

獣医師生涯研修事業のページ



このページは、Q & A形式による学習コーナーで、小動物編、産業動物編、獣医公衆衛生編のうち1編を毎月掲載しています。なお、本ページの企画に関する意見や希望等がありましたら、本会「獣医師生涯研修事業運営委員会」事務局までご連絡ください。

Q & A 産業動物編

症例：牛，黒毛和種，19カ月齢，雌。発育不良，削瘦，沈鬱，食欲不振，下痢，被毛粗剛，過長蹄による歩行困難を呈していた。

血清生化学的検査：尿素窒素（BUN）122mg/dl，クレアチニン 6.5mg/dl，カルシウム 5.0mg/dl，無機リン 12.1mg/dl。予後不良と判断され，剖検を実施した。

剖検所見：左右腎臓が顕著に矮小化し，表面は微細顆粒状に凹凸を示していた（図1）。剖面では，皮質の菲薄化及び皮質から髄質にかけてび慢性の線状あるいは索状の灰白色病変が認められた。腎以外の臓器には著変は認められなかった。

腎の病理組織学的所見：皮質から髄質外帯にかけて索状～巣状の限局性病変が多発していた。これらの限局性病変領域では，①未分化尿管（図2矢頭），②尿管上皮細胞の配列異常（図2矢印），③尿管基底膜の肥厚，④尿管上皮細胞の菲薄化及び管腔の嚢胞状拡張，⑤糸球体係蹄の萎縮・硬化及びボーマン嚢基底膜の肥厚を伴った小型糸球体，⑥糸球体メサンギウム細胞の増殖及び足細胞の腫大を伴った大型糸球体，⑦間質における線維芽細胞様の紡錘形細胞の増生，⑦間質の水腫様変化，⑧間質におけるリンパ球浸潤が観察された。また，腎皮質全域において糸球体の顕著な減数が認められた。

上記の所見から，最も疑われる疾患は何でしょうか。



図1

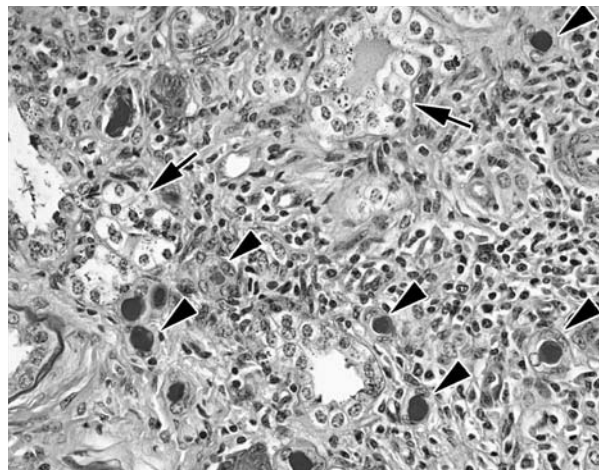


図2

（解答と解説は本誌691頁参照）

解 答 と 解 説

臨床的及び病理組織学的所見より、黒毛和種牛のクローディン16 (Claudin-16 : CL-16) 欠損症 (腎尿細管形成不全症) が疑われます。本症例では、腎組織サンプルを用いた遺伝子検査においてCLh16欠損遺伝子ホモ接合が確認され、CL-16欠損症との確定診断に至りました。

黒毛和種牛のCL-16欠損症は、CL-16遺伝子の欠失に起因する遺伝性疾患であり、臨床的に発育不良、削瘦、尿毒症、過長蹄を主徴とします。本疾患は病理組織学的に、尿細管上皮細胞の配列異常や未分化尿細管の存在を示すことから、腎尿細管形成不全症と称されてきました。

また、本疾患は、脂肪交雑の優れた特定の種雄牛の家系内発生が示され、その発生状況から常染色体伴性劣性遺伝の形式をとると考えられています。しかしながら、近年、CL-16欠損遺伝子ヘテロ接合及び正常遺伝子ホモ接合でありながら、CL-16欠損遺伝子ホモ接合個体 (CL-16欠損症) に極めて類似した腎病変を呈する症例が報告され、当該腎病変がCL-16欠損遺伝子ホモ接合個体のみ形成されるわけではないことが明らかにされています。すなわち、黒毛和種牛のCL-16欠損症の確定診断には、病理組織学的診断のみならず遺伝子診断が必須であることが示されています。

CL-16遺伝子は、人の常染色体伴性劣性遺伝病 (Familial hypomagnesemia and hypercalciuria and nephrocalcinosis : FHHNC) の原因遺伝子

であるParacellin1遺伝子の塩基配列と相同性が高く、同一のものと考えられています。人Paracellin1 (CL-16) は4回貫通型の膜内在性タンパク質で、腎のヘンレ係蹄の太い上行脚の密着帯 (tight junction) に局在し、その構築と傍細胞輸送によるマグネシウムとカルシウムの再吸収に関与することが知られています。人のFHHNCでは低マグネシウム血症、高カルシウム尿、腎結石、腎組織への石灰沈着が起こります。黒毛和種牛のCL-16欠損症では当該所見は認められず、黒毛和種牛のCL-16欠損症と人のCL-16欠損症とでは臨床的所見が著しく異なることが指摘されています。また、黒毛和種牛のCL-16欠損症の遺伝子異常には、CL-16遺伝子のエキソン1から4を含む37kbの欠損を示すtype1と、CL-16遺伝子のエキソン1から4と5の一部を含む56kbの欠損であるtype2の2種類が存在することが明らかにされています。

黒毛和種牛のCL-16欠損症の発症月齢は6～10カ月齢が多いとされていますが、CL-16欠損遺伝子ホモ接合個体でありながら分娩経験を有し、77カ月齢まで生存し得た繁殖雌牛や著明な臨床兆候を示さずに肥育を完了した症例が存在したことが報告されており、本疾病の臨床兆候の発現程度が多彩であることが知られています。

キーワード：牛、黒毛和種、クローディン16欠損症、遺伝性疾患

※次号は、小動物編の予定です