

要旨

カルシウム感知受容体の活性型変異によってもたらされる疾患

腎臓内分泌内科 渡邊 秀美代
(SUMIYO WATANABE)

背景

血中イオン化 Ca (Ca^{2+}) 濃度は、神経興奮性の制御を始め、様々な生理反応に影響を及ぼしている。血中 Ca^{2+} 濃度は、主に副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)によって調節されるが、この血清 Ca^{2+} 濃度の調節に必須の分子が、カルシウム感知受容体(calcium-sensing receptor: CaSR)である。CaSR は血清 Ca^{2+} 濃度を常にモニターすることにより、PTH 分泌調節を介した作用、または介さない作用により迅速に血清 Ca^{2+} 濃度を制御している。副甲状腺において CaSR は、PTH 分泌を調節することが明らかにされているが、CaSR は副甲状腺以外にも腎臓、脳、骨、膵臓、皮膚などにも存在する。しかし現在でも、副甲状腺以外の部位における CaSR の機能には不明な点が多く残されている。

副甲状腺の CaSR の活性変化によって生じる病態

PTH の作用不全によって惹起される疾患群を、副甲状腺機能低下症と総称する。この中には、副甲状腺の発生異常から PTH の分泌障害など多様な病態が含まれる。CaSR の活性型変異が原因で PTH 分泌不全が生じる ADH(autosomal dominant hypocalcemia)も副甲状腺機能低下症に含まれるが、ADH の場合には PTH の作用不全の他に CaSR の作用亢進によってもたらされる病態も含まれる可能性があるため、他の副甲状腺機能低下症とは違った病態と治療法が存在する可能性がある。しかし現状では、ADH と ADH 以外の副甲状腺機能低下症を鑑別する方法は確立されていない。

研究の目的

そこで本検討では、副甲状腺機能低下症症例の臨床データ及び遺伝子解析、*in vitro* の解析を通して、副甲状腺以外の組織における CaSR の機能を考察し、副甲状腺機能低下症の原因が ADH であるかどうかを臨床的に鑑別できる方法を模索することを目的とした。

方法

インフォームド・コンセントを得た後、副甲状腺機能低下症を示している 16 名の CaSR のゲノム DNA の塩基配列を決定した。その結果 5 名に CaSR の変異が認められた。そこでこれらの変位を有する CaSR の発現ベクターを作成し、細胞外 Ca に対する細胞内 inositol 1,4,5-trisphosphate (IP₃) 産生量を測定することで、CaSR の活性を評価した。また ADH 症例の中には、Bartter 症候群や低 Mg 血症を呈している症例が存在することが明らかとなったことから、これらの症例における Na,K,Mg 代謝についても検討した。さらに ADH では、腎石灰化及び腎機能低下症例も認められるため、尿中 Ca 排泄が ADH 以外の群に比較して更に増加している可能性があるため Ca 代謝についても検討した。

結果

対象 16 人のうち 5 人の CaSR に変異が認められ、いずれも IP₃ 産生量の比較から活性型変異であることがわかった。

一方、ADH と ADH 以外の副甲状腺機能低下症患者における血清 Ca 濃度と FE_{Ca} (fractional excretion of Ca) の関係からは、ADH であるか否かは鑑別できなかった。また、K と FE_K の関係、Mg と FE_{Mg} の関係においては、CaSR の活性化の程度が強いほど腎尿細管の再吸収障害によって低 K 低 Mg 傾向が認められた。一方 CaSR に変異のない副甲状腺機能低下症患者では、低 K 血症、低 Mg 血症、FE_K や FE_{Mg} の高値は認められなかった。また ADH 群中 CaSR 活性化の程度の強い 2 例では、低 K 血症、代謝性アルカローシス、正常血圧など、Bartter 症候群様病態を呈している症例が認められ、活性化の程度の強いと思われる 3 例 (3 例目は未検) では低 Mg 血症が認められた。これに対し CaSR 遺伝子に異常が認められない例では、Bartter 症候群も低 Mg 血症も呈していなかった。

考察

CaSR の活性型変異によって生じる Bartter 症候群

Bartter 症候群は、低 K 血症や代謝性アルカローシスなどを特徴とする疾患群である。最近の分子生物学的検討により、Bartter 症候群の原因分子が次々に明らかにされてきた。すなわち、ナトリウム-カリウム-クロライド共輸送体 (NKCC2) や renal outer medullary potassium channel (ROMK) など、いくつかの遺伝子異常が Bartter 症候群を惹起することが明らかにされている。しかしこれまで、Ca 代謝と Bartter 症候群の関係は明らかにされていなかった。我々の検討により、CaSR の活性型変異の一部は、Bartter 症候群様病態を示すことが明らかにされた。既にヘンレの上行脚における CaSR の活性化は、アラキドン酸代謝物を介して ROMK を抑制することが報告されている。またアラキドン酸代謝物は、NKCC2 の活性を抑制することも示されている。従って本論文で示された症例は、CaSR の活性化が、ROMK や NKCC2 の抑制により Bartter 症候群様病態を惹起することを示唆している。この CaSR 活性型変異による Bartter 症候群様病態の存在は、Ca 代謝とナトリウムやカリウム代謝との接点を示す、新たな知見と考えられる。

CaSR の活性型変異によって生じる低 Mg 血症

Mg²⁺は Henle の上行脚で約 70% が電位依存性に再吸収される。ADH 患者の一部では、CaSR の活性化により ROMK 活性が抑制され、Henle の上行脚で K⁺の分泌が障害されることで電位依存性の陽イオンの輸送が行わず、Mg²⁺の再吸収が抑制され、これによって低 Mg 血症が生じたと考えられる。実際に、本検討では CaSR の活性化が強いほど、低 Mg 血症と FE_{Mg} の増加を認められた。

腎石灰化

ADH では高度な腎機能低下を呈する症例も存在した。一方、ADH 以外の副甲状腺機能低下症症例では、明らかな腎機能障害を呈する症例は存在しなかった。ADH では上記の Henle の上行脚における Mg²⁺の再吸収低下と同じ理由で Ca²⁺再吸収も低下し、尿中 Ca 排泄量が増加し、腎石灰化から腎機能低下を生じやすい可能性がある。

結論

以上をまとめると、本検討から以下の可能性がある。

- 1) CaSR の活性型変異で Bartter 症候群がもたらされる場合がある。これは Henle の上行脚の ROMK 及び NKCC2 チャネルの抑制によって生じている可能性がある。ただし、Bartter 症候群が発症するかどうか、またその程度は CaSR の活性化の度合いに依存している。
- 2) CaSR の活性型変異で低 Mg 血症がもたらされる。これは Henle の上行脚における細胞間輸送による Mg^{2+} の再吸収が低下することによって生じている可能性がある。ただし、低 Mg 血症が発症するかどうか、またその程度は CaSR の活性化の度合いに依存している。
- 3) CaSR の変異のない副甲状腺機能低下症では Bartter 症候群、および低 Mg 血症は生じない。

従って Bartter 症候群様病態、または低 Mg 血症を合併する副甲状腺機能低下症は、ADH である可能性が高い。ADH と診断できれば、活性型ビタミン D_3 製剤の投与量を最小限にし、腎機能の推移に特に注意することで、腎石灰化から腎機能低下への進行の予防に努めることが可能であると思われる。