

## 話 題

### 偽性低アルドステロン症 1 型における遺伝子異常

日本医科大学生理学第 2 教室 新井桂子, 芝崎 保

#### はじめに

ステロイドホルモンが過剰に存在するにもかかわらず, そのホルモンの作用不足を呈する病態をステロイドホルモン不応症という。ミネラルコルチコイドの不応症である偽性低アルドステロン症 1 型では, これまでにミネラルコルチコイド受容体遺伝子の異常のみならず, 受容体以降の機構の一部である上皮性ナトリウムチャネルの遺伝子異常が発見された。本稿では偽性低アルドステロン症 1 型の遺伝子異常について, 我々の最近の知見も合わせて概説する。

#### 1. 偽性低アルドステロン症 1 型

偽性低アルドステロン症 1 型は腎尿細管をはじめとするミネラルコルチコイド標的組織におけるアルドステロン不応症である。通常乳児期に尿中への多量のナトリウム喪失と口渴感の欠如で発症し, 著明な低ナトリウム血症, 高カリウム血症, 代謝性アシドーシス, 高レニン血症, 高アルドステロン血症を示す。遺伝形式は常染色体優性, 劣性, 孤発例が報告されており, 近年, 常染色体優性遺伝例ではミネラルコルチコイド受容体の遺伝子異常が, また常染色体劣性遺伝例では上皮性ナトリウムチャネルの遺伝子異常が明らかにされた。

#### 2. 偽性低アルドステロン症 1 型における

##### ミネラルコルチコイド受容体の遺伝子異常

1998 年に Geller らは常染色体優性遺伝を示す 4 家系と孤発例 1 例のミネラルコルチコイド受容体遺伝子にヘテロ接合の 2 つの 1 塩基欠失変異 ( $\Delta G$  1226,  $\Delta T$  1597), ナンセンス変異 (R 537 stop) と donor splice site の 1 塩基欠失変異を発見した<sup>1</sup>。さらに, Viemann らは孤発例でヘテロ接合の 1 塩基挿入変異 (Ins 2871 C) を見いだした。これらの遺伝子異常では変異を持つアリルにフレームシフトが生じ短い蛋白が合成されることが疾患の病因であると考えられた。さらに, Tajima らのグループが日本人の常染色体優性遺伝を示す 1 家系でヘテロ接合のミスセンス変異 (L 924 P) を報告した。機能実験の結果からこの点変異を導入したミネラルコルチコイド受容体の機能低下が認められたため, この点変異が本症の病因となることが示唆された。

#### 3. 偽性低アルドステロン症 1 型における

##### 上皮性ナトリウムチャネルの遺伝子異常

1996 年に Lifton らは常染色体劣性遺伝を示す 7 家系の解析を行い, 3 家系でアミロライド感受性ナトリウムチャネルの  $\alpha$  サブユニットに 2 塩基欠失変異によるフレームシフト変異を, 1 家系でナンセンス点変異を発見した<sup>2</sup>。また, 別の家系で  $\beta$  サブユニットのミスセンス点変異

(G 37 S) が見いだされ, 変異を導入した機能実験でナトリウム流入電位が正常の約 40% に減少することからチャネルの開放時間が短縮して閉鎖時間が延長することが示され, この点変異によるチャネルの機能低下が本症の病因であると考えられた。さらに別の常染色体劣性遺伝を示す家系で,  $\gamma$  サブユニットに acceptor splice site のホモ接合の点変異が発見され, この異常によりエクソンが 1 つ欠損してフレームシフトが生じる結果短い蛋白が合成され, チャネル機能の著しい低下が生じることが示唆された。

#### 4. 偽性低アルドステロン症 1 型と遺伝子多型

我々は偽性低アルドステロン症 1 型の孤発例 7 例のミネラルコルチコイド受容体遺伝子と上皮性ナトリウムチャネル遺伝子の解析を行った<sup>3-6</sup>。その結果, ミネラルコルチコイド受容体遺伝子のコザックシークエンス部位の遺伝子変異 (g 215 c) と 2 つのミスセンス点変異 (I 180 A, A 241 V) がそれぞれ 1, 2, 6 例に見いだされた。ミネラルコルチコイド受容体遺伝子の正常者における g 215 c 変異の頻度は Ludwig らによると 39%, 他の 2 つのミスセンス点変異の頻度は我々の検討では I 180 A 変異でホモ接合 1.5%, ヘテロ接合 22%, A 241 V 変異でホモ接合 38%, ヘテロ接合 48% であったことから, これらは単独では本症の原因遺伝子とはならない遺伝子多型であると考えられる。また, 上皮性ナトリウムチャネルの遺伝子解析では  $\alpha$  サブユニットの C 端近くに 2 例でホモ接合, 3 例でヘテロ接合のミスセンス点変異 (T 688 A) が見いだされた。この点変異の正常者における頻度はヘテロ接合 64%, ホモ接合 31% であった。全身型のアルドステロン抵抗症では 4 例中 3 例 (75%) がミネラルコルチコイド受容体遺伝子の I 180 A 変異と A 241 V 変異, さらに上皮性ナトリウムチャネル  $\alpha$  サブユニット遺伝子多型の 3 つを合わせ持ち, 健康者の合併頻度である 7% に比べ有意に高頻度であった。さらにミネラルコルチコイド受容体遺伝子の g 215 c 変異を導入した機能実験では変異型ミネラルコルチコイド受容体の機能低下が認められたことから, この点変異が受容体蛋白の翻訳に影響を与える可能性が示唆された。I 180 V 変異, A 241 V 変異を導入したミネラルコルチコイド受容体にも機能変化が認められ, これらの遺伝子多型によるミネラルコルチコイド受容体の軽度の機能低下の併存が, 本症の病因に関与すると考えられた。

#### おわりに

現在までに, ナトリウムの再吸収機構に関するミネラルコルチコイド受容体遺伝子や上皮性ナトリウムチャネルの遺伝子異常が偽性低アルドステロン症 1 型の病因となることが明らかとなった。また, 我々の検討ではこれらの遺伝子多型の合併がナトリウムの再吸収機構に変化をもたらす可能性も示唆された。さらに, これらの遺伝子に異常が見つからない症例もあり, ナトリウムの再吸収機構に関する他の遺伝子の異常の存在も示唆され, さらに研究が必要である。

## 文 献

1. Geller DS, Rodriguez-Soriano J, Vallo Boado A, et al: Mutations in the mineralocorticoid receptor gene cause autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type I. *Nature Genet* 1998; 19: 279-281.
2. Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, et al: Mutations in subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. *Nature Genet* 1996; 12: 248-253.
3. Arai K, Tsigos C, Suzuki Y, et al: Physiological and molecular aspects of mineralocorticoid receptor action in pseudohypoaldosteronism: a responsiveness test and therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1019-1023.
4. Arai K, Tsigos C, Suzuki Y, et al: No apparent mineralocorticoid receptor defect in a series of sporadic cases of pseudohypoaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 814-817.
5. Arai K, Zachman K, Shibasaki T, et al: Polymorphisms of amiloride-sensitive sodium channel subunits in five sporadic cases of pseudohypoaldosteronism: Do they have pathogenic potential? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2434-2437.
6. Arai K, Nakagomi Y, Iketani M, et al: Functional polymorphisms in the mineralocorticoid receptor and amiloride-sensitive sodium channel genes in a patient with sporadic pseudohypoaldosteronism. *Hum Genet* 2003; 112: 91-97.

(受付: 2003年1月16日)

(受理: 2003年1月23日)

## トピックス・用語解説

## 個人情報保護法 (The Law on Protection of Personal Data)

平成15年4月25日衆院個人情報特別委員会で可決された「個人情報保護法案」は、昨年の審議を踏まえ、報道、著述、学術研究、宗教、政治団体の「個人情報取扱業者」に適用除外規定を設けている。医学研究団体も除外されるが、これは研究団体ならば個人情報保護の為に何もしなくても良いという事では無く、個人情報保護のために必要な措置を自ら講じ、内容を公表する努力義務が課されている。

疫学調査に関する適用も全面的に適用除外されたと認識されがちであるが、「特に必要であって、本人の同意を得ることが困難であるとき」との条件がつけられている。疫学調査においても「本人の同意」を得る努力を行う事が本筋であり、「困難な場合」について合理的な説明が必要となる。

「個人情報取扱業者」である病院では、個人データの安全管理について、医師、看護師、技術士などの他に、事務職を含む全従業員に対しても必要適切な監督の義務が生じている。

(情報科学センター 伊藤高司)