


(別紙様式第3号)

論文要旨

論文題目

Analysis of renal tubular electrolyte transporter genes in seven patients with hypokalemic metabolic alkalosis

(低カリウム性代謝性アルカローシス患者7人の腎尿細管における電解質輸送体遺伝子解析)

氏名 山久譜 滋 

【目的】低カリウム性代謝性アルカローシスは、腎尿細管での Na-Cl 再吸収障害に基づくと考えられている。Bartter 症候群および Gitelman 症候群は特発性に本症候を呈する常染色体性劣性遺伝疾患として知られている。現在、Bartter 症候群は尿細管のヘンレの太い上行脚に発現する Na-K-Cl 共輸送体 (NKCC2)、腎髄質外層 K チャンネル (ROMK)、Cl チャンネル Kb (ClC-Kb) のいずれか、Gitelman 症候群は曲尿細管に発現する Na-Cl 共輸送体 (NCCT) の異常により引き起こされる事が報告されている。しかし、同じ遺伝子異常によって起こる臨床症状に異同がある事も知られている。つまり、表現型の多様性は、単一遺伝子異常では必ずしも説明できない。そこで私達は、同様の所見を呈した患者において、責任遺伝子として前述の4つの電解質輸送体遺伝子を解析し、臨床所見との関連を検討した。

【方法】低カリウム性代謝性アルカローシス

を呈し、尿細管機能異常が疑われた7人の患者（A~G）において白血球より genomic DNA を抽出し、4つの電解質輸送体（NKCC2、ROMK、ClC-Kb、NCCT）遺伝子の該当領域をPCR法にて増幅し、direct sequencing法を用い解析した。また、解析結果と臨床所見を比較検討した。

【結果】7人の患者における4つの電解質輸送体遺伝子に合計12個の変異を認めた。そのうち3つ（NKCC2変異245Tyr欠失、NCCT変異Arg1009Stop、ClC-Kb変異Val524Ile）は未報告であった。NKCC2遺伝子解析にて患者Aに変異245Tyr欠失をホモ接合体で認めた。ClC-Kb遺伝子解析にて変異Leu27Argを患者B、D、Eに、変異Val524Ileを患者Cに認めた。また変異Thr562MetとGlu578LysをBとEに認めた。NCCT遺伝子解析では患者B~Gに、共通する変異Arg1009Stopを認め、患者D、E、F、Gはこの変異のホモ接合体であった。患者Bは268と269番間に6




アミノ酸挿入する変異、患者 C には変異 Leu849His が各々認められ変異 Arg1009Stop と複合ヘテロ接合体であった。また患者 C と E は Gitelman 症候群の特徴とされる低マグネシウム血症を呈していなかったが、NCCT に遺伝子変異を認めた。

【結論】今回の解析で NKCC2 と NCCT に認めた変異は、その性質上、蛋白機能を低下させ症状を引き起こす原因と考えられる。即ち、通例的に遺伝子型から鑑別すると、各々 Bartter 症候群、Gitelman 症候群と言える。しかし、NCCT 変異例の表現型は、必ずしも Gitelman 症候群の臨床的概念と一致せず、その基準と意義に再検討の余地があると考えられた。また多くの症例で複数の変異を併せて認めた事を考慮すると、これらが各々の輸送体機能に影響し、相互作用として表現型を修飾している可能性も示唆された。これらに関して今後も症例を重ねて更に検討していきたい。

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

(1)

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	譜久山 滋
論文審査委員	平成15年 11月 7日		
	主査教授	瀧下 修一	
	副査教授	陣野 吉廣	
	副査教授	高須 信行	
(論文題目)			
Analysis of renal tubular electrolyte transporter genes in seven patients with hypokalemic metabolic alkalosis			
(論文審査結果の要旨)			
上記の論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準等につき慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。			
1, 研究の背景と目的 低カリウム性代謝性アルカローシスは腎尿細管での Na-Cl 再吸収障害に基づくと考えられ、Bartter 症候群および Gitelman 症候群はその代表的疾患として知られる。Bartter 症候群は尿細管のヘンレ上行脚に発現する Na-K-Cl 共輸送体 (NKCC2)、腎髄質外層 K チャンネル (ROMK)、Cl チャンネル K _b (ClC-K _b) のいずれか、Gitelman 症候群は曲尿細管に発現する Na-Cl 共輸送体 (NCCT) の異常による事が報告されている。しかし、最近の報告で表現型の多様性は単一遺伝子異常では必ずしも説明できないことが分かってきた。本研究は遺伝子異常と表現型の関係をより詳細に解明することを目的とした。			

- 備考
- 1 要旨の規格は、A4 とし縦にして左横書とすること。
 - 2 要旨は 800~1200 字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。

2. 研究内容

低カリウム性代謝性アルカローシスを呈した7人の患者を対象として、4つの電解質輸送体(NKCC2、ROMK、ClC-Kb、NCCT)遺伝子をdirect sequencing法を用いて解析し、臨床所見と比較検討した。その結果、7人の患者における4つの電解質輸送体遺伝子に合計12個の変異を認めた。そのうち3つ(NKCC2変異245Tyr欠失、NCCT変異Arg1009Stop、ClC-Kb変異Val524Ile)は未報告であった。NKCC2遺伝子解析にて患者Aに変異245Tyr欠失をホモ接合体で認めた。ClC-Kb遺伝子解析にて変異Leu27Argを患者B、D、Eに、変異Val524Ileを患者Cに認めた。また変異Thr562MetとGlu578LysをBとEに認めた。NCCT遺伝子解析では患者B~Gに、共通する変異Arg1009Stopを認め、患者D、E、F、Gはこの変異のホモ接合体であった。患者Bは268と269番間に6アミノ酸挿入する変異、患者Cには変異Leu849Hisが各々認められ変異Arg1009Stopと複合ヘテロ接合体であった。また患者CとEはGitelman症候群の特徴とされる低マグネシウム血症を呈していなかったが、NCCTに遺伝子変異を認めた。NKCC2とNCCTに認めた変異は病因との関係を強く示唆した。通例的に遺伝子型から鑑別すると、患者AはBartter症候群、BからGはGitelman症候群と言えるが、NCCT変異例の表現型は必ずしもGitelman症候群の臨床的概念と一致せず、これらの症例で複数の変異を併せて認めた事を考慮すると、各々の変異が輸送体機能に影響し相互作用して表現型を修飾している可能性がある。

3. 研究成果の意義と学術的水準

本研究のような複数の輸送体遺伝子と臨床症状の関連の系統的分析は国内外でも他に類が無く、独創性に富むものである。これは本疾患群における遺伝子型と表現型の関係をより明確にすることに貢献した。このような研究は国際的にも意義は高いと思われる。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。