

## Photogravure

An Absence of the Collagen Type IV  $\alpha$ 5 Chain in Alport Syndrome

Masamichi Ishizaki  
First Department of Pathology

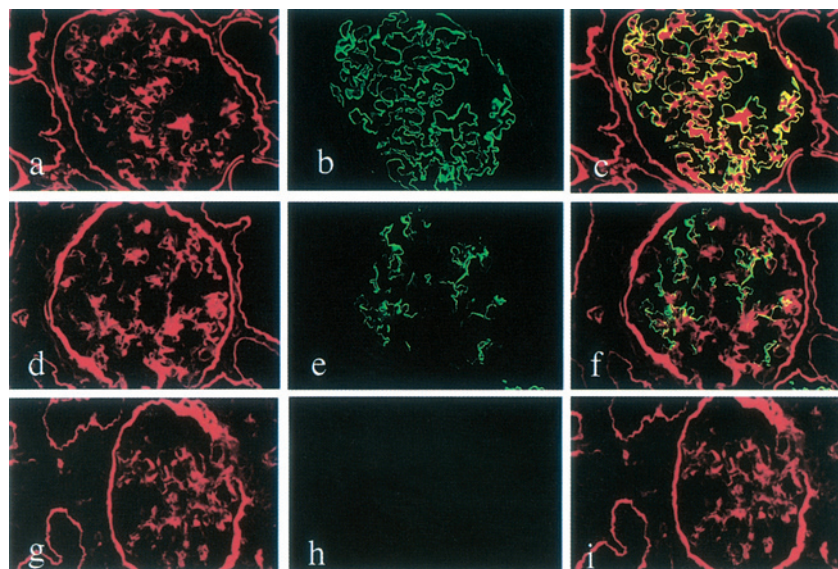


Fig. 1

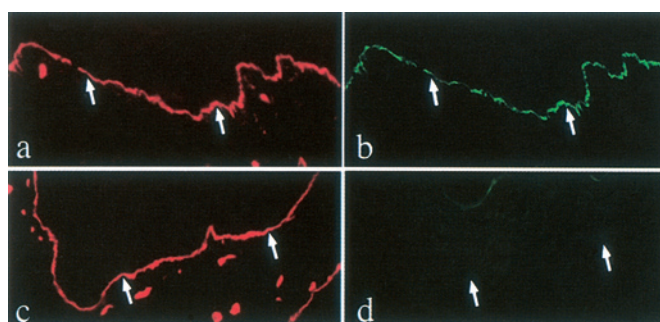


Fig. 2

**解説：**基底膜の主要構成成分であるIV型コラーゲンは、現在6種類の分子種( $\alpha$ 1~ $\alpha$ 6)の存在が知られている。コラーゲンは3本の $\alpha$ 鎖が会合してtriplehelix構造を形成する。IV型コラーゲンは $\alpha$ 1/ $\alpha$ 1/ $\alpha$ 2,  $\alpha$ 3/ $\alpha$ 4/ $\alpha$ 5,  $\alpha$ 5/ $\alpha$ 5/ $\alpha$ 6の会合様式が想定されている。 $\alpha$ 1鎖と $\alpha$ 2鎖は広く基底膜に存在するが、 $\alpha$ 3~ $\alpha$ 6鎖は組織特異性がある。腎臓では、糸球体基底膜(GBM)は $\alpha$ 3,  $\alpha$ 4,  $\alpha$ 5を主体に $\alpha$ 1と $\alpha$ 2の発現がみられ、メサンギウム基質には $\alpha$ 1鎖と $\alpha$ 2鎖しか認められない。尿管基底膜には $\alpha$ 1鎖と $\alpha$ 2鎖が主体であるが、部位により $\alpha$ 3~ $\alpha$ 6鎖も存在する。

進行性腎障害を惹起するAlport症候群は、IV型コラーゲン $\alpha$ 鎖遺伝子変異による遺伝性糸球体腎炎である。 $\alpha$ 5鎖遺伝子COL4A5(X染色体に存在)異常による伴性優性遺伝型、 $\alpha$ 3,  $\alpha$ 4鎖遺伝子COL4A3, COL4A4(2番染色体に存在)異常による常染色体劣性遺伝型などが知られている。

伴性遺伝型はAlport症候群の80%をしめると言われている。COL4A5変異は、遺伝子全体におよぶ欠失から1塩基置換まで様々な変異が報告されている。このいずれの異常でも男性患者の場合は抗 $\alpha$ 5抗体によるGBMの免疫染色は完全に陰性になる。(Fig. 1-h)これに伴い $\alpha$ 5とtriplehelixを構成する $\alpha$ 3,  $\alpha$ 4も同時に消失する。一方、女性患者ではGBMの $\alpha$ 5鎖は陽性部分と陰性部分がモザイク状に観察され、この程度は患者により様々である。(Fig. 1-e)この現象は、X染色体不活性化現象により、父方から受け継いだX染色体( $X_p$ )だけが活性を持つ細胞と母方から受け継いだX染色体( $X_m$ )が機能する細胞が存在するためと解釈されている。表皮基底膜には $\alpha$ 5/ $\alpha$ 5/ $\alpha$ 6型が存在するため、抗 $\alpha$ 5抗体による免疫染色は糸球体と同様な所見を呈し、皮膚生検材料でも診断が可能である。(Fig. 2)

常染色体遺伝型は、COL4A3かCOL4A4の突然変異によりGBMの $\alpha$ 3鎖か $\alpha$ 4鎖の異常が起こるためそれぞれとtriplehelixを組む $\alpha$ 5鎖の欠損が観察される。しかし表皮基底膜では $\alpha$ 5鎖が正常に観察される。このためこの型の場合は皮膚組織での診断は出来ない。

本症の電顕的観察では、GBMの不規則な肥厚や菲薄化が特徴的でlamina densaのlamellationやsplittingなどが観察される。(Fig. 3-a)これらの所見は成人男性例ではGBM全体におよぶことが多いが、伴性遺伝型の女性患者や若年男性においてもfocalに見られることが多い。(Fig. 3-b)女性患者の場合、 $\alpha$ 5鎖陽性部分のGBMは正常構造を示すと推測される。

本症の診断には、免疫組織学および電顕的観察が不可欠である。

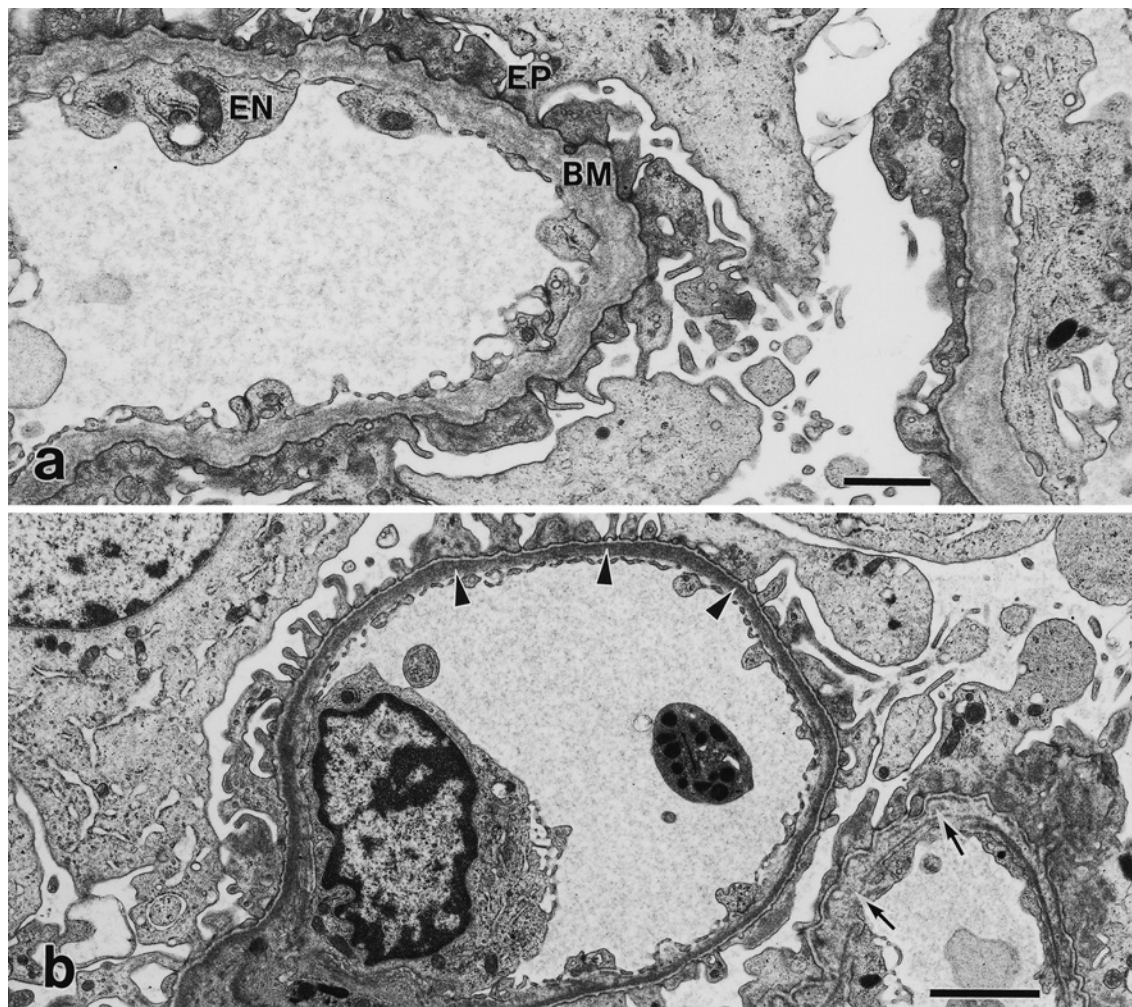


Fig. 3

Fig. 1 Immunohistochemical distribution of type IV collagen  $\alpha 2$  and  $\alpha 5$  chains in the kidney of control (a ~ c) X-linked Alport syndrome in a female patient (12 year-old) (d ~ f) and X-linked Alport syndrome in a male patient (7 year-old) (g ~ i) Anti- $\alpha 2$  (IV) antibody strongly reacted with mesangial matrix, Bowman's capsule, and tubular basement membranes but weakly with the GBM in all samples. (a, d and g) Anti- $\alpha 5$  (IV) antibody showed universal GBM staining in the control (b) segmental GBM staining in the female patient (e) and complete absence of GBM staining in the male patient (h) Dual staining for  $\alpha 2$  (red) and  $\alpha 5$  (green) chains in the control (c) the female patient (f) and the male patient (i) Original magnification;  $\times 132$

Fig. 2 Immunohistochemical distribution of type IV collagen  $\alpha 2$  and  $\alpha 5$  chains in the skin of control (a ~ b) and a male patient (7 year-old) (c ~ d) Anti- $\alpha 2$  (IV) antibody strongly stained epidermal basement membrane (EBM) in the control (a) and the male patient (c) Anti- $\alpha 5$  (IV) antibody also stained EBM in the control (b) but showed complete absence of EBM staining in the male patient (d) Arrows; EBM, Original magnification;  $\times 66$

Fig. 3 a) Characteristic structures of Alport syndrome's GBM show splitting, lamination and electron dense small particles in the thickened lamina densa in an 8 year-old boy.

EP; epithelial cell, BM; glomerular basement membrane, EN; endothelial cell bar = 1  $\mu\text{m}$

b) Segmental GBM in a 12 year-old girl shows characteristic structures of Alport syndrome (arrows) However, other GBM areas show almost normal structure (arrow heads) possibly expressing  $\alpha 5$  (IV) chain. bar = 2  $\mu\text{m}$

#### References

1. Naito I, Kawai S, Nomura S, Sado Y, Osawa G and the Japanese Alport Network: Relationship between COL4A5 gene mutation and distribution of type IV collagen in male X-linked Alport syndrome. *Kidney Int* 1996; 50: 304-311.
2. 堅村信介, 内藤一郎, 川井伸一郎: Alport 症候群. 最新内科学大系, プログレスシリーズ 10, 腎泌尿器疾患, 富田公夫編集, 中山書店, 東京, 1999, 135-150 頁, 1999.
3. Kashan CE: Alport syndrome. An inherited disorder of renal, ocular, and cochlear basement membranes. *Medicine* 1999; 78: 338-360.