

[対照] 4名の患者を持つ Galloway-Mowat 症候群の日本人近親婚家系を対象とした (Nakazato H, 2002; 下図)。

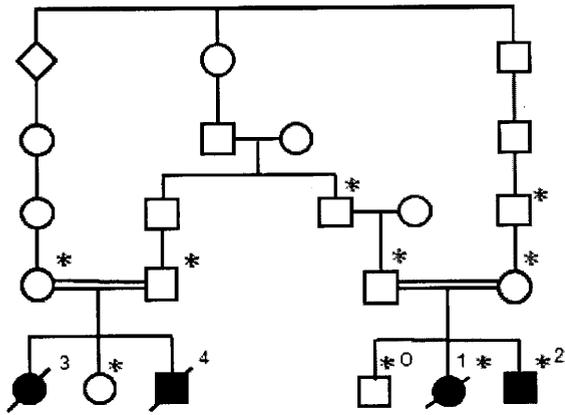


図 Galloway-Mowat 症候群の家系

患児 4 名は、1 歳台でネフローゼとなり 3 歳台に腎不全となっている。小頭症とてんかん、歯牙形成異常、内斜視、母指偏位を合併している。

[ゲノム解析]

1) コピー数異常の解析 オリゴヌクレオチドをプローブとした CNV Array CGH 400 (Agilent、487,008 プローブ) を用いて、患者 (図 ; #3, 4) と両親のゲノムコピー数異常について検討した。対照として健常日本人 20 名を用いた (Nakayama M, 2010)。コピー数の解析には reversible jump aCGH (RaJCGH) を使用した。同時にマイクロビーズを用いたプラットフォーム (Illumina 370 CNV;、検出プログラム PennCNV) を併用し、検出原理の異なるアレイ基盤間でのデータ比較を行った。

2) ゲノムワイド(GW)連鎖解析と候補領域の絞込み Affymetrix 100k SNP マッピングアレイを用いてゲノムワイド SNP のタイピングを行った。多点連鎖解析スコアは Merlin, Allegro を用いて算出した。必要に応じて候補領域付近のマイクロサテライトマーカーを選定タイピングし、候補領域の絞込みを行った (Kitamura A, 2006)。

3) 全エクソーム解析

ゲノム DNA 6 μ g から、SureSelect Human All Exon Kit を用いて、全エクソンキャプチャーを行った (38Mb, 平均断片長 250bp)。サンプルを Multiplex で、次世代 DNA シーケンサー HiSeq2000 のフローセルにロードし、塩基配列を決定した (75bp ペアエンド、平均 30-50 depth、全 51-59 x 10⁶ リード)。WBA (0.5.9 ver16) を用いてリードをリファレンスゲノム UCSC19/GRCh37 にマップし dbSNP:131, ccds:20090902、RefSeq:20101004 を基準に SNV のコールを行った。個々の変異について、IGV ブラウザを用いて、マッピング情報を確認した。SNP InDel の検出に使用するリードを選択し、GATK を用いて SNP InDel を検出した (付図 1)。

C. 結果

1) コピー数異常の解析

CNV Array CGH 400、Illumina 370 CNV の 2 つの異なる基盤を用いたが、患者に共通して存在する、有意なコピー数異常は検出できなかった。

2) GW 連鎖解析と候補領域の絞込み

家系内の患者 (図 ; #1, 2) 及び健常者成員 (*) を対象として、Affymetrix 100 k SNP マッピングアレイを用いたゲノムワイド SNP 連鎖解析を行った。ゲノム上の一カ所のみ、約 16 Mb にわたり連続する autozygous な領域を認め、maximum regional LOD 値 126.1 を得た。このゲノム領域 (*GMS2*) に病因遺伝子が存在する可能性が示唆された。次に候補領域狭小化のために、患者腎組織標本 (図 #3, 4) から DNA を抽出し、高密度マイクロサテライトマーカーによるマッピングを行った。全 SNP 解析で患者 #1, 2 に得られたホモ接合体領域は、患者 #3, 4 にも保存されており、候補領域を 5-6 Mb にまで絞り込めた。

2) 全エクソーム解析

この家系の構成メンバーのうち、患者 (1

名;#4)、患者の健常な兄弟(1名;#0)、患者の両親の計4名を対象として、全エクソーム解析を行った。患者全エクソン38.7Mbに対して得られたリードをリファレンスGRCh37にマップしたところ、有効標的シーケンス2351Mbの情報を得た(付図2)。平均depth60、標的領域のカバー率97%、10xdepthのカバー率83%であった。患者で得られた全SNP337,854のうち23%が新規のSNPであった(78,022)(付図3、4)。これらのSNPのうち劣性遺伝に従い segregate するもの、すなわち患者のみが homozygous で、健常な兄弟と両親は heterozygous を示すものを抽出した。さらにミスセンス、フレームシフトなどアミノ酸置換を起こすものを最終候補に残し、Sanger法による変異確認作業を行っている。

D. 考察

最近1-2年の次世代シーケンス技術の飛躍的な進歩により、大脳皮質形成異常の新しい疾患遺伝子(たとえば *WDR62*)が明らかにされつつある。Galloway-Mowat症候群では、脳皮質形成異常と腎糸球体形成不全が合併することが特徴である。Galloway-Mowat症候群の腎病理は、家族性の原発性・先天性糸球体硬化症(病変は糸球体に限局している;ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群SRNSと呼称される)と相違がない。したがってSRNSの病態と類似した疾患機序が、Galloway-Mowat症候群に患者腎糸球体にも起こっていると推測している。

近年欧米のSRNSの遺伝子解析研究により、原因は主としてポドサイト濾過障壁の破綻であることが明らかになっている。1998年に発見されたフィンランド型先天性ネフローゼ症候群病因遺伝子 *NPHS1*(ネフリン)はポドサイト濾過障壁スリットの構成分子であった。それに続き、小児発症家族性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(SRNS)の病因遺伝子 *NPHS2*(ポドシン)、成人型家族性SRNSの病因遺伝子 *ACTN4*(α -アクチニ

ン4)も同じく、ポドサイト足突起やスリット膜の構成分子であることがわかった。さらに最近、*TRPC6*(非選択的カチオンチャンネル)や *PLCE1*(イノシトールリン脂質代謝経路酵素)も家族性ネフローゼ症候群の病因であることが判明し、膜電位や脂質シグナリングという新たな生物経路の関与がトピックスとなっている。特に *PLCE1*変異患者では一部ステロイドが有効な症例もあり、薬物治療的介入の有用性を示唆している。

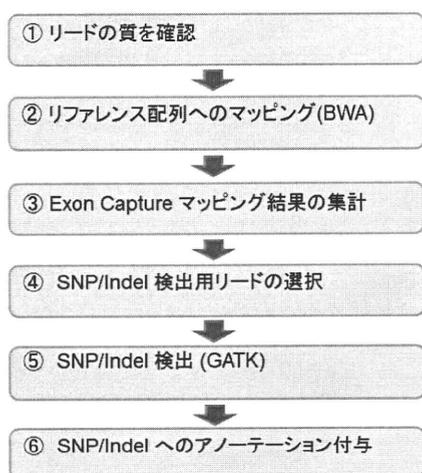
一方、わが国のSRNS患者では、上記の遺伝子変異を有する症例は極めてまれであり、疾患変異の民族差が示唆されている。(Pediatr Nephrol 2003, Nephrol Dial Transplant 2006)。今回の Galloway-Mowat 症候群家系(Nakazato H 2002; 図)の連鎖解析マッピングで判明した疾患遺伝子座 *GMS2*も、欧米症例で報告された遺伝子座 (*GMS1*)とは異なっていた。したがって疾患遺伝子は複数ある可能性があり、今後民族特異性を考慮にいれてアジア諸国と連携したサンプル収集が必要と思われる。

本疾患の病因遺伝子の同定は、単にまれな遺伝性疾患の病態理解を深めるのみならず、腎糸球体と中枢神経に共通する生物学的現象の普遍的な追求へとつながっていく。そして新たな視点から、臨床的に遭遇頻度の高い進行性腎障害、てんかんの病態解明やゲノム創薬等の新規治療薬の開発を推進できると考えている。

E. 結論

次世代シーケンサによるエクソーム解析を導入し、候補遺伝子の探索を大幅に効率化できた。現在この候補領域のエクソーム解析で確認された塩基変異について、他の家系サンプルを含めて Sanger 法シーケンスを行い、病的意義の確認を行っている。

付図 1 次世代シーケンサ HiSeq2000 を用いたエクソーム解析のワークフロー



付図 2 エクソーム解析 マッピング効率

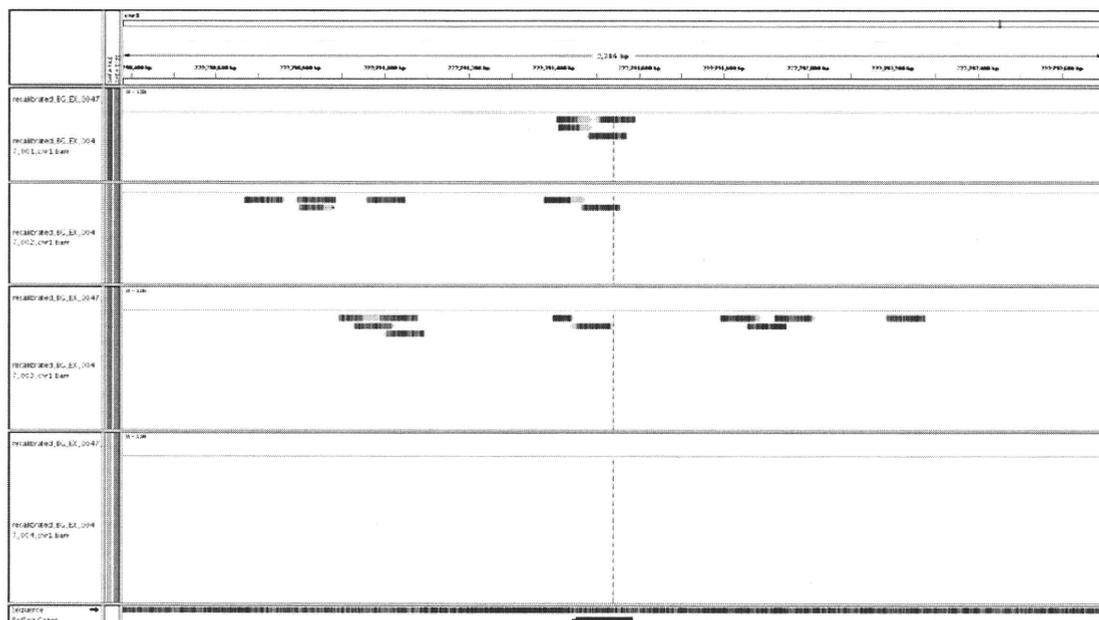
Samples	001	002	003	004
No.of total reads	51,070,162	59,862,746	57,062,708	59,304,202
No. of mapped reads with pair-end	45,895,404	49,603,476	51,775,290	53,017,190
No. of mapped reads with single-end	79,324	137,868	99,243	95,175
No of Effective reads	45,974,728	49,741,344	51,874,533	53,112,365

001 patient #2; 002 father; 003 mother; 004 healthy sib ;

付図 3 エクソーム解析 エクソンキャプチャー効率

samples	001	002	003	004
Initial base on target	38.7 Mb			
Total effective reads	45.9 Mb	49.7 Mb	51.8 Mb	53.1 Mb
Average base length	89 bp	89 bp	89 bp	89 bp
Effective sequences on target (%)	56.9	54.7	52.3	54.34
Average sequence depth on target	60.66	62.97	62.87	66.82
Coverage of target region (%)	97.4	97.4	97.6	97.9
Target covered with at least 10x	83.1	83.3	84.3	85
cSNVs				
Synonymous-coding	9685	9494	9934	9886
Missense	9509	9205	9629	9657
Nonsense	132	132	131	115
Splice site	70	75	68	68
Indels	111	103	113	110

付図 4 リードのマッピング情報の確認



Integrative Genomics Viewer (IGV)を用いて、健常保因者3名(両親、健常同胞;上の3段)、患者(下段)のリードのマッピング状況を確認している。

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1. Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Hashimura Y, Kanda K, Kamioka I, Shima Y, Hamahira K, Nakanishi K, Tanaka R, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Treatment Strategies for Henoch-Schönlein Purpura Nephritis by Histological and Clinical Severity. *Pediatr Nephrol.* in press.
2. Togawa H, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Shima Y, Sako M, Miyajima M, Nozu K, Nishii K, Nagao S, Takahashi H, Iijima K, Yoshikawa N. Epithelial-to-mesenchymal transition in cyst-lining epithelial cells in an orthologous PCK rat model of autosomal-recessive polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010 Nov 17. [Epub ahead of print].
3. Lo YF, Nozu K, Iijima K, Morishita T, Huang CC, Yang SS, Sytwu HK, Fang YW, Tseng MH, Lin SH. Recurrent Deep Intronic Mutations in the SLC12A3 Gene Responsible for Gitelman's Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Nov 4. [Epub ahead of print].
4. Kanda K, Nozu K, Kaito H, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Ninchoji T, Hashimura Y, Matsuo M, Moritz ML. The relationship between arginine vasopressin levels and hyponatremia following a percutaneous renal biopsy in children receiving hypotonic or isotonic intravenous fluids. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:99-104.
5. Nozu K, Iijima K, Kanda K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Satomura K, Kaito H, Hashimura Y, Ninchoji T, Komatsu H, Kamei K, Miyashita R, Kugo M, Ohashi H, Yamazaki H, Mabe H, Otsubo A, Igarashi T, Matsuo M. The Pharmacological Characteristics of Molecular-Based Inherited Salt-Losing Tubulopathies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Sep 1. [Epub ahead of print]
6. Shima Y, Nakanishi K, Kamei K, Togawa H, Nozu K, Tanaka R, Sasaki S, Iijima K, Yoshikawa N. Disappearance of glomerular IgA deposits in childhood IgA nephropathy showing diffuse mesangial proliferation after 2 years of combination/prednisolone therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Jul 2. [Epub ahead of print]
7. Iijima K, Nozu K, Kamei K, Nakayama M, Ito S, Matsuoka K, Ogata T, Kaito H, Nakanishi K, Matsuo M. Severe Alport syndrome in a young woman caused by a t(X;1)(q22.3;p36.32) balanced translocation. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:2165-2170.
8. Nakayama M, Nozu K, Goto Y, Kamei K, Ito S, Sato H, Emi M, Nakanishi K, Tsuchiya S, Iijima K. HNF1B alterations associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1073-1079.
9. Morisada N, Rendtorff ND, Nozu K, Morishita T, Miyakawa T, Matsumoto T, Hisano S, Iijima K, Tranebjaerg L, Shirahata A, Matsuo M, Kusuhara K. Branchio-oto-renal syndrome caused by partial EYA1 deletion due

- to LINE-1 insertion. *Pediatr Nephrol.* 2010 Jul;25(7):1343-1348.
10. Kaneko K, Tanaka S, Hasui M, Nozu K, Krol RP, Iijima K, Sugimoto K, Takemura T. A family with X-linked benign familial hematuria. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:545-548.
 2. 学会発表
 1. 飯島一誠. シンポジウム「ネフローゼ症候群 Up-to-Date」難治性ネフローゼ症候群に対する新規治療法開発の現状. 第113回日本小児科学会学術集会, 2010
 2. 飯島一誠. シンポジウム「腎炎・ネフローゼ症候群の免疫抑制療法 update 2010」小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ医師主導治療. 第53回日本腎臓学会学術総会, 2010
 3. 飯島一誠. シンポジウム「小児ネフローゼ症候群治療のセイフティネット」新たな治療への展望-難治例に対するリツキシマブ-. 第45回日本小児腎臓病学会学術集会, 2010
 4. Ninchoji T, Hashimura Y, Kaito H, Nozu K, Kanda K, Kamioka I, Shima Y, Hamahira K, Nakanishi K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N, Matsuo M. Treatment strategy and outcome for Henoch-Schonlein purpura nephritis. The 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2010
 5. Teraoka Y, Shimooka T, Hisamatsu E, Takagi S, Sugita Y, Kamei K, Iijima K, Tanaka R. Encrusted cystitis caused by MRSA in a pediatric renal transplant recipient. The 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2010
 6. Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Iijima K. National survey of rituximab treatment for childhood idiopathic nephrotic syndrome. The 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2010
 7. Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Natural remission rate and prognostic factors in childhood IgA nephropathy with minor glomerular abnormality or focal mesangial proliferation. The 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2010
 8. Moritz , Nozu , Iijima K. The Relationship between Arginine Vasopressin Levels and Hyponatremia in Children Receiving Hypotonic or Isotonic Intravenous Fluids Following a Percutaneous Renal Biopsy. American Society of Nephrology 2010 Annual Meeting, 2010
 9. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Ito S, Matsuyama T, Ishikura K, Kaneko T, Honda M. Dependency on Immunosuppressants in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome after Cyclosporine and Steroid Therapy. American Society of Nephrology 2010 Annual Meeting, 2010
 10. Ishikura K, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Ito S, Matsuyama T, Yata N, Ando T, Honda M. Long-Term Morbidity in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome after a Randomized Controlled Trial with

- Cyclosporine. American Society of Nephrology 2010 Annual Meeting, 2010
11. Togawa H, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Shima Y, Miyajima M, Nozu K, Takahashi H, Nagao S, Iijima K, Yoshikawa N.
Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) in cpk Mouse, a Model of ARPKD. American Society of Nephrology 2010 Annual Meeting, 2010
12. Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Mukaiyama H, Hama T, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N.
Prognostic Factors in Childhood IgA Nephropathy with Focal Mesangial Proliferation Treated with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. American Society of Nephrology 2010 Annual Meeting, 2010
13. Iijima K, Oka M, Hashimura Y, Ohtsuka Y, Kaito H, Sado Y, Yan K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Nagasako H, Nozu K, Matsuo M. Clinical and Immunohistochemical Analyses of Japanese Families with Genetically-Defined Autosomal-Recessive Alport Syndrome. American Society of Nephrology 2010 Annual Meeting, 2010

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

Galloway-Mowat 症候群(腎糸球体・脳異形成)症候群の
患者由来iPS細胞樹立作成

分担研究者 仲里 仁史

熊本大学大学院生命科学研究部 小児科学分野 准教授

研究要旨

Galloway-Mowat 症候群(大脳・腎糸球体異形成)は、小頭症、ネフローゼ症候群を主徴とし、顔面・四肢の小奇形を合併する症候群である。本症候群の原因は、中枢神経と糸球体の発育に関与する遺伝子の異常が疑われるが、未だ不明である。本疾患の患者数は少なく、予後や自然歴については、情報が不足している。当科では家族性Galloway-Mowat症候群に腎移植を行い、長期フォローしている世界でもまれな例を経験しており、本症の生命予後に関する考察を行った。本症候群の病因解明は、まれな難治性症例に福音をもたらすのみならず、よりcommonなてんかん、精神運動発育遅滞、小児腎不全の新しい治療の開発に貢献する。さらなる新規治療開発を目指して、患者由来多能性幹細胞(iPS細胞)の樹立を行った。

Galloway-Mowat 症候群(OMIM 251300 大脳・腎糸球体異形成) は、小頭症、ネフローゼ症候群を主徴とし、顔面・四肢の小奇形を合併する症候群である。1968年に英国の小児科医 Galloway、Mowat らが最初の症例を報告して以来、本邦を含む全世界から 50 症例以上の報告が見られる。

本症候群の原因は中枢神経と糸球体の発育に関与する因子の異常が疑われているが、原因は不明である。本症候群の病因を明らかにすることは、難治性てんかん、精神運動発達遅滞や小児期腎不全の新しい治療の開発につながると期待される。

A. 研究目的

症例が蓄積されるにつれて、本症候群には軽症～重症まで重症度に幅があり、外表奇形の臨床症状も多彩であることがわかってきた。

このような症例は確定診断にいたらず、発症頻度を把握するのが困難な現状にある。また個々の症例の自然歴、予後についても不明であり、養育指導、疾病対策の具体化するためには疾患基礎情報の収集が必要である。

そこで本研究班では、わが国における **Galloway-Mowat 症候群** の患者数・発症頻度を把握するために、初の全国調査を行った。

分担研究者は腎移植を行い長期経過している、世界でもまれな **Galloway-Mowat 症候群** 例を経験している。実体験を基に、長期的な患者管理に必要な治療法の選択や、生命予後に関する因子を考察した。

また本疾患の病態解明および治療開発のために、本患者の皮膚線維芽細胞より、人工多能性幹細胞である iPS 細胞樹立を試みた。

B. 研究方法

1) 臨床調査

患者およびご両親に対し、説明文書を用い研究目的や研究方法等につき説明し同意を得、人権および利益の保護に十分配慮した。

2) 患者由来 iPS 細胞作成

熊本大学研究倫理委員会で承認されたプロトコル（倫理第 335 号、先進第 1018 号）を用いて、当院皮膚科にて患者(症例 2, 図 1)の前腕部皮膚を少量採取した。本学発生医学研究所 幹細胞誘導分野（江良拓実 教授）において線維芽細胞を培養・株化した。山中らの原法に従い 4 つの初期化因子（Oct4, Sox2, KLF4 and c-Myc）を線維芽細胞にトランスフェクションし、様々な組織の細胞へ分化する能力をもつ多能性幹細胞（iPS）樹立を行った。

ゲノム挿入による腫瘍化を回避するために、遺伝子導入にはレトロウイルスベクターではなく、房木らが独自に開発したセンダイウイルスベクター（SeV）を用いた（Fusaki N, Proc Jpn Acad Ser, 2009）。樹立した iPS 細胞の多能性を 1) 細胞形態、コロニー形態、2) アルカリフォスファターゼ（ALP）、Nanog などの未分化マーカーの発現、3) 免疫不全マウスへの移植による奇形腫形成とその組織解析、4) 試験管内の分化誘導（胚葉細胞等）、により確認する。

C. 結果

1) 長期経過と予後因子(図 2)

症例 1：14 歳女児。成長障害（身長 -4.1SD、体重 -2.76SD）、精神運動発達遅滞（4 ヶ月～）と小頭症あり。ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群（2 歳）、巣状糸球体硬化症（2 歳）、腎不全にて腹膜透

析開始（3 歳）、生体腎移植（8 歳）を行った。てんかんは 3 歳から出現。その他の症状（調節性内斜視、前歯エナメル質低形成、前額狭小、母指変形・掌側への偏位）をみとめる。14 歳時に、急死（原因不明、てんかんの可能性あり）。

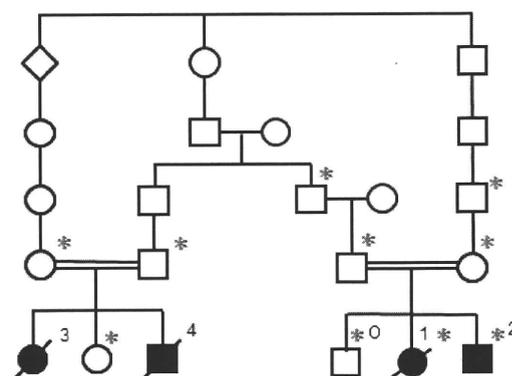


図 1 Galloway-Mowat 症候群家系

症例 2：11 歳男児。症例 1 の弟。精神運動発達遅滞（4 ヶ月～）、小頭症（前頭葉萎縮）、てんかん（11 月）あり。ネフローゼ症候群（13 ヶ月）、腎不全（2 歳）にて腹膜透析開始（3 歳）し、献腎移植（6 歳）した。現在も当院通院中である。その他 調節性内斜視、前額狭小）をみとめた。

症例 3：4 歳女児。精神運動発達遅滞、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群（21 ヶ月）、巣状糸球体硬化症、腎不全にて腹膜透析（2 歳）、腹膜炎にて死亡（4 歳）した。てんかんはなし。調節性内斜視あり。両親は血族結婚。症例 1 と 2 の父方のまたいところ。両親は異常なし。

症例 4：23 ヶ月男児。症例 3 の弟。精神運動発達遅滞、West 症候群（2 ヶ月）、前頭葉萎縮（2 ヶ月）ネフローゼ症候群、巣状糸球体硬化症（11 ヶ月）、腎不全にて死亡（23 ヶ月）した。調節性内斜視（疑）を認めた。

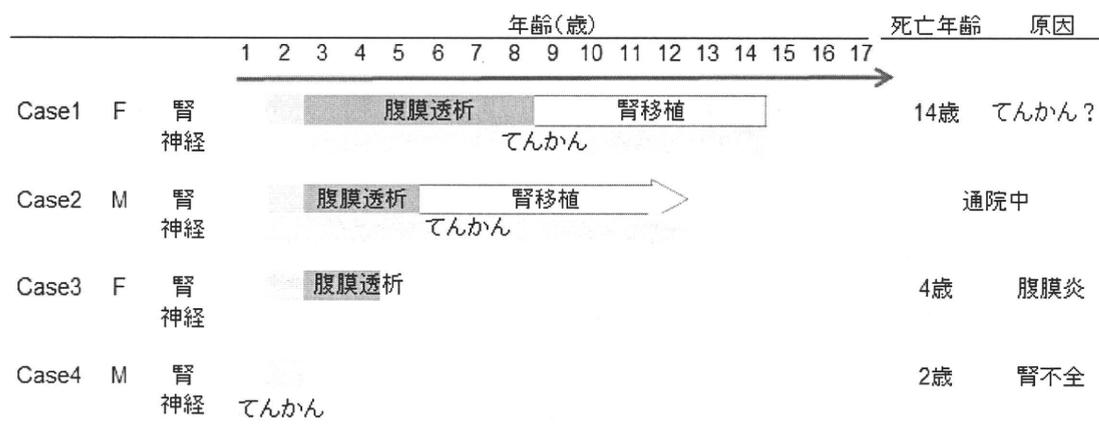


図2 GM家系患者の臨床経過

2) 患者由来 iPS 細胞の作成

症例1の上腕部伸側の皮膚を採取し、線維芽細胞の継代培養を行った。株化した細胞検体の一部を凍結保管した後、初期化4因子を導入した。ES様コロニーが出現後、bFGF添加ES培地に切り替え、MEF feeder cell上にプレートした後、各ES様コロニーのALP染色性をスクリーニングする予定である。

D. 考察

本家系における臨床症状は、4患者全員に腎症状と神経症状が共存しており Galloway-Mowat 症候群あるいはその類縁疾患の特徴に合致している。4患者ともに身体・画像所見で小頭症/脳萎縮があり、精神運動発達遅を全例に認めた。てんかんは4例中3例にみられた。画像でみる形態的な大脳皮質異形成の程度は比較的軽度であった。

さらに4患者とも腎症状として1歳前後でステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を発症し、腎組織像は巣状糸球体硬化症を呈した。先天的な要因で、腎糸球体の形成不全を来している可能性が示唆される。進行性に悪化し2-3歳で腎不全となった。

症例1,2は腎代替療法にて10歳以上生存した。一方腹膜透析を行わなかった症例4は最も早期に死亡している。したがって神経症状が軽症の場合は、腎不全の管理が予後を左右すると考えられる。症例1は、腎移植後6年間良好な経過をとっていたが、14歳時に急死した。てんかんあるいは心不整脈等が原因となった可能性がある。

本例には Galloway らが最初に trias として報告した食道裂孔ヘルニアはみられなかった。食道裂孔ヘルニアの頻度は、文献報告を総合すると、10%程度と推測され、研究班で提案する診断基準においては主項目でなく副項目に記載するのが妥当と考えている。また本例でみられた内斜視や、母指変形(掌側への偏位)、前歯エナメル質低形成は、診断の参考所見となる可能性があり全国調査結果で得られた他の症例での出現頻度の確認が重要である。

両親に異常はなく、健常同胞もいることから、常染色体劣性遺伝と考えられる。患者と家族は同一の地域に居住しており、疾患遺伝子の創始者効果が疑われる。そこで Homozygosity mapping により疾患候補領域を特定し、現在次世代シーケンサを用いて変異の有無を解析中である。

iPS 細胞は、すでに患者線維芽細胞に初期化誘導 4 因子を導入し、薬剤耐性マーカーが発現している残存コロニーを選択し、多能性幹細胞の単離に向けて株化を進めている。

iPS 細胞は、倫理的に問題となるヒト初期受精胚改変の必要がなく、また患者由来細胞を原材料にすれば移植時免疫拒絶を回避できるため、画期的な再生医療リソースとして期待されている。その反面、初期化因子導入に伴う腫瘍化のリスクが懸念され、臨床応用への壁となっている。本研究で用いた遺伝子導入法は、従来法の欠点とされる「外来因子の宿主ゲノムへの挿入」を克服し、遺伝的背景が均一で外来因子フリーの iPS 細胞を簡便にかつ高効率に得る工夫を行った。

iPS 細胞から腎前駆組織の母体になる中間中胚葉への分化誘導機序については、まだ不明な点が多い。一方神経細胞前駆細胞群への分化誘導は、浮遊培養により EB(embryoid bodies)を形成し、分化を促す実験系が報告されているので応用可能である。実際に X 染色体異常により自閉症を示す Rett 症候群の患者 iPS 細胞を用いて、シナプス形成や薬効果評価を行った論文が報告されている。

これらの誘導系を用いて患者細胞のみに見られる疾患特異的な特性や、生化学的マーカーを検索する予定である。また最近では新しい生物資源の探索と創薬評価系の開発への応用が進んでおり、治療開発への応用が期待される。

E. 結論

世界でもまれな Galloway-Mowat 症候群の多発家系の臨床症状と自然歴と経過について検討した。本例は、今後全国アンケート調査で得られた症例情報を整理し新

しい診断基準の策定する上で、プロトタイプとなる症例といえる。また病態機序に基づく疾患分類を実現するためにも、疾患遺伝子の同定が待たれる。

患者の疾患特異的 iPS 細胞は、疾患遺伝子の性状の解析以外にも、細胞治療、創薬スクリーニングなどの臨床応用が期待できる。線維芽細胞、疾患 iPS 細胞は難病研究資源バンクに登録、供託する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1) 特許取得

なし

2) 実用新案登録

なし

3) その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

末期腎不全を呈し腹膜透析(PD)を施行した
Galloway-Mowat 症候群類縁疾患の2例
-PD療法の留意点-

分担研究者 服部元史
東京女子医科大学 腎臓小児科 教授

研究要旨

Galloway-Mowat 症候群は、腎糸球体硬化症(ネフローゼ症候群)、小頭症(てんかん、精神運動発達遅滞)を主徴とする症候群である。本症候群に合併したネフローゼ症候群は一般に難治性で、腎機能予後は不良である。末期腎不全に陥り、腹膜透析 (PD) を施行した Galloway-Mowat 症候群類縁疾患の 2 例を経験し、PD 療法の留意点について検討した。

本症候群の患児が腎不全に伴う溢水をきたすと、小頭症や小顎症に起因する気道閉塞が増悪し、強い呼吸障害を呈した。また PD 液貯留による胃食道逆流現象や食道裂孔ヘルニアによる呼吸障害と栄養障害の増悪が問題となり、これらに対する積極的な治療介入が必要であった。さらに在宅治療への移行に際しては、家族の受け入れと、地域での包括的な在宅サポート体制の確立が重要であった。

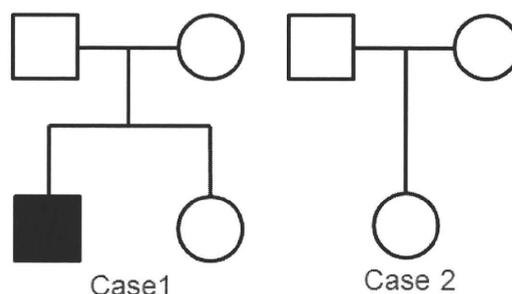
A. 研究背景

Galloway-Mowat 症候群[OMIM 251300]は、腎糸球体硬化症(ネフローゼ症候群)、小頭症(てんかん、精神運動発達遅滞)を主徴とし、顔面・四肢の小奇形を合併する症候群である。本症候群に合併したネフローゼ症候群は難治性であり、腎機能予後は不良なことが知られている。

重度精神運動発達遅滞児に対する腎代替療法は、小さな体格、関節拘縮、合併する臓器障害、家族の受け入れなどにより、その適応や治療法の選択、合併症への対応など患児ごとに工夫・調整する必要がある。

末期腎不全に陥り、腹膜透析 (PD) を施行した Galloway-Mowat 症候群類縁疾患の 2 例を経験し、本症候群における PD 療法の留意点について検討した。

B. 症例呈示



症例1：9歳0ヶ月、男児

在胎40週6日、出生時体重2684g、Apgar score 4/7で出生した。生下時より多発奇形に気付かれた。6ヶ月時に多指症の術前検査で、偶然、蛋白尿に気付かれ、高度蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症からネフローゼ症候群と診断された。腎組織に糸球体硬化像を認め、臨床的に先天性ネフローゼ症候群と診断された。1歳5ヶ月時、当科に紹介された。

初診時、身長70cm(-2.8SD)、体重6250gで、重度精神運動発達遅滞を認めた。脳梁低形成、てんかんを合併し、小頭症、小顎症、内眼角贅皮、耳介低位、高口蓋などの顔貌異常と13肋骨、多指症を呈した。反復する下気道感染症の精査にて、食道裂孔ヘルニアを伴う胃食道逆流症(GERD)を認め、食道経由経腸栄養用(ED)チューブによる経管栄養を行ったが、体重増加は不良であった。

腎機能低下が進行したため、4歳6ヶ月時にPDを開始した。PD液貯留に伴いGERDが増悪し、頻回の嘔吐と上気道閉塞による呼吸障害を呈し、EDチューブからの経管栄養が困難となったため、5歳7ヶ月時に腹腔鏡下噴門形成術を施行した。術後2週間は血液透析(HD)を行い、その後、PDを再開した。その結果経管栄養および経口摂取が確立し、体重増加が得られ、呼吸障害を軽減するために少液量頻回交換の自動腹膜灌流(APD)による在宅治療が可能となった。

症例2：2歳6ヶ月、女児

妊娠中に、胎盤機能不全、IUGR、羊水過少を指摘された。在胎40週6日、出生時体重1596g、Apgar score 6/8で出生した。小頭症、小顎症、耳介低位、高口蓋などの顔貌異常、長い手指、喉頭軟化症および気管支軟化症による呼吸障害を呈した。日齢29、哺乳中の心肺停止による低酸素性脳症のため痙性四肢麻痺を呈し、また重度精神運動発達遅滞を認めた。

1歳4ヶ月、RSウイルス感染症罹患時に浮腫に気付かれ、高度蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症からネフローゼ症候群と診断された。腎組織に明らかな糸球体硬化像はなかったが、ステロイド抵抗性で、メチルプレドニゾロンパルス、サイクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチルも無効であった。急速に腎機能低下が進行し、乏尿から溢水を呈したため、1歳9ヶ月時、当科に紹介された。

初診時、身長65.5cm(-5.9SD)、体重6.6kgであった。全身浮腫を呈し、溢水による高度呼吸障害を認めたため、人工呼吸管理下に、HDを経てPDを導入し、至適体重4.9kg(-4.9SD)まで除水したところ、呼吸障害は軽快した。PD開始後、右鼠径ヘルニアを発症し、根治術を行った。また、黄色ブドウ球菌による腹膜炎を発症したが抗生剤治療により治癒した。

全身状態改善後、経鼻胃管による経管栄養を開始したが、気道閉塞症状が増悪し、下気道感染を反復した。上部消化管造影でGERDを認めたため、EDチューブによる経管栄養を開始したところ体重増加が得られた。PDは呼吸障害に配慮した少液量頻回交換のAPDで行い、在宅訪問医療と連携することで在宅治療が可能となった。

C. 考察

2症例ともに、精神運動発達遅滞、小頭症、難治性ネフローゼ症候群を呈し、Galloway-Mowat症候群の特徴に合致していたが、やや従来の報告例と異なる徴候があった。

症例1は、頭蓋骨早期癒合、脳梁低形成、多指症を合併していた点が特徴である。これまでの報告されているGalloway-Mowat症候群では大脳皮質形成(多小脳回など)が主であるのに対し、本例では脳梁低形成が目立った。また文献上Galloway-Mowat症候群において、頭蓋骨早期癒合や多指症の報告はない。一方、頭蓋骨や四肢形成の異常を主徴とする疾患に、acrocallosal syndrome (OMIM 200990)やGreig cephalopolydactyly syndrome (OMIM175700)がある。これらの疾患の原因の一部は、肢パターン形成にかかわるSonic Hedgehogシグナル異常であることが判明している。しかしこれらの病態に、ネフローゼ症候群が合併した例の報告はない。以上のことから、本症はいくつかの疾患遺伝子領域を含むある程度広範囲を包括するゲノム異常によ

る可能性を疑っている。現在 CGH アレイで原因検索を行っている。

症例 2 は、先天的な大脳皮質形成異常に加えて低酸素血症による脳障害があったこと、またネフローゼ症候群が寛解するという点が特徴である。本例はこれまでに報告されている重症型 Galloway-Mowat 症候群と同様に、1 歳までに重篤なネフローゼ症候群を呈したが、PD 療法により、現在寛解状態にある。重症型の Galloway-Mowat 症候群では、ネフローゼ発症後 1-2 年で腎不全に至り死亡していることが多い。したがって本例のネフローゼ発症機序は、他の典型的な症例(ポドサイト障害による糸球体硬化症)とは異なる可能性が疑われる。

これまでの Galloway-Mowat 症候群の報告では、呼吸管理についての記載が乏しかった。今回の 2 症例はともに生来の小顎症や喉頭および気管支軟化症があり、気道閉塞症状を呈したことは注目に値する。とりわけ症例 2 は、腎不全による溢水が付加的に関与し、強い気道閉塞症状を呈し、呼吸不全から人工呼吸管理を要した。生命予後を左右する因子として呼吸器合併症の管理も重要と考える。

腎代替療法としては、患者の低年齢、低体重を考慮して PD を選択した。PD に直接関連する皮下リークや腹膜炎などの合併症のほかに、PD 液貯留による 2 次的な GERD の増悪が、下気道感染の反復や上気道閉塞の増悪に関与した。食道裂孔ヘルニアは、Galloway と Mowat が最初に報告した 2 例と共通する症候である。症例 1 では、噴門形成術がその後の栄養管理に有効であった。

症例 2 では、家族が疾患を受容できないまま、腎不全に陥ったことが、PD 治療を在宅医療に移行させる際の問題となったが、在宅訪問医療を活用することが有用であった。在宅 PD においては、自動腹膜灌流装置を用いた少液量の頻回交換など

の透析メニューが有効であると考えた。

D. 結論

末期性腎不全に陥り、PD を施行した Galloway-Mowat 症候群類縁疾患の 2 例を経験した。PD 導入後には、GERD による呼吸障害や栄養摂取困難を生じ、全身管理のために積極的な治療介入を必要とした。在宅治療への移行に際しては、家族の受け入れと、PD 継続を支援する在宅訪問医療のサポート体制の確立、療育環境の改善が重要である。

E. 健康危険情報 なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kobayashi A, Yamamoto I, Ito S, Akioka Y, Yamamoto H, Teraoka S, Hattori M, Tanabe K, Hosoya T, Yamaguchi Y: Medullary ray injury in renal allografts. *Pathology International* 60:744-749, 2010

2) Honda K, Horita S, Toki D, Taneda S, Nitta K, Hattori M, Tanabe K, Teraoka S, Yamaguchi Y: De novo membranous nephropathy and antibody-mediated rejection in transplanted kidney. *Clinical Transplantation* 25:191-200, 2010

3) Sekine T, Konno M, Moritani S, Miura T, Wong W, Nishio H, Nishiguchi T, Ohuchi Y, Tsuchiya S, Matsuyama T, Kanegane H, Ida K, Miura K, Harita Y, Hattori M, Horita S, Igarashi T, Saito H, Kunishima S: Patients with Epstein-Fechtner syndromes owing to MYH9 R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease. *Kidney International* 78:207-214, 2010

4) Tsubakihara Y, Nishi S, Akiba T, Hirakata H, Iseki K, Kubota M, Kuriyama T, Komatsu Y, Suzuki S, Nakai S, Hattori M, Babazono T, Hiramatsu M,

- Yamamoto Y, Besyo M, Akizawa T: 2008 Japanese Society for Dialysis Therapy: Guidelines for Renal Anemia in Chronic Kidney Disease. Therapeutic Apheresis and Dialysis 14:240-275, 2010
- 5) 水谷誠、近本裕子、上田博章、谷口貴実子、梶保祐子、古山政幸、石塚喜世伸、末廣真美子、藤井寛、久野正貴、秋岡祐子、世川修、渕之上昌平、寺岡慧、服部元史: 常染色体劣性多発性嚢胞腎の臨床像—単一施設における小児10症例の検討—。日本小児腎臓病学会雑誌 23:39-43, 2010
- 6) 古山政幸、相馬泉、水谷誠、谷口貴実子、上田博章、石塚喜世伸、梶保祐子、藤井寛、久野正貴、近本裕子、秋岡祐子、金子岩和、峰島三千男、秋葉隆、松永明、服部元史: 小児における長期留置型バスキュラーアクセスの挿入・固定に関する検討。日本小児腎臓病学会雑誌 23:35-38, 2010
- 7) 梶保祐子、上田博章、水谷誠、谷口貴実子、古山政幸、石塚喜世伸、藤井寛、近本裕子、秋岡祐子、岡政史、野津寛大、飯島一誠、服部元史: COL4A3/COL4A4のテヘロ接合体異を有する菲薄基底膜腎症のドナーから生体腎移植を実施した常染色体劣性アルポート症候群の2例。日本小児腎臓病学会雑誌 23:29-33, 2010
- 8) 古山政幸、水谷誠、谷口貴実子、上田博章、石塚喜世伸、梶保祐子、藤井寛、近本裕子、秋岡祐子、相馬泉、金子岩和、峰島三千男、秋葉隆、服部元史: 単一施設における小児急性血液浄化療法の治療経験—Vascular access選択の重要性—。日本急性血液浄化学会雑誌 1:120-123, 2010
- 9) 服部元史: 小児のAKI—最近の動向とpRIFLE分類—。腎と透析 (増刊号) 69:395-397, 2010
- 10) 服部元史: CKD stage 4, 5—小児—。腎と透析 69:743-747, 2010
- 11) 服部元史: 小児のAKI。腎と透析 68:401-404, 2010
- 12) 服部元史: 小児末期腎不全の特徴と治療。Clinical Engineering 21:360-663, 2010
- 13) 服部元史: CAKUTと慢性腎不全。腎と透析 68:193-197, 2010
- 14) 服部元史、近本裕子: エンドトキシン・サイトカイン吸着療法。小児内科 42:292-296, 2010
- 15) 近本裕子、服部元史: 小児腎移植周術期における血行動態の変動とその管理。腎と透析 69:343-346, 2010
- 16) 上田博章、秋岡祐子、宮村正和、石塚喜世伸、末廣真美子、久野正貴、近本裕子、宮川三平、甲能深雪、服部元史: 小児ステロイド抵抗性・難治性ネフローゼ症候群に対するLDL吸着療法—病態と効果機序に関する検討—。日本小児腎臓病学会雑誌 23:70-75, 2010
- 17) 服部元史: 微小変化型ネフローゼ症候群。家庭の医学(野村馨総監修)、p789、成美堂出版、2010
- 18) 服部元史、相馬泉: 小児患者に対する急性血液浄化。急性血液浄化法徹底ガイド(篠崎正博、秋沢忠雄編者)、p167-175、総合医学社、2010
- 19) 服部元史: 原発性FSGS(focal segmental glomerulosclerosis)の疾患概念(clinicopathologic entity)形成の礎となった報告。第53回日本腎臓学会学術集会記念誌腎臓学の歴史を築いた人々(槇野博史発行)、p26-28、日本腎臓学会、2010
- 20) 服部元史: 小児輸液の特殊性(小児脱水症に対する輸液療法)。ポケット輸液マニュアル改訂版正しく使うための基本と疾患別療法(北岡建樹編)、p295-300、羊土社、2010
- 21) 服部元史: 小児患者に対する透析。血液浄化療法ハンドブック(透析療法合同専門委員会企画・編集)、p243-262、協同医書出版、2011
- 22) 中倉兵庫、芦田明、服部元史: 小児腹膜透析の特性。知っておきたい腹膜透析実践マニュアル(内藤秀宗、大平整爾編集)、p128-134、診断と治療社、2010
- 23) 秋岡祐子、服部元史: 小児透析患者の適正な蛋白質摂取量は?。EBM透析

療法(深川雅史、秋澤忠雄編者)、p243-247、中外医学社、2010

24) 近本裕子、服部元史: 腎尿路について。 ウイリアムズ症候群ガイドブック (大澤真木子、中西敏雄監修 松岡瑠美子、砂原真理子、古谷道子編)、p84-89、中山書店、2010

25) 近本裕子、服部元史: 腎尿路について。 22q11.2欠失症候群ガイドブック (大澤真木子、中西敏雄監修 松岡瑠美子、砂原真理子、古谷道子編)、p67-72、中山書店、2010

2. 学会発表

1) 服部元史、三重野牧子、相川厚、大島伸一、宍戸清一郎、高橋公太、長谷川昭、吉村了男: 日本小児腎移植臨床統計小委員会報告: 本邦小児における先行的腎移植の現況. 第46回日本移植学会総会、2010

2) 服部元史、小松康弘、伊丹儀友: 小児慢性腎不全患者に対するダルベポエチンアルファの有効性と安全性に関する検討~多施設共同前向き研究~. 第55回日本透析医学会学術集会、2010

3) 服部元史: 小児移植医療に対する血液浄化療法. 第21回日本急性血液浄化学会学術集会分かりやすい血液浄化セミナー2、横浜、2010

4) 服部元史: 小児急性血液浄化療法の歩みと現況. 第21回日本急性血液浄化学会学術集会教育講演1、横浜、2010

5) 服部元史: 小児慢性腎不全と成長障害. 第6回北海道内分泌代謝フォーラム特別講演 I、札幌、2010

6) 服部元史: 小児腎移植の現況. 第40回日本腎臓学会東部学術集会教育講演6、宇都宮、2010

7) 服部元史: CKDにおけるファブリー病の診断と治療. 第40回日本腎臓学会東部学術集会ランチョンセミナーCKDに潜むファブリー病、宇都宮、2010

8) 服部元史: 小児難治性腎炎・ネフローゼ症候群に対する治療. 平成22年度第2回茨城県小児科医会学術講演会、つくば、2010

9) 服部元史: 腎移植と小児慢性腎不全診療. 第55回日本透析医学会学術集会ワークショップ2、神戸、2010

10) 服部元史: 小児末期腎不全治療の歩みと現況. 第485回小児科集談会、葛飾、2010

11) Hattori Motoshi: Plasmapheresis for Pediatric Kidney Transplantation. The 12th Asian Pacific Congress of Nephrology Lecturer 1、ソウル、2010

12) 服部元史: 本邦小児末期腎不全患者の現況と課題. 第16回山口県腎臓病研究会、山口、2010

G 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

Galloway-Mowat 症候群(腎糸球体・脳異形成)症候群の
腎生検所見の考察

分担研究者 伊藤 秀一

国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科 医長

研究要旨

Galloway-Mowat症候群(大脳・腎糸球体異形成症候群、以下GMS) は、ネフローゼ症候群、精神発達遅滞、小頭症を主徴とする症候群である。本邦でも10症例以上の文献報告があるが、表現型が多彩で重症度にも幅があるため、診断が未確定の症例も潜在すると推測される。

本研究ではGMSの診断基準の作成を目的とし、当院に受診歴のある5名のGMS及び類縁疾患の臨床症状と腎組織所見を評価・解析した。組織所見は様々で、びまん性メサンギウム増殖を2例で、巣状分節性糸球体硬化(FSGS)を1例で、管外増殖を伴った腎炎を1例で、内皮細胞腫大を伴ったメサンギウム融解像を1例で認めた。症例4の内皮細胞腫大を伴ったメサンギウム融解像は極めて特徴的であり、本症の病態を解明につながる所見として今後情報の蓄積が必要である。

A. 研究目的

Galloway-Mowat 症候群(OMIM 251300: 大脳・腎糸球体異形成症候群、以下 GMS) は、ネフローゼ症候群、精神発達遅滞、小頭症を主徴とする症候群である。劣性遺伝が疑われるが、責任遺伝子は明らかにされていない。疾患に特徴的な染色体異常や生化学的マーカーがないために、診断は臨床的所見から総合判断する必要がある。その GMS の臨床像は、Galloway、Mowat らが原著で報告した典型例な重症例から、生命予後の良好な軽症例まで様々な重症度を示す。本研究では GMS の診断基準の作成を目的とし、主徴候の一つである 腎組織所見を詳細に評価・解析した。

B. 研究方法

当院に通院歴のあるGMS5例について、診療録をもとに後方視的に臨床像、治療、予後について調べた(添付表)。また、腎生検

組織(光顕、電顕、蛍光抗体染色)について病理学的考察を実施した。

C. 研究結果

症例1. 女兒 7歳児死亡

在胎 37 週 3100g で出生。周産期異常なし。血族婚なし。同胞二人(兄)は健常。3ヶ月検診にて筋トーンの低下、小頭症(大脳皮質の委縮あり)を指摘された。4ヶ月時 WEST 症候群を発症。8ヶ月時 ACTH 療法施行時にネフローゼであることがわかった。9ヶ月時 腎生検を施行。Dipyridamoleを開始したが効果なく徐々に腎機能は悪化、2歳6ヶ月時に慢性腎不全となり腹膜透析を開始。7歳4カ月時 寝たきり状態で、呼吸不全にて死亡。腎生検組織はびまん性メサンギウム増殖性腎炎を呈し、電顕では足突起の融合を認めた。

症例2 男児 3歳時死亡

在胎34週2日 妊娠中毒症・前期破水があり誘発分娩で出生した。仮死なし。出生時体重1896g。巨大胎盤あり。同胞一人(兄)は健常。生下時より浮腫著明、ネフローゼで、アルブミン補充、Indomethacin、ACE-Iにより治療したが腎機能は悪化。十二指腸狭窄も合併。4ヶ月時 乳児痙攣。5ヶ月時に小頭症(大脳皮質の委縮あり)を指摘された。既知ネフローゼ疾患遺伝子は *NPHS1*、*NPHS2*、*WT1*、*ACTN4* に異常なし。7ヶ月時の腎生検組織はびまん性メサンギウム増殖性腎炎であった。電顕では足突起の融合あり。2歳6ヶ月時 片腎を摘出。2歳8ヶ月時 残腎を摘出し腹膜透析を開始。3歳5ヶ月時 寝たきり状態で敗血症にて死亡した。

症例3 男児 8歳時死亡

在胎38週 2650gにて出生 周産期異常・血族婚なし。同胞なし。3ヶ月時 WEST 症候群を発症し、同時に蛋白尿を指摘された。5ヶ月時より発達の遅れ、小頭症(大脳皮質の委縮あり)あり。1歳6ヶ月時にネフローゼ状態となり、ステロイドで治療するも無効で、徐々に腎機能は悪化し3歳9ヶ月時より腹膜透析開始。腎生検を施行し、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)を呈し、電顕では足突起の融合あり。8歳8ヶ月時に寝たきり状態で多臓器不全にて死亡した。

症例4 女児 9歳

在胎40週3300gで出生 周産期異常なし。血族婚なし。同胞なし。4ヶ月時 WEST 症候群を発症。1歳5ヶ月時 小頭症(大脳皮質、小脳の委縮あり)を呈した。3歳4ヶ月時に高度蛋白尿を指摘された。その後、ネフローゼ状態となる。4歳6ヶ月時の腎生検では、サンギウム融解と管内増殖を分節性に認め

る。内皮の腫大も認め、極めて特異的な所見。電顕では足突起の融合と内皮下腔の拡大を認めた。ACE-Iを開始したが無効であった。6歳4ヶ月現在、寝たきり状態であるが、腎機能の悪化はない。

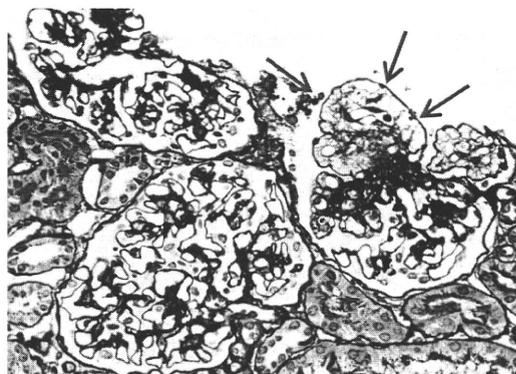


図 症例4の腎生検病理組織
右端の糸球体の10時から12時方向に
管内増殖性の変化と内皮細胞の腫大を認める
(矢印)。

症例5 女児 7歳

在胎40週 2820gで出生。周産期異常なし。血族婚なし。生下時より小頭症(大脳皮質の委縮あり)あり。同胞一人(兄)は健常。10ヶ月時 発達の遅れを指摘(頸定あり、寝返り未、斜視)。1歳1ヶ月時に尿蛋白1+、尿中赤血球 5-9/HFを認めた。2歳6ヶ月時に高度蛋白尿と血尿(RBC 20-39/HF)を指摘された。2歳8ヶ月時の腎生検では、管外増殖性腎炎を呈していた。ACE-I、ARB、spironolactoneを開始。4歳8ヶ月時 ネフローゼ状態となる。5歳1ヶ月時 PSL60mg/m²による治療を行ったが効果はなし。現在5歳3ヶ月であるが、独歩可能、単語数個発語あり、高度蛋白尿(TP/Cr比15)、血清アルブミン1.7g/dl前後で推移しているが、腎機能の悪化はない。

D. 考察

当院で経験したGMSに合致する5例について、臨床経過と腎組織の特徴について後方視的に調査した。神経学的には、全例で小頭症があり、大脳皮質形成の異常があると考えられる。症例5以外は重度の精神運動発達遅滞を認め、寝たきりの状態であった。

大脳皮質と腎糸球体の形成異常が共存することが、GMSの特徴である。GMSの重症の予後不良例(1-2歳で死亡)では、早期に腎死に至るため腎病理像が把握されていない例が多かった。今回検討した5症例は、3-7歳まで生存するGMS症候群の中では、比較的予後の症例であり、ネフローゼの治療方針を決定するための腎病理像を確認し得た。その結果、巣状分節性糸球体硬化(FSGS)を1例で認めた以外に、びまん性メサンギウム増殖を2例で、管外増殖を伴った腎炎を1例で、内皮細胞腫大を伴ったメサンギウム融解像を1例で認めた。

これまでの文献報告をみると、GMS患児は巣状分節性糸球体硬化(FSGS)の病型を示すことが多い。それ以外に微小変化、Mesangial hypercellularity, collapsing glomerulosclerosis、びまん性メサンギウム硬化症(DMS)などの報告がある。これらの病理変化は、家族性ネフローゼ症候群の遺伝子解析から、糸球体濾過膜の外周を支持するポドサイトの細胞安定性(細胞骨格、細胞接着、初期発生・発達)に関わる遺伝子異常で起こることが判明している。ポドサイト異常による腎疾患は、“podocytopathy”と呼ばれ、ポドサイトが終末分化細胞で再生しないことから、進行性に腎不全に至るリスク群と考えられている。神経細胞もポドサイトと同様に細胞突起でネットワークを構成して機能し、再生しない特殊な細胞である。したがって胎生期の細胞機能異常は発達障害や臓器不全の原因となる。このようなことからGMSをポドサイト、ニューロンの2系統の細胞分化異常とする仮説が考えられている。

これに対し今回の検討で、ポドサイト障害に加えて、血管内皮障害の所見を認めたことは特筆に値する。近年メサンギウム融解像は、糸球体基底膜の内皮障害の結果と解釈する見方が主流である。したがって本症は従来から推察されている糸球体上皮細胞(ポドサイト)の異常以外に、血管内皮細胞の異常も病態に関与する可能性が考えられ、発症機序を考える上で極めて興味深い。城らは、てんかん・小頭症とネフローゼ症候群を合併する5症例の腎病理を検討し、FSGSにメサンギウム融解像を伴うことが特徴であると報告している(Joh K et al. Am J Kidney Dis.17:569-77, 1991)。これらの患者はGMSの診断名は用いられず、“てんかん関連腎症”と表現されている。城らの5患者は、1-5歳で蛋白尿を認め、3-14歳でネフローゼとなり、10歳前後で腎不全となっている。したがって今回の5症例と、臨床像と重症度はきわめて類似している。本研究班の全国調査でも、このような症例がいくつか報告があり、病理所見は巣状分節性糸球体硬化(FSGS)と、メサンギウム増殖性腎炎(MPGN)であった。このように症例を蓄積することにより、GMSに特徴的な所見が明らかになりたい。

本症の原因遺伝子が未だに不明であるが、また分子病因が異なる亜群が混在すると推測される(genetic heterogeneity)。したがって遺伝子解析を行う際に、メサンギウム融解像を認める症例を亜群化し、疾患遺伝子を検索することは、原因解明の効率化に有用であろう。

E. 結論

小頭症を呈し、精神運動発達遅滞、小頭症、ネフローゼ症候群を3徴とするGMS5症例の腎組織像は多彩で、一例ではメサンギウム融解を認めた。本症の腎組織所見を蓄積することは、病態を解明する上で大切である。

F. 健康危険情報

なし

Summary of clinical features in 5 patients with Galloway Mowat (and related) Syndrome

Case	Gender	Perinatal events	Micro-cephaly	MR	Epilepsy	Age		Cre TP/Cr ratio	Hemat uria	LM	EM	IF	Treatment
						NS	ESRD						
1	F	-	+	++	West (4mo)	8mo	2.5yr (PD)	0.2	15	Micro	DMS	eFP, [†] GBM	- VPA, ZNS, CLB,
2	M	PIH, PROM	+	++	Infantile Spasm (4mo)	a.b.	2.6 yr (PD,CHD)	n.d	n.d	(-)	DMS	n.d.	- PB, VitB6, ACE-I
3	M	-	+	++	West (3mo)	1.5yr	3.7yr (PD)	0.9	314	Micro	GS	eFP	- PSL, VPA, CLB, ACTH, NZP
4	F	-	+	++	West (4mo)	4.3 yr	NA	0.26	3.6	(-)	MPGN	eFP, tGBM	- ACE-I, VPA,ZNS, ACTH, PB,
5	F	-	+	+	NA	4.6 yr	NA	0.18	5.6	Micro	ExCap GN	eFP	- PSL, ACE-I, ARB

n.d not determined;

PROM: premature rupture of membrane; PIH: pregnancy-induced hypertension MR: mental retardation; a.b: at birth

PD peritoneal dialysis; HD hemodialysis

PSL: Predonine ; PB: phenobarbital; PHT: phenytoin; CBZ: carbamazepine;VPA: valproic acid; CLB: clobazam; ZNS: zonisamide;

NZP:nitrazepamACE-I :angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: Angiotensin receptor blocker

LM: light microscopy; EM: electron microscopy; IF immunofluorescence ;DMS: diffuse mesangial sclerosis ; MPGN: mesangial proliferative glomerulosclerosis; FSFS: focal segmental glomerulosclerosis

ExCap: GN extracapillary glomerulonephritis; eFP: effacement of foot process; tGBM: thickening of GBM