

## 新規全身性疾患 LAMA5 シンドローム病態モデルマウスの解析

大阪大学医学系研究科 腎臓内科

難波（濱野） 倫子

### 1.緒言

腎臓の構成単位であるネフロン の起点となる糸球体の基底膜は、ろ過の過程を支える構造物であり、コラーゲン、ラミニンなど複数の分子より成っている。基底膜は血液ろ過の際、血中の蛋白を尿中に漏れないよう機能しており、基底膜を構成する分子に異常があると、蛋白尿をきたし、重篤な場合にはネフローゼ症候群を呈する。ネフローゼ症候群を呈する疾患のうち、巣状糸球体硬化症（FSGS）は、多くが末期腎不全となる難病であり、原因も不明な事が多い。申請者らは、外来に通院中の家族性 FSGS 家系から、遺伝子解析を行い、ラミニンアルファ 5（LAMA5）遺伝子に新たな異常を見出した。ラミニンベータ 2 の遺伝子異常は、ピアソン症候群という有名な疾患が知られているが、hetero LAMA5 異常が FSGS の原因と確定された事は今までに無かった。申請者らは、疾患人数が 3 名の家系から得た結果であるので、信頼性に問題があると考え、同等の遺伝子変異をもつ、homo knock-in マウスを作成して、本当にこの遺伝子変異により FSGS が発症するかを検討したところ、1 ヶ月齢で、著明な尿蛋白を認めた。この knock-in マウスを用いて、本疾患の病態を詳細に検討し、得られた結果を、患者にフィードバックする事とした。

### 2.結果

#### 2-1) knock-in マウス、Lama5-V3684M<sup>+/+</sup>腎臓における疾患の特徴

申請者らが患者より見出したラミニンアルファ 5（LAMA5）遺伝子異常（p.V3687M）と同等の遺伝子異常を持つ knock-in マウス、Lama5-V3684M<sup>+/+</sup>6 ヶ月齢において糸球体の巣状硬化像を認めた（図 1 a）。この糸球体の電子顕微鏡像では、糸球体上皮細胞の足突起癒合を認め、FSGS として矛盾しない結果であった（図 1 b）。また、尿中アルブミンの定量では、ワイルドタイプのマウスに比べて有意に尿蛋白量が多いことが判明した（図 1 c）。糸球体基底膜におけるラミニンアルファ 5 の蛍光抗体染色を行い、観察したところ knock-in マウスで染色が弱く、この遺伝子変異がラミニンアルファ 5 の分泌量を減少させる事が示唆された（図 1 d）。また、興味ある事に knock-in マウスの腎臓では、尿細管及び静脈の選択的な拡張像が認められ（図 1 e）、尿細管及び静脈の基底膜の選択的なラミニンアルファ 5 の分泌減少を引き起こしている事が判明した（図 1 f）。

## 2-2) knock-in マウス、Lama5-V3684M<sup>+/+</sup>腎臓外における疾患の特徴

knock-in マウス肝臓では、門脈及び中心静脈の拡張及びラミニンアルファ 5 の基底膜分泌減少を認めた (図 2a,b)。次に knock-in マウス肺では、気管支の変形及び拡張が認められ、気管支基底膜選択的なラミニンアルファ 5 の分泌減少が判明した (図 2c,d)。さらに、knock-in マウスの直腸では粘膜筋板及び粘膜の菲薄化、粘膜筋板細胞外基質におけるラミニンアルファ 5 の分泌減少が認められた (図 2e,f)。

## 2-3) knock-in マウスで明らかになったヒトの新たな病態像

knock-in マウスのデータを受けて、本疾患の患者病態を再評価したところ、患者腎臓糸球体において、ラミニンアルファ 5 の分泌減少を認め (図 3a)、糸球体上皮細胞における小胞体ストレスの存在が明らかになった (図 3b)。興味深い事に、他の組織では小胞体ストレスの存在は判明しなかった。また、knock-in マウス腎臓で明らかになったように、患者腎臓において、静脈の選択的な拡張が認められた (図 3c)。次に、肺 MRI により患者の気管支を詳細に検討したところ、気管支の変形及び拡張を認めた (図 4a,b,c)。この事は、本家系の患者全てが、胸痛を自覚している事とよく一致していた。さらに、直腸癌となり直腸の切除を行った患者組織を詳細に検討したところ、粘膜筋板の菲薄化及び粘膜筋板周囲の細胞外基質及び静脈の基底膜におけるラミニンアルファ 5 の分泌減少を認めた (図 4d,e,f)。これらの所見は、本家系の患者全てが、若年より無痛性の痔出血を経験している事とよく一致した。

## 3.結語

knock-in マウスのデータを詳細に検討し、本家系の患者の病態を詳細に検討し直すことによって、新たな全身性の症候群の全容が明らかになった。

图 1

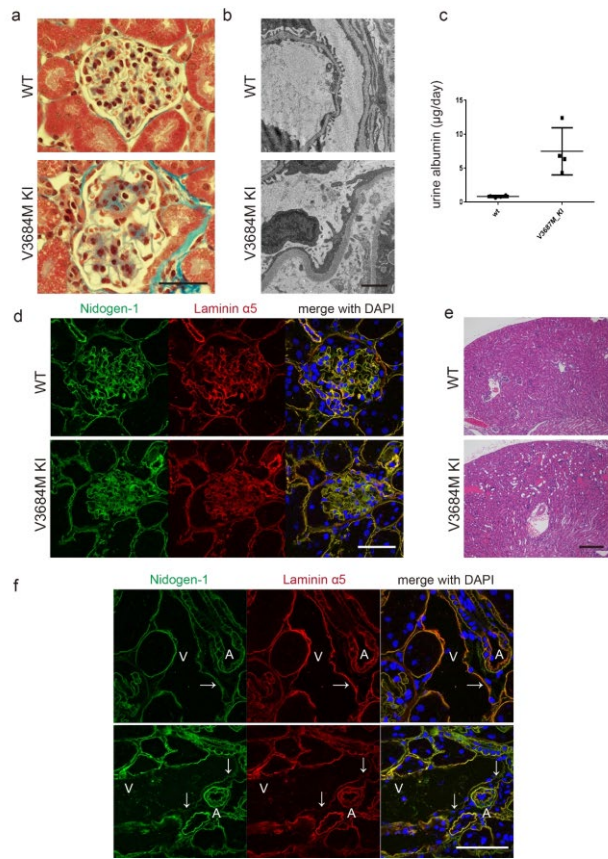


图 2

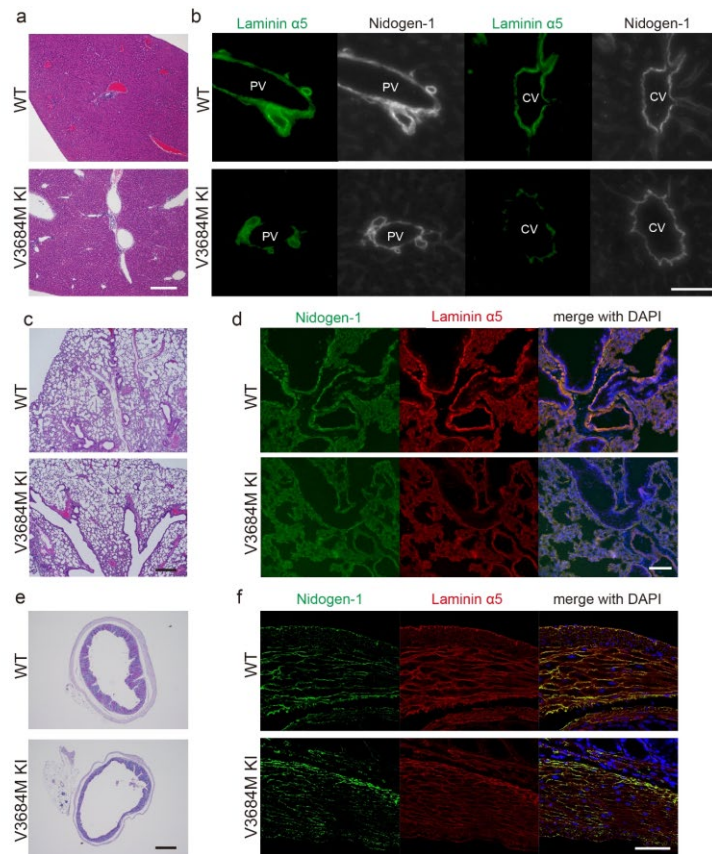


图 3

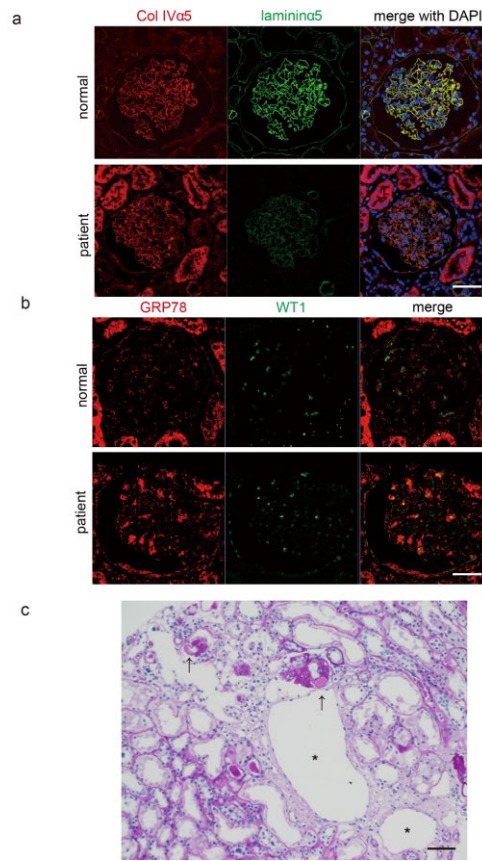


图 4

