

## G. 研究発表

1. Machida H, Ito S, Hirose T, Takeshita F, Oshiro H, Nakamura T, Mori M, Inayama Y, Yan K, Kobayashi N, Yokota S. Expression of Toll-like receptor 9 in renal podocytes in childhood-onset active and inactive lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 25:2530-537,2010
2. Ito S, Machida H, Harada T, Teranishi J, Aihara Y, Yokota S. Extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Int.* 52 :134-7,2010
3. Iijima K, Nozu 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* 25 :2165-70,2010
4. 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* 25:1073-9, 2010
5. Ito S, Tsutsumi A, Harada T, Inaba A, Fujinaga S, Kamei K. Long-term remission of nephritic syndrome with etanercept for concomitant juvenile

idiopathic arthritis. *Pediatr Nephrol* 25:2157-80, 2010

6. Ito S, Kamei K, Ikoma M. Primary Sjogren syndrome that developed after IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 25:1579-80, 2010
7. Kikuchi E, Kubota M, Kamei K, Ito S. Critical illness polyneuropathy after septic peritonitis in a boy with nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 25:1771-2, 2010
8. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, Kamei K, Ito S, Ohtomo Y, Shimizu T, Kaneko K. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephritic syndrome after long-term cyclosporine. *Pediatr Nephrol.*25:539-44, 2010
9. Ogura M, Kikuchi E, Kaito H, Kamei K, Matsuoka K, Tanaka H, Kuroda T, Sekine T, Ito S. ABO-incompatible renal transplantation in Epstein syndrome. *Clin Transplant. Suppl* 22: 31-4,2010

## 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

症候学からみたGalloway-Mowat 症候群(腎糸球体・脳異形成)症候群  
- 臨床所見の特徴と鑑別

分担研究者 小崎 里華

国立成育医療研究センター 内科系専門診療部 遺伝診療科 医長

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、中枢神経と腎糸球体の分化発育に関与する遺伝子異常が疑われているが、疾患遺伝子は同定されていない。本症候群の病因解明は本症患者のみならず、てんかん、精神運動発育遅滞、小児期腎不全を含めた多くの難知性疾患の治療開発に貢献する。

本症候群には軽症～重症まで重症度に幅があり、症状は多彩であるため、各部分症状の発症頻度の情報が不足している。病早期から診断を確定して効果的に医療・養育支援の向上を図るためには、本症に特異性の高い特徴的な身体所見を明らかにすることが必要である。そこで本研究班では、Galloway-Mowat症候群の患者実態把握を目的とし、全国アンケート調査を行い、各徴候の感度・特異度を評価した。

A. 研究目的

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。本症候群の原因は不明で、中枢神経と糸球体に共通する分化発育制御因子の異常が推測されている。一部に家族集積があり、劣性遺伝の存在が疑われる。しかし家系構造が小さく数も少ないため、連鎖解析による疾患遺伝子マッピングは難しい。病因を明らかにするには、さらなる症例の収集が必要である。

本症候群の病因は不明で、疾患特異的な生化学的マーカーもないため、診断は100%臨床所見に基づいた判断に委ねられる。しかし軽症～重症まで重症度に幅があり、発症頻度が明らかでないのが現状である。そこで本研究班では、本症の診断基準の策定を目的とし、わが国で初めて全国横断的に患者数・実態に関する調査を行った。

B. 研究方法

本年度、全国専門施設にアンケート調査を行った。対象として200床以上の一般病院の小児科614施設(抽出率48.4%)、と特別施設946(抽出率100%)の選定を行った。一次調査で軽症例を取りこぼしなく検出するため、疾患スペクトラムを加味して重症度の幅を広くとった暫定診断基準「①ネフローゼ(or 蛋白尿>0.5/日)、②精神運動発達遅滞、てんかん、の2大徴候を有する」を用いて、患者数と症状を問う調査票を作成した。調査票に暫定診断基準案、改定のポイントを添付し、郵送で配布をした後、FAXで回答を回収した(日本臨床研究支援ユニット)。

次に、本症候群の診断基準を作成するにあたり、必須症状や随伴症状を明確にするため、(仮)診断基準案に含まれる各徴候が、他の先天異常症候群患者において、どの程度の頻度で認められるかを、半定量的に評価した。

### C. 研究結果

一次調査対象施設として、200床以上の一般病院・小児科614施設(抽出率48%)に加えて、疾患の希少性と特異性を考慮して患者が集積する特殊医療施設を100%抽出し、全1560施設(1945名)を選定した。

調査を簡便化し、また軽症例の見逃しを防ぐため、調査票は3つの問いで構成した。問1は暫定的診断基準「(1)蛋白尿を伴う腎障害: ネフローゼ、あるいは中等度蛋白尿 (2) 中枢神経障害: 難治性てんかん、あるいは精神運動発達遅滞; (1)と(2)を同時に満たす症例」の有無を尋ねた。問1で「症例有り」の場合、問2の「患者数」、問3の年齢・症状の概略の記入を依頼した。未記入の場合は、再度記入を督促し、Faxで回答を得た。

		回収数	回収率
回収状況	医師別 (1945名)	1071	55.06%
	施設・科別(1560科)	999	64.03%
質問1	ある	47	4.39%
	なし	1023	95.52%

図1. 一次調査の回収状況

最終的に専門医47名(4.39%)から「症例有り」との回答を得た(図1)。今回一次調査では70名の患者(生存57名、死亡13名)のうち、生存者の年齢は平均 $17 \pm 9.7$ 、median 16で最も多い年齢層は6-10歳であった(図2)。一方死亡者の寿命は、平均 $10 \pm 9.5$ 、median 9であった。男女比は1.2:1.0(男36女31、未回答3)、家族歴を7例に認めた。

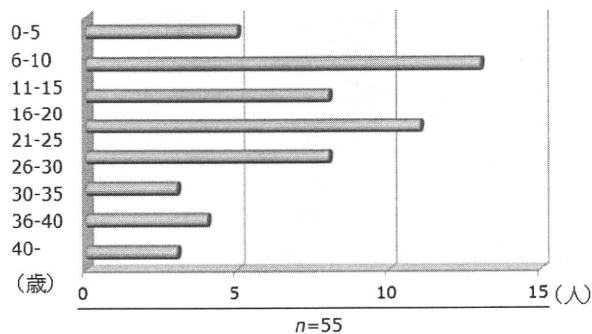


図2. 患者年齢層の分布

このうち問3で比較的詳細な回答の得られた22名の臨床所見を解析した。22症例中で診断基準の策定の骨子になる、出現頻度が高い徴候を抽出した。頻度の高い順から精神運動発達遅滞(100%)、難治性てんかん(68%)、小頭症(50%)、腎不全(45%)、蛋白尿(45%)、ネフローゼ(41%)、の順であった(図3)。なお、上記の暫定基準を満たす症例の総数は16症例だった。16症例中、ネフローゼおよび難治性てんかんを認めた症例が5症例、ネフローゼに入らないがたんぱく尿を認め、難治性てんかんを認めた症例は5症例、ネフローゼを認め、難治性てんかんを認めなかった症例は3症例、ネフローゼに入らないたんぱく尿があり、難治性てんかんもない症例は2症例だった。これらの16症例全例で精神運動発達遅延を認めた。

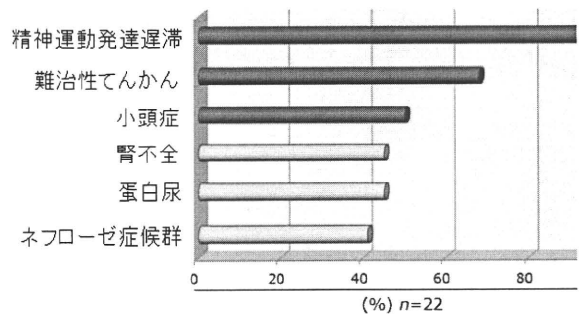


図3. 患者の主要臨床症状の出現頻度

これらの徴候の中で、特異性の高い徴候を客観的に選択するために、Galloway-Mowat症候群を含む約4000種類の多発奇形症候群を網羅する国際標準の疾患データベース(London Dysmorphology Database :LDDB)において、各症状が含まれる多発奇形症候群の疾患数を検索し、当該所見の診断的価値を評価した。なお、LDDB中では腎不全、蛋白尿、ネフローゼの3徴候は、腎疾患(nephritis, nephropathy)として1徴候として扱われている。

データベース全体で各徴候が、何種類の症候群で出現しているか相対頻度を算定した。精神運動発達遅滞(100%)、難治性てんかん(68%)、小頭症(50%)、腎疾患は、4000疾患のうち、それぞれ、40%・14%・15%・17%の出

現頻度であった。これら4徴候を満たすものは、4疾患のみであり(本疾患含む)、診断に特異的な徴候と考えられた。また、小頭症を除いた、「精神発達遅滞+てんかん+腎疾患」というクライテリアを満たす症候群として Galloway-Mowat症候群の他に7疾患が挙げられた。

#### D. 考察

本年度の一次調査においては、仮診断基準を用いてアンケート調査を行い、これらをもとに、診断基準(案)を策定した(他分担研究者)。Galloway、Mowatらが原著(1968年)で報告した兄弟例は、早期発症・重症型の病型と考えられる。最初の報告から40年経過した現在、軽症例も散見されることがわかってきた。軽症型では、明らかな小頭症やネフローゼ症候群を呈さないことが多い。したがって、アンケート調査では、「中等度蛋白尿」、かつ「てんかん」あるいは「精神運動発達遅滞」というキーワードで疾患の有無を調査した。

暫定診断基準を満たす他の先天異常症候群について、国際先天異常症候群データベースを用いて検討したところ4疾患

- ① Galloway-Mowat syndrome,
- ② Lupus erythematosus,
- ③ Cerebro-osteo-nephrodysplasia,
- ④ Cromerら報告のみが同定された。

また小頭症を除いた、「精神発達遅滞+てんかん+腎疾患」というクライテリアを満たす症候群として Galloway-Mowat 症候群の他に

7 疾患:

- ① Cerebro-osteo-nephrodysplasia,
- ② Cromer (1963) - cataracts, renal tubularnecrosis, encephalopathy
- ③ Dermatoleukodystrophy with neuroaxonal spheroids
- ④ Glutaric aciduria type 1
- ⑤ Lupus erythematosus - familial, early

onset

- ⑥ Palm (1986) - nephrosis; neuronal migration defect,
- ⑦ Sialidosis type 2

が挙げられる。身体的あるいは生化学的特徴から判断すれば、これらの疾患と本症の鑑別は比較的容易である。したがって今回研究班で提案した暫定診断基準は、臨床的に新たな疾患範疇を提唱する上で有用なツールになると考える。

またてんかん、ネフローゼ・腎不全という組み合わせで OMIM, HGMD 等の疾患データベースを検索すると、その他の鑑別疾患(添付表)が考えられる。このような遺伝子診断を含んだ疾患情報も実地に役立つ資料として、診断基準に添付する予定である。新しい診断基準・疾患概念の提唱により、本疾患の早期診断・治療に繋がることが期待される。

ただし今回の一次調査では、これまで Galloway-Mowat 症候群の症例報告で示されている外表奇形(くも指、母指偏位、歯芽形成異常)、筋症状(低緊張、内斜視)などについては詳細な情報は得られていない。今後暫定診断基準を改訂し、より実地診療やカウンセリングに役立つ新しい基準を提案するために、2次調査による詳細な臨床情報の収集を蓄積すること、さらに現在進行中のゲノム解析により分子機序を明らかにすることが課題である。

#### E. 結論

本年度の一次調査においては、仮診断基準を用いてアンケート調査を行い、これらをもとに、診断基準(案)を策定した。国際先天異常症候群データベースを用いて検討したところ、当該暫定診断基準案の極めて特異性が高いことが確認された。

#### F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 論文発表

- 1) Ohnuki Y, Torii C, **Kosaki R**, Yagihashi T, Sago H, Hayashi K, Yasukawa K, Takahashi T, Kosaki K. Cri-du-Chat Syndrome Cytogenetically Cryptic Recombination Aneusomy of Chromosome 5: Implications in Recurrence Risk Estimation. *Mol Syndromol*. 2010;1(2):95-98.
- 2) Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, **Kosaki R**, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J. Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. *J Hum Genet*. 2010 Oct 28. [Epub ahead of print]
- 3) **Kosaki R**, Kikuchi S, Koinuma G, Higuchi M, Torii C, Kawasaki K, Kosaki K. Two patients with Rubinstein-Taybi syndrome and severe pulmonary interstitial involvement. *Am J Med Genet A*. 2010 ;152A(7):1844-1846
- 4) Takahashi H, Hayashi S, Miura Y, Tsukamoto K, **Kosaki R**, Itoh Y, Sago H. Trisomy 9 mosaicism diagnosed in utero. *Obstet Gynecol Int*. 2010;2010.
- 5) Fujita H, Yanagi T, **Kosaki R**, Torii C, Bamba M, Takahashi T, Kosaki K. Transverse limb defect in a patient with Jacobsen syndrome: concurrence of malformation and disruption . *Am J Med Genet A*. 2010 ;152A(4):1033-1035.

- 6) 小崎里華【遺伝子診療学(第2版) 遺伝子診断の進歩とゲノム治療の展望】 遺伝子診断 (Genetic Diagnosis) 遺伝子診療を理解するための遺伝医学の基礎 発生遺伝学と先天異常(解説/特集) 日本臨床 2010; 68 巻増刊号 8 遺伝子診療学 Page 33-37.

### 学会発表

- 1) 宮崎澄夫, 佐々木愛子, 藤田秀樹, 小須賀基通, **小崎里華**, 林聡, 左合治彦, 奥山虎之 母親に均衡型染色体構造異常を持つ胎児の出生前診断について(会議録)日本染色体遺伝子検査学会雑誌 2010; 28 巻 2 号 Page33.
- 2) 林深, 岡本伸彦, 水野誠司, 小野正恵, **小崎里華**, 奥山虎之, 知念安紹, 蒔田芳男, 羽田明, 井本逸勢, 稲澤讓治 小頭症と小脳脳幹部低形成を伴う発達遅滞の原因遺伝子候補である CASK の解析(会議録) 脳と発達 2009; 41 巻 Suppl. PageS187.
- 3) 蒔田芳男, 齊藤伸治, 羽田明, 吉橋博史, 黒澤健司, **小崎里華**, 小野正恵, 沼部博直, 水野誠司, 福嶋義光, 岡本伸彦, 三淵浩, 知念安紹 ゲノムアレイを用いた精神遅滞の診断プラットフォームの開発 日本小児科学会雑誌 2009; 113 巻 2 号 Page245.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

4. 特許取得  
なし
5. 実用新案登録  
なし
6. その他  
なし

Table Genetic disorders that exhibit glomerulosclerosis and epilepsy

Disorders	OMIM	Gene	Description	Extra renal manifestations
Pierson syndrome	608049	LAMB2	basement membrane component (lamine subunit)	Ocular abnormality (microcoria, cataract, retinal detachment, etc)
Congenital Disorders of Glycosylation (type I)	212065		defective N-linked oligosaccharide synthesis in ER	microcephaly and miscellaneous neuromuscular deficits
Mitochondriopathy				
MELAS and related diseases	590050	mtDNA A3243G	mitochondrial DNA mutation encoding tRNA Leu	encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)
CoQ10 deficiency	609825	COQ2	decreased respiratory chain activity CoQ10	epileptic encephalopathy (Diomedea-Camassei F., JASN 2007)
	610564	PDSS2	decreased respiratory chain activity CoQ10	epilepsy, hypotonia, Leigh's syndrome (Lopez LC, 2006)
Epilepsy and Glomerulosclerosis	602257	LIMP-2 (SCARB2)	decreased lysosomal enzyme b-glucocerebrosidase	epilepsy (myoclonus)

PDSS2; Prenyl (decaprenyl) diphosphate synthase subunit 2  
LIMP-2; Lysosomal integral membrane protein type 2  
CoQ10 deficiency may cause "isolated nephropathy (without extrarenal involvement)

### III. 研究成果に関する刊行物の一覧

#### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
服部元史	小児患者に対する透析	透析治療合同専門委員会	透析血液浄化療法ハンドブック	協同医書出版	東京	2011	243-262
中倉兵庫 芦田明、 服部元史	小児腹膜透析の特性	内藤秀宋、 大平整爾	知っておきたい 腹膜透析実践 マニュアル	診断と診療社	東京	2010	128-134
近本裕子 服部元史	腎尿路について	松岡瑠璃子 砂原真理子 古谷道子	22q11.2欠損症 群ガイドブック	中山書店	東京	2010	67-72

#### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
塚口裕康	Galloway-Mowat 症候群	日本臨床 2012年1月 別冊 腎症候群(上) V.先天性・遺伝性腎疾患 3 先天奇形症候群		未定	(2012)
飯島一誠 塚口裕康	ネフローゼ症候群 と遺伝子異常	日本腎臓学会誌	52(7)	914-923	2010
小崎里華	遺伝子診断 遺伝 子診療を理解する ための遺伝医学の 基礎 発生医学と 先天異常	日本臨床	68(8)	33-37	2010

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷



## 日本臨床 2012年1月 別冊 腎症候群(上)

### V.先天性・遺伝性腎疾患

#### 3 先天奇形症候群

#### 4) 「Galloway-Mowat 症候群」

関西医科大学 医療情報部 塚口裕康

#### はじめに

小児発症の難治性ネフローゼ症候群はまれに、小頭症(てんかん、精神運動発達遅滞)を合併することがあり、Galloway-Mowat 症候群(OMIM 251300)と呼ばれている。神経細胞と糸球体上皮細胞の2系統の先天的な構造・機能異常が発症に関わると推測されるが、まだ原因は明らかになっていない。第1例の報告から40年間の症例の蓄積により、成人期まで生命予後の保たれる軽症例の存在が知られるようになった。現在、国内外で症例情報の収集と疾患遺伝子の探索が進められている。

#### 疫学

Galloway-Mowat 症候群(OMIM 251300 大脳・腎糸球体異形成)は、小頭症(てんかん、精神運動発達遅滞)と腎糸球体硬化(ネフローゼ、腎不全)を主徴とし、顔面や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 らが最初の兄妹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(Galloway, 1968)。第1例の報告から40年間がたち、症例情報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(Sano H 1995, Meyer KE 1999)。

平成22年度から筆者らを含めた研究班が組織され、初の全国患者実態調査が行われた(難病情報センター <http://www.nanbyou.or.jp/>)。「精神運動

発達遅滞・てんかん」かつ「持続的蛋白尿>0.5g/日」という2つのキーワードで、全国1560施設に患者有無を問うアンケートを行った(回収率64%)。その結果5年間の推計診療患者数は190人(95%CI 120-260)であることがわかった。新たに情報の得られた70例の患者(生存57名、死亡13名;疑似例を含む)の、男女比は1.2:1.0、1割に家族歴を認めた。生存者の年齢は平均17±9.7、median 16、最も多い年齢層は6-10歳であった(厚生労働科学研究成果データベース：<http://mhlw-grants.niph.go.jp/index.html>; 201024083A)。

#### 病因

小児発症のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の多くは、他の身体所見を示さない原発性巣状分節性糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis; FSGS)である。FSGSはまれに腎以外の臓器障害を合併することがある(症候性FSGS)。Galloway-Mowat 症候群はこの症候性FSGSの代表例と位置付けられる(図1)。腎糸球体上皮細胞と中枢神経ニューロンに共通する細胞機能障害(細胞分裂、接着、遊走、等)があり、腎糸球体と脳の器官形成プロセスに異常を来すと推測される。中枢神経と糸球体に共通する分化発育の制御因子の異常が疑われているが、原因は不明である(図2)。

約1割の症例に家族集積があり、劣性遺伝の存在が疑われる(Nakazato H, 2000)。その他は孤発性で、de novo ゲノム変異が疑われ、人種差もそれほど大きくないと推測され

る。家族例は少ないため、連鎖解析による疾患遺伝子座の決定は困難である。疾患に特徴的な染色体異常の報告はなく、非常に微細なゲノム構造異常あるいは、疾患遺伝子の変異(ミスセンス、フレームシフト)も可能性が疑われる。

## 診断

疾患に特異的の生化学マーカーや、染色体異常がなく、疾患遺伝子も同定されていないために、診断は臨床所見に基づく総合的判断にゆだねられる(表1)。すべての患者に共通する主症状は、小頭症(精神運動発達遅滞・てんかん)と、腎糸球体障害(ネフローゼ症候群)の2つである。

副症状としてさまざまな外表奇形を伴うが、障害部位や程度は症例により様々で疾患特異的なものはない。顔面形成異常(前額狭小化、大きく柔らかい後方回転の耳、耳介低位、小下顎、高口蓋、眼間解離)は、早期発症の重症型では必発である。しかし小頭症の程度の軽い症例では、上記のdysmorphicな特徴がはっきりしないことがあり、注意が必要である。四肢奇形(くも状指、屈指、母指偏位等)を2-3割程度に認める。一般に筋緊張低下があり、食道裂孔ヘルニアの合併(1-2割)が報告されている。眼症状としては、斜視が比較的よく観察される以外、白内障等の眼内病変の頻度は低い。

## 糸球体病変の考察

大脳皮質と腎糸球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い。これまでの文献報告をみると、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(表1)(Dietrich A 2008, Kucharczuk K 2000, Sartelet H 2008)(表2)。

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(Tryggvason K, 2006)。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、Galloway-Mowat症候群をポドサイト、ニューロンの2系統の細胞分化異常と考える仮説が提唱されている(Srivastava T, 2001)。

また糸球体基底膜の不整や細線維の沈着に注目して、基底膜およびその近傍のマトリックスの異常が病因と推察する見方もある(Cohen AH 1994, Lin CC 2001, Dietrich A, 2008)。これに対し筆者らの研究班の調査(分担研究者:飯島一誠、伊藤秀一博士)で、症例の中に糸球体基底膜の内皮障害を示唆するメサンギウム融解像が存在することを見いだした。検討したGMSおよび類縁疾患の5症例の腎病理は、FSGSパターンの硬化病変やメサンギウム増殖像が主体であった。しかしメサンギウム融解像は、これまでに報告例はなく、新しい知見である。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。

これと関連して、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, 1991)。これらの患者はGMSの診断名が適用されず、“てんかん関連腎症”と表現されている。城らの報告した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。したがって研究班で腎組織を調査し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。今後GMSに特徴的な所見が明らかするために、症例の蓄積が必要である。

### 治療・予後

対症療法を主体とする。ネフローゼ症候群に対しては、免疫抑制療法を試みるが、治療に抵抗性で腎不全に進展することも多い。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。ステロイド治療が行われるが、一時的に反応を認めても、次第に腎機能が悪化する場合が多い。腎不全や難治性ネフローゼに対して、腹膜透析が行われている。

腎代替療法を行わない例では、予後不良である。本邦の2症例において腎移植が実施され、10歳以上まで生存している例がある(Nakazato H, 2002)。腹膜透析を実施する際には、腹圧上昇による呼吸障害を回避するため自動頻回交換(APD)が有用である。一方神経症状や尿蛋白が軽度な症例では、成人まで腎機能が保たれる例もある(Shihara T, 2003)。てんかんを合併する例では、長期の薬物療法が必要となる。

### 鑑別診断

典型的なGMSでは、周産期異常や子宮内発育遅延はない。また母体側の要因(胎盤異常、薬剤・感染)の関与は、知られていない。

ネフローゼ・腎不全と神経・筋症状とを来す原因疾患として、下記の鑑別が重要である。

- ① 感染症(TORCH: toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus herpes simplex)の有無については、検索しておくべきである。
- ② 先天性糖鎖不全 congenital disorders

of glycosylation (CDG)

CDGとは糖鎖形成プロセスの欠損による疾患群の総称である。生化学的障害部位に基づき、亜群(type I, II)に分類されている。糖鎖異常により小頭症、ネフローゼ、神経筋症状が起こることが知られている(Sinha MD 2009)。糖鎖異常は発達遅滞の原因の1%を占めるといれ、欧米では我が国の数倍以上の発症頻度が高い。CDGについては、大阪府立母子保健総合医療センターから疾患情報が公開されている([http://www.mch.pref.osaka.jp/sub\\_about/news/hp\\_news\\_cdg.html](http://www.mch.pref.osaka.jp/sub_about/news/hp_news_cdg.html))。

### ③ Pierson 症候群 (OMIM608049)

先天性ネフローゼに加えて、眼症状(小瞳孔、白内障、網膜剥離)を合併するのが特徴である。基底膜ラミニンである *LAMB2* 遺伝子変異が原因である。Pierson 症候群では小頭症や神経筋障害を合併することがあり、Galloway-Mowat 症候群との鑑別を要する(Dietrich A, 2008)。Dietrich Aらは、欧州の Galloway-Mowat 症候群および類縁疾患の18例について *LAMB2* 遺伝子異常を検索したが、変異はなかった。したがって Pierson 症候群は、Galloway-Mowat 症候群は、原因因子が異なる別の範疇に属する疾患と考えられる。

### ④ ミトコンドリア(mitochondriopathy)

ミトコンドリアDNAやミトコンドリア蛋白をコードする核DNA(細胞核内にあるDNA)の異常は、ミトコンドリア機能異常から、神経症状(てんかん)や、FSGSを来し、ミトコンドリア症と総称されている。ミトコンドリアDNAの tRNA leu (UUR, R=A or G) 遺伝子[ロイシンをペプチドに転移する tRNA]の A3243G 変異は FSGS 病変を来す代表的な例である(OMIM 590050)。最近ミトコンドリア呼吸鎖の CoQ10 カスケードの酵素をコードする核DNA、すなわち COQ2 (OMIM 609825)、あるいは PDSS (Prenyl (decaprenyl) diphosphate synthetase subunit 2; OMIM 610564) 遺伝子異常でも、糸球体硬化症とてんかん症状を呈することがわかってきた。Galloway-Mowat 症候群は、大脳皮質形成異常(小頭症)が必発であることから、ミトコンドリア症と鑑別で

きる。

⑤ その他 抗てんかん薬（バルプロ酸）による薬剤性尿細管障害（Fanconi 症候群）の報告がある。ネフローゼに至ることはなく、薬剤の中止により腎障害は可逆性である。

## まとめ

本症の様に、糸球体病変（ネフローゼ、腎不全）と神経・精神症状（てんかん、精神運動発達遅滞）が合併する多臓器障害を有する症候群では、患者が個々の問題について複数専門診療科を受診し、確定診断がつきにくく総合的な治療・養育支援の給付が遅れがちである。

平成22年から本症に関する実態調査班が組織され、全国調査による診断基準（案）の策定（表1、図3）が進行中である。これらの疾患情報を活用して、一例でも多くの症例の早期診断を実現し、治療や福祉支援を充実させていくことが重要である。

腎糸球体硬化症は、小児・成人ともに腎不全の発症進展の鍵を握る主病変である。本症候群の病因解明は、腎糸球体硬化症の病態理解を深め、関係患者・家族に福音となるだけでなく、慢性腎臓病と包括されるより common な進行性腎障害（成人5-20人に1人）の治療や予防法開発への新しい道を拓く。さらに本症の原因分子の同定は、有病率0.5-1.0%で患者数の多い、てんかん、精神運動発達遅滞の病態理解と診療向上にも寄与し、広く国民健康の増進に貢献することが期待される。

## 謝辞

本症の全国調査は平成22年度厚生労働省難治性疾患克服事業「Galloway-Mowat 症候群診断基準作成のための実態調査（H22-難治-一般-027）」により行われました。班活動で得られた疾患情報は、厚生労働科学研究成果データベースにて公開されております

(<http://mhlw-grants.niph.go.jp/index.html>)。調査にご協力頂いた施設の担当医各位に深謝申し上げます。

## 文献

1) Galloway, W. H., Mowat, A. P. Congenital microcephaly with hiatus hernia and nephrotic syndrome in two sibs. *J. Med. Genet.* 5: 319-321, 1968.

2) Meyers KE, Kaplan P, Kaplan BS. Nephrotic syndrome, microcephaly, and developmental delay: three separate syndromes. *Am J Med Genet.* 1999 ;82(3):257-260.

3) Kingo AR, Battin M, Solimano A, Phang M, McGillivray B. Further case of Galloway-Mowat syndrome of abnormal gyral patterns and glomerulopathy. *Am J Med Genet.* 1997;69(4):431.

4) Sano H, Miyanoshita A, Watanabe N, Koga Y, Miyazawa Y, Yamaguchi Y, Fukushima Y, Itami N. Microcephaly and early-onset nephrotic syndrome--confusion in Galloway-Mowat syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1995 (6):711-714.

5) Shiihara T, Kato M, Kimura T, Matsunaga A, Joh K, Hayasaka K. Microcephaly, cerebellar atrophy, and focal segmental glomerulosclerosis in two brothers: a possible mild form of Galloway-Mowat syndrome. *J Child Neurol.* 2003;18(2):147-149.

6) Hazza I, Najada AH. Late-onset nephrotic syndrome in galloway-mowat syndrome: a case report. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 1999 ;10(2):171-174.

7) Nakazato H, Hattori S, Karashima S, Kawano T, Seguchi S, Kanahori M, Endo F. Another autosomal recessive form of

focal glomerulosclerosis with neurological findings. *Pediatr Nephrol.* 2002 ;17(1):16-19.

8) Cohen AH, Turner MC. Kidney in Galloway-Mowat syndrome: clinical spectrum with description of pathology. *Kidney Int.* 1994 ;45(5):1407-15. Review.

9) Lin CC, Tsai JD, Lin SP, Tzen CY, Shen EY, Shih CS. Galloway-Mowat syndrome: a glomerular basement membrane disorder? *Pediatr Nephrol.* 2001 ;16(8):653-657.

10) Sartelet H, Pietrement C, Noel LH, Sabouraud P, Birembaut P, Oligny LL, Roussel B, Doco-Fenzy M. Collapsing glomerulopathy in Galloway-Mowat syndrome: a case report and review of the literature. *Pathol Res Pract.* 2008;204(6):401-406.

11) Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary Proteinuria Syndromes and metabolisms of proteinuria. *N Engl J Med* 354:1387-1401, 2006.

12) Joh K, Usui N, Aizawa S, Yamaguchi Y, Chiba S, Takahashi T, Muramatsu Y, Sakai S. Focal segmental glomerulosclerosis associated with infantile spasms in five mentally retarded children: a morphological analysis on mesangiolysis. *Am J Kidney Dis.* 1991 ;17(5):569-577.

13) Kucharczuk K, de Giorgi AM, Golden J, Zacharowicz L, van den Heuvel LP, Kaplan BS. Additional findings in Galloway-Mowat syndrome *Pediatr Nephrol*2000;14(5):406-409, 2000.

14) Dietrich A, Matejas V, Bitzan M,

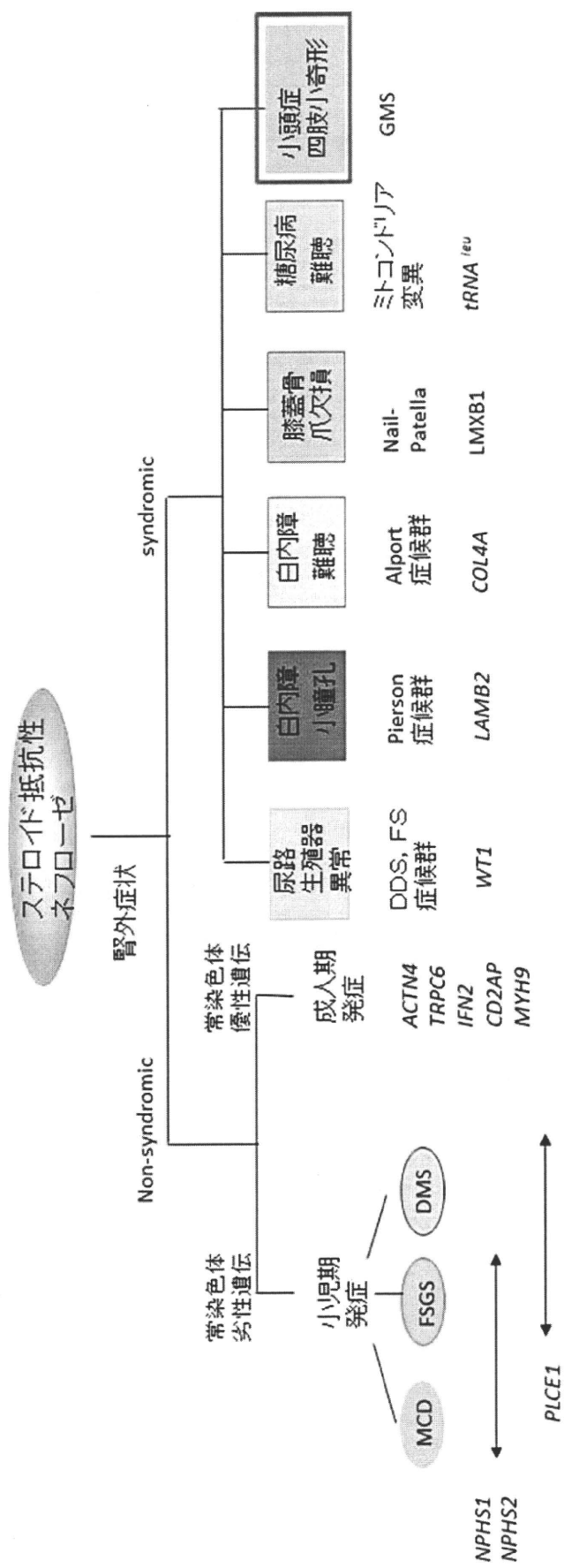
Hashmi S, Kiraly-Borri C, Lin SP, Mildemberger E, Hoppe B, Palm L, Shiihara T, Steiss JO, Tsai JD, Vester U, Weber S, Wühl E, Zepf K, Zenker M. Analysis of genes encoding laminin beta2 and related proteins in patients with Galloway-Mowat syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(10):1779-86

15) Sinha MD, Horsfield C, Komaromy D, Booth CJ, Champion MP. Congenital disorders of glycosylation: a rare cause of nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(8):2591-2594

16) Srivastava T, Whiting JM, Garola RE, Dasouki MJ, Ruotsalainen V, Tryggvason K, Hamed R, Alon US. Podocyte proteins in Galloway-Mowat syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(12):1022-1029.

17) Diomedi-Camassei F, Di Giandomenico S, Santorelli FM, et al. COQ2 nephropathy: a newly described inherited mitochondriopathy with primary renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 18:2773-2780. 2007

図1 ステロイド抵抗性ネフローゼの遺伝診断フローチャート



## Galloway-Mowat syndrome

- Microcephaly (epilepsy, mental retardation)
- Glomerulosclerosis (nephrotic syndrome)

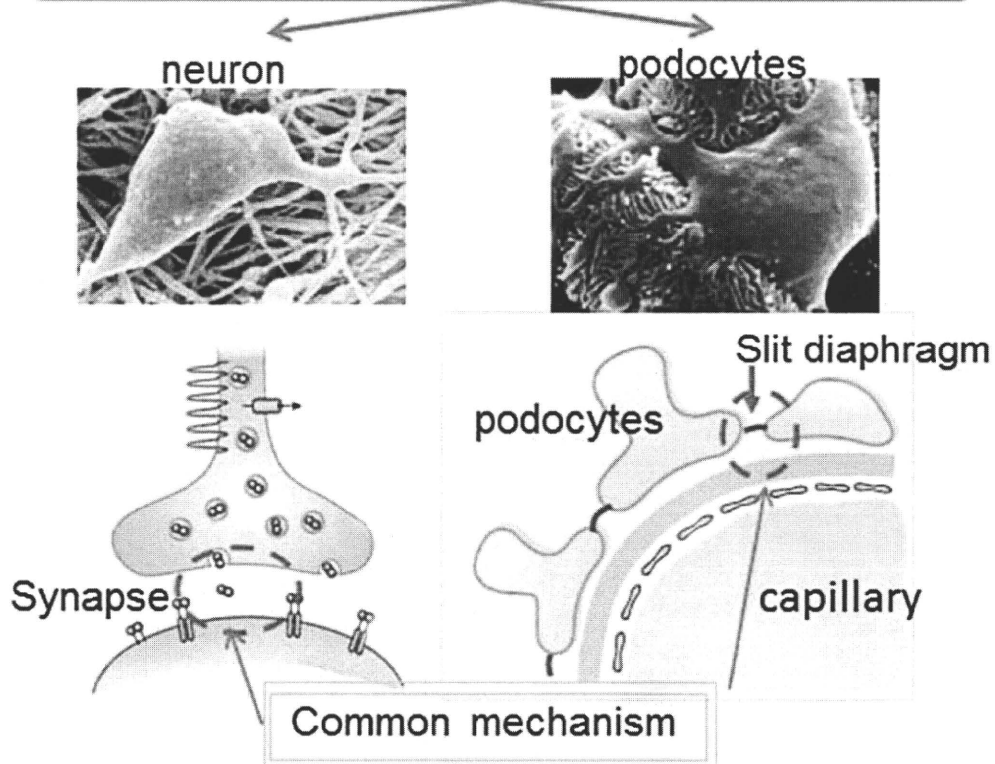
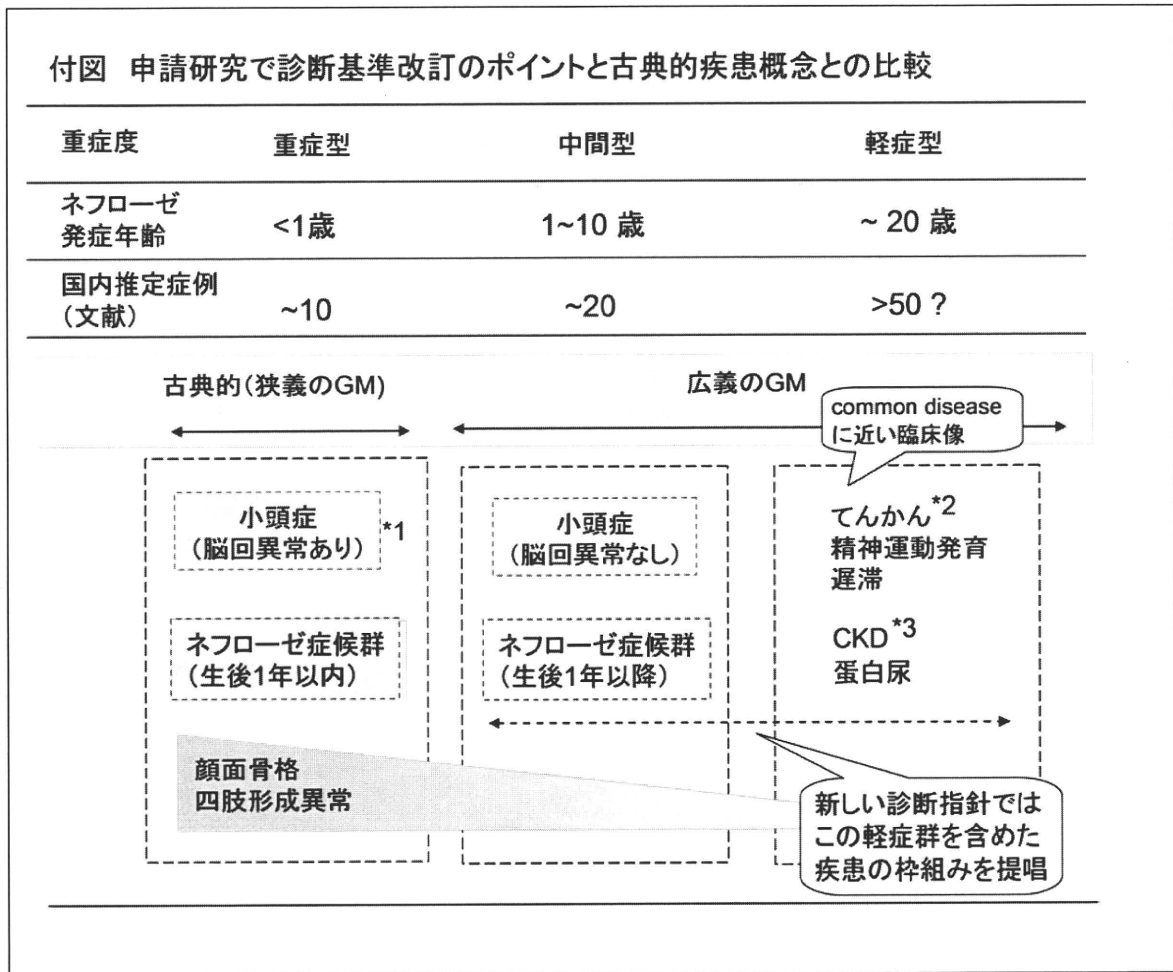


図2 Galloway-Mowat 症候群の発症機序

図3 Galloway-Mowat 症候群の概念の広がり と 診断基準改定のポイント



1 脳の表面のしわ(脳回)が少ないあるいは欠如する病態を「滑脳症 lissencephaly」と言う。滑脳症は従来頻度がまれと考えられてきたが、近年のMRIの技術の発達により検出率が向上している。原因は脳発達段階における神経細胞の遊走異常と考えられ、形態や遺伝様式から6つの亜型に分類されている。これまでのGM症候群の文献報告ではMRI画像診断情報が乏しく、脳発達障害の病態が正確に把握されていない。申請研究では、脳画像診断、腎生検、糖鎖異常、遺伝子異常等の情報を統合して、分子機序を考慮した新しい疾患概念と亜型分類の作成を目標とする。

\*2 小頭症や蛋白尿が軽症の症例は、GM症候群の概念が適用されず、単にてんかんや精神運動発育遅滞と診断され、(広義の)GM症候群の実数が過小評価されている。申請研究ではこのような成人に達する軽症例の実数を把握し、自然歴・予後の実態を明らかにする。

\*3 CKD; chronic kidney disease: 慢性腎臓病 腎機能障害 (eGFR<60ml/分/1.73m<sup>2</sup>) と蛋白尿を来す病態・疾患群を包括する概念。全世界的に予防対策が進められている。



表 1 Galloway-Mowat 症候群の診断基準 (仮)

主症状 2 項目を両方満たす場合、Galloway-Mowat 症候群と診断する。通常随伴症を伴うが、症例ごとに罹患部位と重症度は様々である。常染色体劣性遺伝が疑われる。

### 主症状

① 中枢神経症状 (難治性てんかん 精神運動発達遅滞、小頭症)

典型例では小頭症 (頭囲が性別・年齢平均値に比し、 $-2$  SD 以上小さい) を伴う。

CT・MRI で、大脳 (脳回異常を含む) や小脳低形成を認める。

② 腎障害 (糸球体硬化症)

典型例では出生早期より、ネフローゼ症候群 (尿蛋白  $\geq 0.1$ /kg/day) を呈し、1-2 歳で末期腎不全に至る。腎機能が成人期まで保たれ、尿蛋白が中等度 (試験紙法  $>2+$ , 一日蛋白尿  $0.5$ g/gCr) にとどまる場合もある。腎生検では巣状糸球体硬化症を示すことが多い。

### 随伴症状

主症状に加えて下記の幾つかを、合併する。

1) 外表奇形

顔面形成異常 (前額狭小化、大きくて柔らかい耳、耳介低位、小下顎、高口蓋、眼間解離)

四肢奇形 (くも指、屈指など)

2) 筋症状

筋症状 (四肢緊張低下、内斜視など)

3) 食道裂孔ヘルニア

Table 2 Summary of renal histology reported in Galloway-Mowat syndrome

	Year	Sex	Age		Light microscopy	IF	Electron microscopy	Others
			onset of NS	deceased				
Galloway WH, & Mowat AP	1968	M	7day	9mo	MCD		Not indicated	Hiatus hernia
			24mo	30mo	MCD		Not indicated	Hiatus hernia
Cohen AH & Turner MC	1994	M	at birth	2.5mo	Mesangial proliferation		eFP	Anterior chamber cleavage syndrome
			14day	24mo	Mesangial proliferation		Inconstant thickness of GBM replaced by fibrils	Seizures
			14day	3mo	No biopsy			Cortical atrophy
Sano H	1995	M	34mo	Alive(35mo)	FSGS Mesangiolyis Microaneurysm		GBM is intact	Cortical atrophy epilepsy
Hazza I	1998	M	7yr		MCNS			narrow forehead, large low-set ear, micrognathia camtodactyly, abnormal shaped skull steroid dependent NS
Nakazato H	2000	F	2yr10mo	14 PD Tx	FSGS		negative	narrow forehead, large low-set ear, micrognathia
			1yr1mo	alive PD Tx n.d	FSGS			epilepsy, convergent strabismus
			1yr9mo	6yr PD	FSGS			enamel hypoplasia, thumb deformity
			11mo	23mo	FSGS			
Kucharczuk K	2000	F	9.5mo	42mo	MCD(at 9mo) DMS(at 42mo)		normal GBM, to thin, to thick regions	Cerebellar atrophy Gyral abnormalities
Lin CC	2001	F	6w	4mo	Microcystic disease		Inconstant thickness of GBM	Gyral abnormalities, hypomyelination in the white matter arachnodactyly, cortical atrophy narrow forehead, large low-set ear, micrognathia
Shihara T	2003	M	2 yr	8 Yr PD	n.d			MRI white matter demyelination (high intensity on T2) Ponto cerebellar hypoplasia deformed corpus callosum
		M	N.A		FSGS	negative		
Steiss JO	2005	F	16yr	17yr	FSGS		GBM is intact	Hiatus hernia Cerebellar atrophy
Sartelet H	2007	M		4yr	Collapsing			narrow forehead, large low-set ear, micrognathia

FSGS: Focal Segmental Glomerulosclerosis; DMS: Diffuse Mesangial Sclerosis; MCD Minimal Change Disease  
GBM: Glomerular basement membrane; eFP effacement of foot process PD: Peritoneal Dialysis;

## 遺伝子異常に起因するネフローゼ症候群

飯島一誠\*<sup>1</sup> 塚口裕康\*<sup>2</sup>

### はじめに

近年のゲノム解析の急速な発展に伴い、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(steroid resistant nephrotic syndrome: SRNS)の原因遺伝子が次々に明らかになった。ポドサイトスリット膜の主たる構成成分と考えられているネフリン(*NPHS1*)やポドシン(*NPHS2*)の変異がその代表例である。これらの遺伝学的研究はSRNSの発症にポドサイトの構成蛋白異常や機能異常が重要であることを示し、SRNSを“podocytopathy”と捉える新たな疾患概念も提唱されて、ネフローゼ症候群の病因研究は新たな局面を迎えている。

本稿では、これまで報告されたSRNSの原因遺伝子について概説するとともに、現在われわれが行っている日本人(東アジア人)特有のSRNS疾患遺伝子研究についても紹介する。

### SRNSの責任遺伝子のオーバービュー

4週間のプレドニゾロン初期治療にても蛋白尿が消失しないネフローゼ症例を、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(SRNS)と呼ぶ。小児SRNSの組織像は、微小糸球体変化、巣状分節性糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis: FSGS)、びまん性メサンギウム増殖に分類される。なかでもFSGSは、予後不良で小児期腎不全の原因の20%を占めている。

1990年代後半から欧州を中心に行われた家族性SRNSの疾患遺伝子探査の結果、SRNSを起こす疾患遺伝子が次々と明らかになっている(図1, 表)<sup>1)</sup>。小児期に発症するSRNSは一般に常染色体劣性遺伝で、早期発症で腎不全へ

の進行も速い重症型の臨床経過を示すことが特徴である。常染色体劣性遺伝のSRNS疾患遺伝子(括弧内:コードする蛋白)としては、*NPHS1* (nephrin), *NPHS2* (podocin), *LAMB2* (laminin  $\beta$ 2), *PLCE1* (phospholipase C epsilon-1)が代表である。欧州の1歳以下SRNS 80例の変異解析によると、*NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, *LAMB2*の変異が原因の2/3を占めることが報告されている(それぞれ23%, 37%, 4%, 3%)<sup>2)</sup>。

これに対し常染色体優性遺伝を示すSRNS遺伝子は、一般に成人発症で緩徐に進行する臨床像を呈し、FSGSの組織像を呈する。典型的な優性SRNS遺伝子としては、*ACTN4* ( $\alpha$  actinin-4), *CD2AP* (CD2-associated protein), *TRPC6* (transient receptor potential channel 6; TRPC6), *MYH9* (myosin heavy chain 9), *IFN-2* (inverted formin 2)がある。また優性の遺伝子のなかに、小児期SRNSと腎外症状の合併を伴うものがあり、*LMX1B* (LMX1B, 骨軟骨形成異常を合併), *WT1* (WT1, 尿路生殖器系の分化異常)が知られている。

家族性ネフローゼの疾患遺伝子産物は、いずれも濾過障壁を構成するスリットの構造の維持にかかわるという共通点をもつ(図1)。スリット膜を構成する蛋白、ポドサイト骨格を構成する蛋白、ポドサイトの恒常性を保つ蛋白、糸球体あるいは糸球体基底膜の発育・形成に関与することが知られている。実際に遺伝性ネフローゼ症候群に遭遇した場合は、遺伝様式、腎病理、合併症、発症年齢を参考にして鑑別を行う(図2)。疾患遺伝子の遺伝子検査は診断のみならず、治療反応性や予後の予測に有用である。

### 劣性遺伝のSRNS遺伝子

#### 1. *NPHS1* ネフリン

糸球体が微小変化(尿細管の囊状拡張を伴うことがある)を示す先天性ネフローゼ症候群は、北米に比してフィンラ

#### Molecular basis of hereditary nephrotic syndromes

\*<sup>1</sup>神戸大学大学院医学研究科内科系講座 小児科学分野こども発育学部門

\*<sup>2</sup>関西医科大学医療情報部

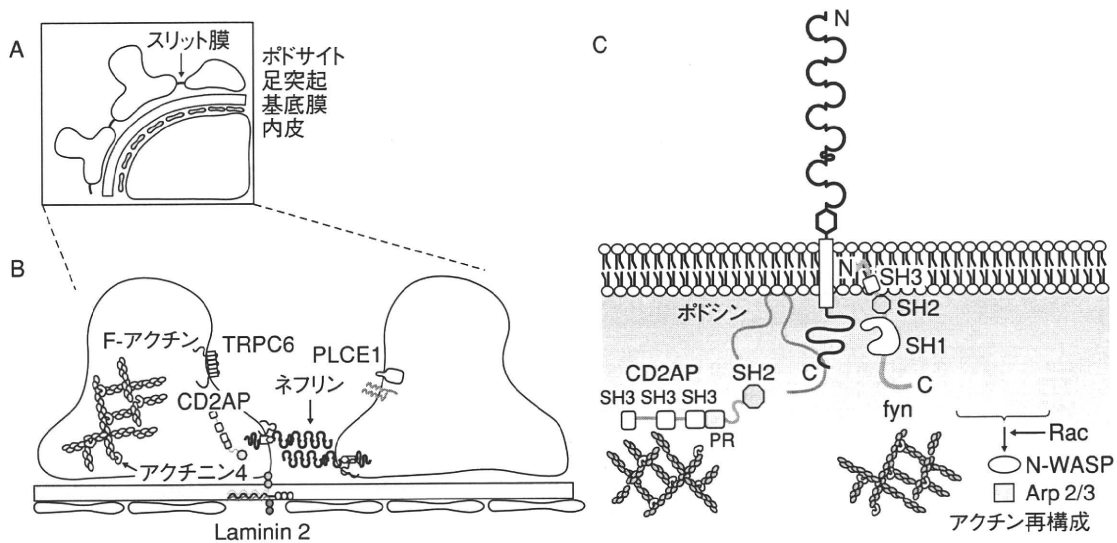


図 1 濾過障壁の構造とネフローゼ遺伝子

A. 糸球体の糸蹄壁：血管内皮細胞，基底膜 (GBM)，糸球体上皮細胞 (ポドサイト) の 3 要素より構成され，血液濾過装置として機能する。血管内皮は有窓性構造をもつ。ポドサイトは細胞体から一次・二次突起を分岐し，さらに終末部は足突起 (foot process) となり，近接するポドサイトの足突起が互いに陥入して特殊な濾過膜構造を構築する。また，足突起は 25~50 nm の間にスリット膜と呼ばれる特殊な細胞間接着装置を形成し，血中成分の濾過障壁として働く。

B. ネフローゼを起こす責任分子：ネフリンは，8 つの免疫グロブリン (Ig) モチーフから成る免疫グロブリンスーパーファミリーに属する接着分子である。向かい合う双方の足突起から伸びる N 端側 6 つの Ig モチーフが互いに結合し，足突起間のスリット (20~50 nm) を連結している。ポドシンは足突起でネフリンが挿入されるスリット膜基部の細胞質内において，アダプター蛋白やアクチン結合蛋白などの集積を促し，ネフリンの細胞接着装置の安定な足場を形成する。CD2AP はネフリンと会合して，細胞接着やアクチン細胞骨格への連結を補助する以外に，エンドサイトーシスに関与する。TRPC6 はポドサイトに発現する TRP チャネルで，働きは不明である。アクチニン 4 は，アクチン連結蛋白で，足細胞の細胞質でアクチン束の安定化に働いている。成人の糸球体基底膜は，コラーゲン Col IV  $\alpha$  3,4,5 とラミニン 11 ( $\alpha$ 5,  $\beta$ 2,  $\gamma$ 1) から構成される。

ポドサイトは神経細胞と同じく終末分化細胞であり，再生しない。ポドサイト間の細胞接着あるいは，ポドサイトを支持する基底膜の異常はポドサイト傷害の引き金になるが，一度細胞傷害を生じると修復されず，糸球体から脱落し，不可逆性の FSGS 病変を生じる。

C. ネフリンとスリット膜蛋白複合体：ネフリンの細胞質内領域には，ネフリンのチロシン残基のリン酸化に必要な，src family kinase Fyn が会合する。リン酸化されたネフリン細胞内領域には Nck アダプターが結合してアクチン制御因子をリクルートする。その結果，アクチン線維の再構築が促進され，ネフリン基部が足突起に安定に挿入されることにより，スリット膜の機能を維持する。CD2AP はポドシンを介して，ネフリン基部において蛋白複合体を形成し，ネフリンの足突起での構造安定性に寄与する。ポドシンは，ネフリンとネフリンに相互作用する分子群 (Fyn, CD2AP など) が効率良く会合するように足場を提供する。

ンドで約 5 倍の高頻度で多発することから，フィンランド型先天性ネフローゼ症候群と呼ばれる。フィンランド型先天性ネフローゼ症候群は，Alport 症候群と並んで最も古くから疾患遺伝子探索が行われてきた家族性糸球体疾患である。1998 年にフィンランド型先天性ネフローゼ症候群の疾患遺伝子 *NPHS1* が同定された。*NPHS1* がコードするネフリンは免疫グロブリン様構造をもつ 1241 アミノ酸から成る接着分子で，ポドサイト間のスリットを橋渡しする役目を有する (図 1)<sup>3)</sup>。ネフリンは，いわゆる濾過障壁のサイズバリアの構造基盤となる分子と考えられる。また，ネフリ

ンは単に細胞接着にかかわるだけでなく，リン酸化シグナルを介してポドサイトのアクチン細胞骨格を制御し，ポドサイトの発育や傷害後修復に関与することがわかっている。

ネフリン変異は北欧 SRNS のみでなく，本邦を含めたアジア人でも見つかっている。ネフリン変異患者の典型例では，出生前あるいは直後から重症のネフローゼを呈する。特にフィンランド人のネフリン変異の 70~80% を占める，truncation 型のネフリン変異<sup>註 1)</sup>では重症型を示すことが多い。フィンランドでは地域の古い祖先にネフリン trunca-