標による評価はできなかった。またわれわれの経験上、白内障を認めない患者では、多くの場合 Fanconi 症状や重度の精神運動発達遅滞を認めないことから、今回の検討では、白内障を認めた場合は、その他の腎外症状を認めなかったとしても、Lowe 症候群と定義して検討から除外したが、実際には Dent disease-2 と Lowe 症候群の線引きは明確でないという点も問題となるだろう。

【結論】

単一施設の解析において、腎機能を含め、Dent disease-1 と Dent disease-2 の 2 疾患においては、臨床像からその間別は困難とされてきたが、実際は様々な臨床像や検査値の違いを認めることが示された。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2990号	氏 名	榊原 菜々
論文題目 Title of Dissertation	Comparison of clinical and genetic characteristics between Dent disease-1 and Dent disease-2 Dent disease-1 と Dent disease-2 の臨床遺伝学的差異に関する検討		
審査委員 Examiner	主 査 Chief Examiner	西 慎一	
	副 査 Vice-examiner	小川 莎	
	副 査 Vice-examiner	南 康博	

(要旨は1, 000字~2, 000字程度)

【背景】Dent 病は低分子蛋白尿、高 Ca 尿症、腎石灰化、腎結石などを特徴とする X 連鎖型の遺伝性腎疾患である。Dent 病は原因遺伝子から 2 型あり、約 60%が *CLCN5* 遺伝子異常による Dent disease-1 (OMIM #300009)、約 15%が *OCRL* 遺伝子異常による Dent disease-2 (OMIM #300555) である。通常 Dent 病は腎外症状に乏しく、遺伝子検査なしでの両者を鑑別は難しい。*CLCN5* は、X 染色体の Xp11.22 に位置し、chloride channel である ClC-5 をコードする遺伝子であり、主に近位尿細管の early endosome に発現している。一方、*OCRL* は、X 染色体の Xq25 に位置し、イノシトールリン脂質の脱リン酸化酵素である OCRL 蛋白をコードしている。近位尿細管 endosome のみならず脳を含めた全身に発現しており、イノシトールリン脂質の調節により様々な細胞機能に関与するとされる。*OCRL* はもともと Fanconi 症候群、先天性白内障、筋力低下、精神運動発達遅滞を特徴とする Lowe 症候群の原因遺伝子として発見されたが、後に Dent 病の一部は *OCRL* の異常により発症することが明らかになった。Dent disease-2 と Lowe 症候群は同じ遺伝子異常を持つにも関わらず、両者の臨床症状は大きく異なっているが、Dent disease-2 の一部において、軽度の白内障や筋原性酵素の上昇などを認めることから、Dent disease-2 は Lowe 症候群の軽症表現型であるとする報告もみられる。

Dent disease-1 と Dent disease-2 の臨床像の違いを明らかにすべく、両者の遺伝子診断を基に比較検討を行った。

【方法】2014 年以降、当院で遺伝子解析により Dent 病と診断された男性例 (Dent disease-1: 72 例 64 家系、Dent disease-2: 13 例 10 家系) を対象とした。遺伝子解析依頼時に検査依頼医師が作成した調査票から、臨床症状や検査値のデータを収集し、両者の臨床像の違いについて検討した。

【結果】遺伝子解析依頼時の年齢は Dent disease-2 で有意に低かった (中央値: 5.0 vs 3.0 歳, $p=0.03$)。身長 SD 値は Dent disease-2 で有意に低かった (中央値: -0.2 vs -2.2 SD, $p<0.01$)。精神発達の異常の有無に差はなかった (7% vs 23%, $p=0.11$)。Cr-eGFR は Dent disease-2 で有意に低く (中央値: 127 vs 84 ml/min/1.73m², $p<0.01$)、慢性腎臓病 (CKD) Stage2 以上 (Cr-eGFR<90ml/min/1.73m²) へ進行している患者の割合も有意に高かった (8% vs 58%, $p<0.01$)。筋原性酵素は Dent disease-2 で有意に高く、以下の検査項目で有意差を認めた; AST (中央値: 33 vs 50 IU/L, $p<0.01$)、ALT (中央値: 16 vs 20 IU/L, $p=0.03$)、LDH (中央値: 267 vs 367 IU/L, $p<0.01$)、CK (中央値: 154 vs 286 IU/L, $p<0.01$)。代謝性アシドーシスを認めた症例はなかった。血清ナトリウム、カルシウム値に有意な差を認めなかったが、血清カリウム、リンおよび尿酸値は Dent disease-2 で以下のように有意に高かった。; 血清ナトリウム (中央値: 139 vs 138 mEq/L, $p=0.61$)、血清カリウム (中央値: 4.0 vs 4.2 mEq/L, $p=0.02$)、血清カルシウム (中央値: 9.7 vs 9.8 mEq/L, $p=0.95$)、血清リン (中央値: 4.7 vs 5.3 mg/dL, $p=0.01$)、血清尿酸 (中央値: 3.6 vs 4.0 mg/dL, $p=0.02$)。また尿蛋白 Cr 比(中央値: 1.6 vs 3.5 g/gCr, $p=0.01$)、尿中 Ca/Cr(中央値: 0.25 vs 0.69, $p=0.01$)は Dent disease-2 で有意に高かったが、尿中 β 2-microglobulin (中央値: 64,900 vs 102,300 μ g/mL, $p=0.17$)では有意差を認めなかった。腎石灰化を有する頻度 (22% vs 0%, $p=0.11$) には差を認めなかった。

【考察】 Dent 病は一般に腎外症状に乏しいため、Dent disease-1 と Dent disease-2 を臨床症状から鑑別することは困難である。今回の検討では、これら 2 型の臨床像に差を認めた。過去の報告でも、Dent disease-2 は有意に低身長であること、尿中 Ca 排泄が多いこと、AST、ALT、CK、LDH といった筋原性酵素が高いことが指摘されており、われわれの検討においても同様の所見を認めた。

Dent disease-1 と Dent disease-2 の腎機能障害の程度は、過去の報告では有意差は認められておらず、最近のフランスの大規模コホートでも、Dent disease-1 と Dent disease-2 で GFR の低下速度に差はないとされていた。今回の検討では Dent disease-2 で有意に Cr-eGFR が低く、また比較的低年齢児から、CKD stage2 への進行を認めることが明らかとなった。

今回の検討例の中に、Lowe 症候群の主要症状である Fanconi 症状を認めた症例はなく、代謝性アシドーシスも認めなかったが、血清カリウム、リンおよび尿酸値は Dent disease-1 で有意に低く、Fanconi 症候群に近い病態を呈しやすいことが示された。

研究の限界として幾つかの点があげられる。まずデータの収集は調査票に基づいており、腎石灰化の有無や精神運動発達の異常の有無については、検査依頼医師の判断により行われた。そのため、精神運動発達の評価には本来 IQ などの指標が用いられるべきであるが、今回は客観的指標による評価はできなかった。また我々の経験上、白内障を認めない患者では、多くの場合 Fanconi 症状や重度の精神運動発達遅滞を認めないことから、今回の検討では、白内障を認めた場合は、その他の腎外症状を認めなかったとしても、Lowe 症候群と定義して検討から除外したが、実際には Dent disease-2 と Lowe 症候群の線引きは明確でないという点も問題となる。

【結論】腎機能を含めた臨床所見からは、Dent disease-1 と Dent disease-2 の 2 型においては、臨床像からその鑑別は困難とされてきたが、今回の検討では様々な臨床像や検査値の有意な相違いを認めた。

本研究は遺伝子診断を行った Dent disease-1 と Dent disease-2 の 2 型の臨床像の相違を明らかにした重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。