

表 遺伝性ネフローゼ症候群の分子病態と臨床所見

蛋白	遺伝子座	遺伝子	遺伝形式	障害される機能	臨床所見	OMIM
Nephrin	19q13.1	<i>NPHS1</i>	AR	スリット膜構造の破綻	フィンランド型先天性ネフローゼ症候群。生後 3 カ月以内に発症, 2~3 歳までに腎不全に進行	256300
Podocin	1q25-31	<i>NPHS2</i>	AR	同上	ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (SRNS)。組織像は巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) が多い。小児期に腎不全に進行。ヨーロッパでは AR 家族性 SRNS の 45 %, 散発例の 11 % を占める。	604766
CD2-associated protein	6p12	<i>CD2AP</i>	AD	同上	成人発症 FSGS	604241
TRPC6	11q21-22	<i>TRPC6</i>	AD	細胞内 Ca 調節障害によるポドサイト恒常性の破綻	遺伝性 FSGS。思春期, 成人期に蛋白尿出現。30 歳代以降に腎不全に進行	603652
α -actinin-4	19q13	<i>ACTN4</i>	AD	ポドサイト足突起の細胞骨格不安定	遺伝性 FSGS。思春期, 成人期に蛋白尿出現。40 歳代以降に腎不全に進行	604638
Formin	14q32	<i>IFN2</i>	AD	ポドサイト足突起の細胞骨格不安定	遺伝性 FSGS。思春期, 成人期に蛋白尿出現。40 歳代以降に腎不全に進行	613237
Myosin heavy chain 9	22q11.2	<i>MYH9</i>	AD	ポドサイト足突起の細胞骨格不安定	アフリカ系アメリカ人の FSGS の発症リスクに関与している。	
Laminin β 2	3p21	<i>LAMB2</i>	AR	糸球体基底膜構成成分の欠如	Pierson 症候群。生後すぐに発症し腎不全に進行。眼科的異常を伴うことが多い。	609049
WT1	11p13	<i>WT1</i>	a)	糸球体形成異常	Denys-Drash 症候群 (Wilms 腫瘍を伴う), Frasier 症候群, びまん性メサンギウム増殖 (DMS), あるいは FSGS の組織像	194080
LMX1B	9q34.1	<i>LMXB1</i>	AD	同上	Nail-patella 症候群。骨格と爪の形態異常を伴う。	161200
Phospholipase C epsilon-1 (PLCE1)	10q23.33	<i>PLCE1</i>	AR	同上	Truncating 変異は幼少児発症のネフローゼ症候群で組織型は DMS。ミスセンス変異は比較的発症年齢の高いネフローゼ症候群で, 腎不全への進行も比較的遅い。一部の患者は免疫抑制療法に反応する。	608414

AR : 常染色体劣性, AD : 常染色体優性, a) : 大半の症例は散発例であるが, 常染色体優性遺伝形式のものもある。

注 1 : ネフリンの遺伝子変異により蛋白の翻訳が早期に停止してしまい, 蛋白が短くなる。ネフリン変異 Fin-major では 90 アミノ酸, Fin-minor では 1109 アミノ酸となる。フィンランドのネフリン変異患者の 65 % は Fin-major のホモ接合体, 8 % は Fin-minor のホモ接合体, 残りは Fin-major/minor 間あるいは Fin-major/minor とミスセンス変異の複合ヘテロ接合体である。

tion 型遺伝子変異が起こり, それが子孫に受け継がれ集積してきた (創始者効果), フィンランド人には重症例の報告例が多いと考えられる。これに対しネフリン点突然変異患者のなかには, 微小変化群の病理組織像を呈して, 5~6 歳以降に発症する症例もみられる⁴⁾。また経過中に自然寛解

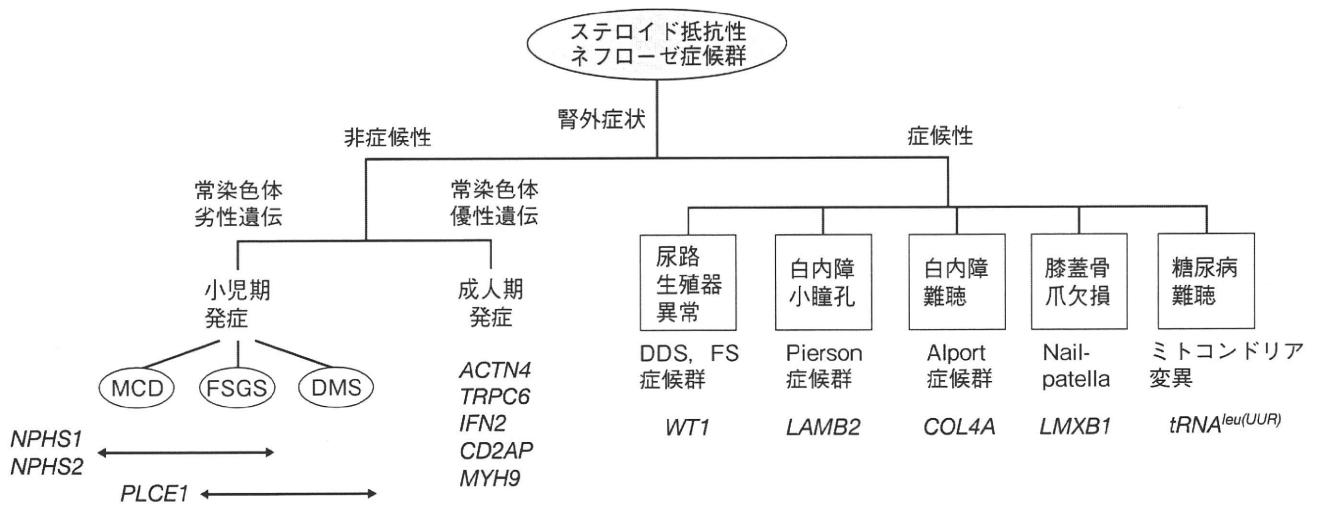


図 2 ステロイド抵抗性ネフローゼの遺伝診断フローチャート

腎外症状(腎尿路生殖器の異常, 眼症状, 難聴など, 骨症状など)の有無, 発症年齢, 遺伝様式(優性, 劣性), 組織像から疾患遺伝子を推測する。

したり, ACE 阻害薬やステロイド治療に反応する症例も報告されている⁵⁾。

2. NPHS2 ポドシン

NPHS2 は, 欧州, 北アフリカの劣性遺伝, 小児期 SRNS 症候群の疾患遺伝子として同定された⁶⁾。NPHS2 によりコードされるポドシンは 383 個のアミノ酸残基から成る細胞膜貫通型の蛋白である。発現はポドサイトに特異的で, スリット膜挿入部においてネフリンの基部に共局在している。

その機能は, ネフリンのシグナル伝達に必要な分子群の会合を助け, 複合体形成に基盤・足場を提供すると推測されている。線虫におけるポドシン相同性蛋白である mec-2 蛋白が, 触覚受容体を構成する Na チャネルの作用を増強する役割を果たしている現象と酷似している。ポドシン様蛋白は広く膜蛋白機能調整に重要であり, 進化の過程で多様な生体のニーズに対応するため機能分化を果たしたものと思われる。

その後の変異解析で, 小児のみならず, 成人の SRNS にも関与することが示されている。欧州では NPHS2 遺伝子変異は小児 SRNS の 25%, 成人 15%に関与し, FSGS の発症を規定する主遺伝子と位置づけられている^{7,8)}。しかし, 本邦の SRNS 症例では NPHS2 変異頻度が非常に少なく, われわれの自験例を含めて数症例程度ではないかと思われる⁹⁾。この明らかな SRNS 責任遺伝子の民族差は, 後述するアジア人の SRNS 家系の全ゲノムレベルでの疾患遺伝子探査を行う大きな動機づけとなった。

NPHS2 遺伝子変異を有する患者では, ステロイド療法や

種々の免疫抑制療法に抵抗性であり, さらに腎移植後の原病再発(ネフローゼ再発)も低頻度である(5%以下)ことから, ヨーロッパや米国では, ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の予後推定や治療法の選択をするうえで NPHS2 遺伝子診断が推奨されている^{7,8)}。

3. PLCE1 phospholipase C epsilon-1

びまん性メサンギウム硬化(diffuse mesangial sclerosis : DMS)や FSGS の組織像を示す小児期発症 SRNS 家系において, PLCE1 変異が報告された¹⁰⁾。その後, 平均 1 歳以下で発症する DMS 35 家系の追加変異解析で, 10 症例(29%)において truncating PLCE1 変異が同定されている¹¹⁾。早期発症の DMS 症例では WT1 と並んで有力な疾患候補遺伝子であると考えられる。phospholipase C e1 は, イノシトールシグナルを媒介する酵素であり, 糸球体発育に重要な役割を果たす可能性が示唆されるが, 腎における機能の詳細はまだ不明である。

PLCE1 変異には, 民族差と治療反応性の差異という 2 つの特徴がある。原著の症例¹⁰⁾や上記の DMS コホートの変異解析¹¹⁾をみると, 中東民族(トルコ, イスラエル, パキスタン)が圧倒的に多く, PLCE1 変異はすべて蛋白機能を廃絶する可能性の高い truncating 型変異であった。ヒスパニックで 2 つの PLCE1 変異が同定されているが, 今のところコーカシアンには報告がない。また一部の PLCE1 変異患者でステロイドやシクロスポリンに感受性を示すことが知られている¹⁰⁾。PLCE1 ミスセンス変異は軽症で, 治療反応性である可能性がある。

最近, PLCE1 のホモ接合体変異を有する患者が尿所見異

常を示さない事例も報告されている。また、phospholipase C ϵ 1 ノックアウトマウスは腎臓の異常を示さない。したがって、*PLCE1* 変異はネフローゼ症候群発症の責任遺伝子というより、感受性を規定する役割を果たしているとも考えられ¹²⁾、今後の症例の蓄積が待たれる。

4. *LAMB2* ラミニン β 2

早期発症の DMS と眼症状(小瞳孔, 白内障・水晶体変形, 網膜異常)を特徴とする劣性遺伝疾患群を Pierson 症候群と呼ぶ¹³⁾。Pierson 症候群は、ラミニン β 2 遺伝子 *LAMB2* 変異が原因である。ラミニン β 2 は、(α 5, β 2, γ 1)の3つの鎖から成る細胞外基質糖蛋白で、基底膜コラーゲンとインテグリンやジストログリカン複合体と会合し、ポドサイト基底面を GBM に連結する。成人 GBM はラミニン 11 (α 52, γ 1)が主成分であり、*LAMB2* 変異により GBM の構造障害を生じると考えられる。

また、ラミニン β 2 は前眼房の虹彩の毛様体や乳頭筋・水晶体や、骨格筋の筋神経接合部に豊富にあるため、変異により眼症状や筋症状を合併する。早期終始コドンに伴う truncation 変異を有する Pierson 症候群は、小瞳孔や、それ以外にもなんらかの眼症状(斜視, 眼振, 低色素網膜)を示す。しかしミスセンス変異の場合は眼症状を伴わない場合がある¹⁴⁾。したがって *LAMB2* は、特徴的な眼病変を伴う先天性ネフローゼでは有力候補遺伝子であるが、たとえ眼病変がなくても鑑別候補遺伝子の一つとして考慮すべきである。

優性遺伝の SRNS 遺伝子

1. *ACTN4* アクチニン 4

米国とカナリー諸島の成人発症・優性遺伝 FSGS の大家系の解析で同定された¹⁵⁾。その後、欧米の FSGS 症例での変異の報告が散見されるが、アレル頻度は稀と考えられる。*ACTN4* は α -actinin-4 をコードするが、この α -actinin-4 は F-actin と架橋するポドサイトの細胞骨格蛋白の一つである。

Pollak ら¹⁵⁾は、FSGS 3 家系のミスセンス変異はアクチン結合領域(actin binding domain)から最初の桿状領域(first rod domain)をコードするエクソン 8 に集中しており、ホットスポットであると推測している。実際に発現実験で、エクソン 8 のミスセンス *ACTN4* 変異体は野生型より強固に F-actin と結合した。この事実は、アクチン結合領域近傍のアミノ酸置換が生物学的に細胞構造・機能に影響することを示唆している。

ACTN4 変異患者はなぜ成人発症で緩徐な臨床経過をとるのだろうか。おそらく *ACTN4* のミスセンス変異では糸球体構築に与える影響は比較的軽いため、成人になるまで症状が顕性化しないためと考えられる。このように *ACTN4* 優性ミスセンス変異は軽微な足突起構造異常を生じ、晩発性の FSGS の原因になると推測される。

2. *TRPC6* transient receptor potential (TRP) cation channel 6

Winn らは、成人発症ネフローゼ症候群の常染色体優性遺伝型のニュージーランドの大家系において陽イオンチャネル蛋白 TRPC6 をコードする *TRPC6* 遺伝子の P112Q ミスセンス変異を同定した¹⁶⁾。同時に欧州・中米・アフリカ系米人優性遺伝 FSGS 5 家系、C 端 58 アミノ酸が欠失するナンセンス変異やミスセンス *TRPC6* 遺伝子変異が報告された¹⁷⁾。欧米における成人・優性 FSGS の原因としては、*TRPC6* 変異のほうが *ACTN4* 変異よりも多いと推測されている。10 歳以下の小児期発症 SRNS 患者を含む優性遺伝家系にも、*TRPC6* 変異が同定されている¹⁸⁾。小児アジア民族の SRNS では今のところ変異は見つかっていない。

TRPC6 は transient receptor potential (TRP) ファミリーに属する Ca 透過型・非特異的陽イオンチャネルである。TRPC6 は肺や血管の平滑筋に豊富に発現しているが、腎においては糸球体(ポドサイト)と尿管に発現している。ポドサイトスリット膜基部に局在し、ポドシンと会合することも示されている。

TRPC6 開口は、細胞膜のイノシトールリン酸代謝産物であるジアシルグリセロールにより活性化されるほか、細胞膜の伸展刺激によっても亢進し、機械刺激感知(mechanosensation)にも関与すると考えられる。ポドサイトにおいて、何を感知し、どのような効果をもたらすかについて、詳しい機序は不明である。TRPC6 は Ca 流入シグナルを調節することにより足突起のアクチン再構築を制御しているのではないかという仮説が提唱されている。

TRPC6 変異体の発現実験では、健常対照に比し細胞表面へのチャネル発現が亢進し、アンジオテンシン II などのアゴニスト刺激によって Ca 流入シグナルは増強する、いわゆる機能亢進状態(gain of function)にあるという報告が多い²²⁾。これらの結果は、*TRPC6* 遺伝子変異によって過剰な陽イオン流入が生じ、ポドサイト傷害を引き起こす可能性を示唆している。ポドサイトにおける *TRPC6* の生理機能やポドシンの役割については、今後、検討を要する。

3. *MYH9* myosin heavy chain 9

従来からアフリカ系アメリカ人は白人に比較して腎硬化

症のリスクが約 2 倍高いことが知られていた。その人種特異的な疾患感受性は、アフリカ人特有のゲノム情報により規定されると考えられる。そこで米国の 2 グループは admixture linkage disequilibrium mapping (ALDM) と呼ばれる方法を用いて、アフリカ人 FSGS に特有の疾患感受性遺伝子マッピングを行った¹⁹⁾。

通常、家族例を用いた連鎖解析では候補領域は絞り込めても 20~30cM であり、その範囲にある遺伝数は膨大であり、責任遺伝子の同定は困難になる。一方、相関研究で得られる候補領域は 1~2cM と狭いが、スクリーニング時に用いるマーカー密度を高くしないと見逃しを生じる恐れがある。黒人がアメリカに移民して人類遺伝学的に 2 者のゲノム情報の混和が始まったのが比較的最近の 30~40 世代前といわれる。この結果、黒人特有のゲノム領域は 5~10cM の長さで、白人ゲノム領域に交互に散在している。この歴史的事実を黒人特有のゲノム領域の検出に利用したのが ALDM 法であり、少ないマーカー数で効率良く黒人特異的疾患遺伝子を検出できるという利点がある。

米国の 2 グループはともに、染色体 22 番のミオシン重鎖遺伝子 (nonmuscle myosin heavy chain 9) *MYH9* のイントロン SNP 多型 (アレル頻度 0.2~0.6 の common SNP) がアフリカ系アメリカ人の HIV に伴う FSGS および高血圧性末期腎不全の発症リスクを 2~4 倍高めることを見出した¹⁹⁾。*MYH9* は糸球体ポドサイトに発現している。疾患遺伝子多型はミオシン重鎖蛋白の凝集を促進するなどしてポドサイト細胞骨格の不安定化を引き起こし、FSGS のリスク因子となると考えられる。しかし *MYH9* 多型は糖尿病性腎症に伴う末期腎不全の発症には関与しておらず、原因疾患ごとに腎不全発症・進展にかかわる傷害機序が異なることが示唆される。

また *MYH9* 遺伝子の稀なエクソン部分の変異は、優性メンデル遺伝型の症候群である Epstein 症候群 (OMIM 153650; 巨大血小板減少症, 難聴, 腎症) の原因となることが知られている²⁰⁾。特に 702 番目のアルギニンコドンは変異のホットスポットである。腎症の発症機序は不明であったが、最近本邦の *MYH9* 遺伝子変異患者で幼少期から腎障害を呈した症例の腎病理レビューを行ったところ、FSGS 病変であることが報告された。この結果は *MYH9* の変異や多型が、ポドサイト傷害を介して FSGS 病変をきたすという仮説を支持するものである。

4. *INF2* フォルミン

Pollak らはカナダの成人発症・常染色体優性遺伝の FSGS 家系解析により、新規原因遺伝子 *INF2* (inverted

formin 2) を報告した²¹⁾。欧州、アフリカ系アメリカ人の FSGS 11 家系で、*INF2* ミスセンス変異が確認された。*INF2* 変異を有する患者はいずれも 10~20 歳で蛋白尿を発症し、30~50 歳で末期腎不全となっていた。蛋白尿はネフローゼレベルに至らない例が多く、また経過中、血尿や高血圧を合併する例もみられた点が特徴である。

INF2 はアクチン伸張末端のアクチンの核化 (nucleation) を制御し、細胞骨格の形成にかかわるフォルミンと呼ばれる蛋白ファミリーに属している。*INF2* は全身の臓器に発現しており、腎糸球体ではポドサイトにあり、スリット膜蛋白と共局在する。患者変異は *INF2* の diaphanous-inhibitory domain (DID 領域) をコードするエクソン 4 に集中していた。DID 領域は、フォルミンの自己機能調節や細胞内局在を司る重要な部分であるため、変異のホットスポットとなるものと考えられる。

これまで成人発症 FSGS には、アクチン細胞骨格の制御にかかわる分子 (α -actinin-4, ミオシン重鎖 9) の変異が関与することが示されてきた。足突起のアクチン細胞骨格が不安定になると、FSGS 発症のリスクが高まることを意味している。*INF2* 変異の発見は、糸球体係蹄構造の維持にアクチン細胞骨格が重要であるという見解を支持するものであり注目される。

5. *CD2AP* CD2 関連蛋白

CD2-associated protein (*CD2AP*) は元来 T リンパ球の表面受容体の細胞内アダプターとして単離され、免疫反応に重要と考えられていた。しかし *CD2AP* の欠損マウスが DMS を引き起こすことが報告され²²⁾、腎糸球体での機能が脚光を浴びる結果となった。

また、*CD2AP* ハプロ不全マウス (null アレルのヘテロ接合体マウス) では、ポドサイトのエンドサイトーシス活性と細胞内の小胞構造形成が低下していた²³⁾。6 週で大量の蛋白尿を呈して死亡する *CD2AP* 欠損マウスに比し、*CD2AP* ハプロ不全マウスは軽症であるが、9 カ月を超えるあたりから FSGS の前駆病変を思わせるメサンギウム細胞増殖、基質増生を認めた。電顕では、免疫沈着物が係蹄壁の内皮や上皮下に出現しており、ポドサイトの細胞内への取り込み低下が沈着の原因ではないかと推測されている。非常に洞察力に富んだ仮説であるが、なぜ *CA2AP* の欠失でポドサイト傷害が起こるのか、その機序については不明な点が多く、いまだ推測の域を越えない。

小児発症のネフローゼ症例で *CD2AP* の早期終止コドン惹起変異のホモ接合体が同定された²⁴⁾。さらに成人 FSGS のイタリア人やアフリカ系アメリカ人の解析で *CD2AP* の

ミスセンス変異, アミノ酸欠失, イントロン部分の多型が報告されている。現在のところアジア人での *CD2AP* 変異の報告はない。ヒト FSGS における *CD2AP* の意義を明らかにするには更なる症例の蓄積が必要である。

6. *WT1* Wilms 腫瘍遺伝子

WT1 遺伝子変異による疾患には Denys-Drash 症候群と Fraiser 症候群の 2 つが知られている²⁵⁾, Denys-Drash 症候群は腎症(DMS), 男性生殖器形成不全^{注2)}, および Wilms 腫瘍を 3 徴とし, *WT1* エクソン 8-9 のミスセンス変異 (R394W はホットスポット) によることが多い。変異 *WT1* は正常 *WT1* を抑制することにより(ドミナントネガティブ作用), 腎尿路・生殖器系の発育障害をきたすと考えられる。

一方, Denys-Drash 症候群に比して軽症の表現型, すなわち腎症は FSGS の組織像で, 男性生殖器形成不全を伴うが Wilms 腫瘍は生じない一群があり, Fraiser 症候群と呼ばれる。Fraiser 症候群では, *WT1* イントロン 9 スプライスドナー部位の点変異が見つかることが多い。このスプライス変異は, 生理的に存在する *WT1* スプライス型型の量比の不均衡をきたす^{注3)}。明らかな *WT1* 変異蛋白の産生はなく, *WT1* の質的变化をきたすものではないため, 軽症の表現型にとどまると思われる。

WT1 異常症は稀に 2~3 世代にわたる優性遺伝家系の報告もあるが, 大部分が孤発性である。同じ *WT1* 変異を有する症例でも症状の程度にバリエーションがみられる。特に女性の Fraiser 症候群患者では, 生殖器分化異常がなく孤発性の FSGS と区別のつかない例があり, 診断に注意が必要である⁴⁾。

Hildebrandt ら²⁶⁾ は, 欧州小児腎研究グループで収集した孤発性 SRNS 115 例において 5~9% に *WT1* 遺伝子変異が検出されている, Niaudet らは孤発性 DMS の 17% に *WT1* 遺伝子変異を認めた, と報告している²⁷⁾。本邦においても, 家族歴がなく腎形成や尿路異常を合併する DMS, FSGS の症例で比較的良好に経験される。*WT1* 異常症では経過中に Wilms 腫瘍を発症したり, 腎摘時に前癌状態が見つかるこ

とがある。したがって, ステロイド治療の効果予測, 腫瘍化リスク評価など, 治療方針決定のために遺伝子診断の果たす役割は大きい。*WT1* 遺伝子は 10 個のエクソンから構成される。腎症を示す症例の遺伝子変異は C 端側の Zinc finger モチーフをコードするエクソン 8-9 に集中しているため, まずこの部分をスクリーニングすることが診断に有用である。

7. *LMX1B*

Nail-patella 症候群は爪形成不全と, 膝蓋骨低・無形成, 肘関節や腸骨の異形成などの骨関節障害を主徴とし, 腎, 眼症状を合併する優性遺伝疾患である(発症頻度は 1/50,000)²⁸⁾。膝蓋骨と肘関節症状はほぼ必発で, 爪の変化も 80~90% に見られる。約 1/3 の症例に糸球体硬化をはじめとする糸球体病変を合併する。光顕レベルでは, 疾患特異的な所見を欠くため, 電顕の基底膜病変の観察が診断の有力な手がかりとなる。基底膜の虫食い像(緻密層を横断する線維状コラーゲン束沈着を伴う不規則な菲薄化)が観察される。タンニン染色でコラーゲンの沈着はより明確となる。発症年齢は早期発症から晩発性のものまで幅が広いが, 約 1/3 の症例が平均 30 歳前後に腎不全に至る。

LIM ホメオドメイン転写因子である *LMX1B* 遺伝子が本症の原因であり, 本邦症例を含めて 80 を超える遺伝子変異が報告されている²⁹⁾。*LMX1B* は, 体肢の形成制御に働くことに加え, 腎糸球体においてはポドサイト蛋白(ネフリン, ポドシン, *CD2AP*)や基底膜成分 Col IVa 3, 4 の発現を調節する³⁰⁾。*LMX1B* ノックアウトマウスでは, ポドサイト足突起は未熟な立方形で, スリット膜もなく発育障害を生じており, さらに基底膜にも断裂が観察される。ヒト *LMX1B* 変異を有する患者では, ポドサイトや基底膜構造に必要な分子の発現調節に異常をきたし, 濾過膜構築の乱れが糸球体硬化の原因になると考えられている。

その他の遺伝子変異

ミトコンドリア症(mitochondriopathy)

ミトコンドリアの機能異常は, 細胞のエネルギー産生が低下するために全身にさまざまな臓器症状が起こり, ミトコンドリア症と呼ばれている。ミトコンドリア症は, 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) の異常のいずれでも起こる。ミトコンドリア症の最初の徴候が腎糸球体に起こり FSGS をきたすことが知られている。

ミトコンドリア DNA の *tRNA^{leu(UUR)}* 遺伝子(ロイシンを

注 2: 46XY で精巣を有するが外生殖器が女性型であったり, 男性化があっても不完全で停留睾丸や尿道下裂を伴う。

注 3: エクソン 9 の C 端側 3 アミノ酸 リジン-スレセオニン-リンの有無で, KTS+/- と略される 2 種類のスプライス型型が存在し, 正常では KTS+型が KTS-型より優位である (KTS+/KTS-比は > 2 に保たれている)。

Fraiser 型スプライス変異があると KTS+/KTS- < 2 となる。KTS-型が過剰になる。その結果, 相対的に正常に存在する KTS+型のハプロ不全となり, *WT1* 機能障害を生じると考えられる。

ペプチドに付加する tRNA) の A3243G 変異は FSGS 病変をきたす³¹⁾。典型例では難聴, 糖尿病, てんかん, 筋症状, 尿細管障害 (Fanconi 症候群) などを合併し, いわゆる “syndromic FSGS” の場合はミトコンドリア症を疑う。母系遺伝形式であればさらにミトコンドリア症の疑いは濃厚となるが, 同じ遺伝子変異を有する家系メンバーでも臓器障害の分布や重症度には個体差があり, 注意を要する。しかし合併症のない “non-syndromic FSGS” でも *tRNA^{Leu(UUR)}* 遺伝子変異が報告されているので注意を要する。

また最近, 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* 遺伝子, *PDSS* (prenyl diphosphate synthetase subunit 2) 遺伝子の異常によって FSGS や collapsing glomerulopathy を起こすことが報告された³²⁾。これらの結果は, ミトコンドリア機能異常がポドサイト障害を起こし糸球体硬化に至ることを示唆している。

アジア民族の小児 SRNS 疾患遺伝子の探索

欧州多施設 SRNS コホートの変異解析では, 常染色体劣性遺伝の家族性 SRNS の約 40%, 非家族性の SRNS でも約 10% に *NPHS2* の遺伝子変異が検出されている。したがって欧州では, *NPHS2* の遺伝子変異はアレル頻度が高く, SRNS の主遺伝子と目されているため, SRNS の予後推定や治療法の選択をするうえで *NPHS2* 遺伝子診断が推奨されている^{7,8)}。

われわれ³³⁾は, 本邦の非家族性 FSGS 症例で, ①腎疾患の家族歴がない, ②16 歳未満の発症, ③SRNS あるいは高度蛋白尿で慢性腎不全を呈する, ④FSGS, 微小変化あるいはびまん性メサンギウム増殖のいずれかの腎生検所見を呈する, ⑤腎移植を受けた場合には, 移植後再発を認めない, を満たす 36 例について *NPHS2* 変異を検討した。しかし, 病因になりうる *NPHS2* 変異はなかった。

さらに, 日本, 韓国の家族性 FSGS 症例 ①3 カ月から 10 歳までに発症, ②15 歳までに末期腎不全に進行, ③常染色体劣性遺伝に矛盾しない複数の SRNS 患者が家系内に存在する, ④FSGS あるいは微小変化のいずれかの腎生検所見を呈す, ⑤移植例では移植後再発を認めない, という条件を満たす 15 家系を対象として *NPHS1*, *NPHS2*, *Neph1* の変異解析を行った。しかし, 3 遺伝子に変異はなかった³⁴⁾。

すなわち, アジア民族の SRNS では欧米の FSGS 病因遺伝子は関与していないと考えられる。なぜこのような民族

間差異を生じるのであろうか。欧州の症例で *NPHS2* 変異が多い理由として, 人類の歴史において, アジアとコーカシアン民族が分かれた後に, コーカシアン民族の祖先に *NPHS2* 変異が起こった可能性が考えられる。例えば, 同地区に在住のアラブ人 SRNS では *NPHS2* 遺伝子変異を高頻度に認めるが, ユダヤ人には変異がない³⁵⁾。イタリア, ドイツやイスラエルの症例にみられる *R138Q* や *R138X* 変異は, ハプロタイプ解析をすると共通した祖先に由来することがわかった³⁶⁾。

したがって, 共通の祖先を共有する民族グループ内には, いわゆる創始者効果によって患者間に共通した *NPHS2* 遺伝子異常が出現する可能性がある。その典型例が *R229Q* である。*R229Q* はブラジル人やコーカシアン健常人のなかに 1.6~3.6% のアレル頻度で存在している。孤発, 家族性 FSGS 家系で, *R229Q* との複合ヘテロ接合体が観察され, FSGS 発症のリスクを高める感受性遺伝子として機能すると推測されている³⁷⁾。しかし日本人健常対照では *R229Q* の頻度は <0.1% であり, アジア人はコーカシアンと異なる特有の疾患遺伝子を有すると思われる。

今後, わが国の SRNS の病因を突き止めるためには, (東アジア) 固有の SRNS 原因遺伝子を同定することが必要となる。筆者は, 上記の 16 家系を対象に, マイクロサテライトと SNP アレイを併用したゲノムワイド連鎖解析による疾患遺伝子探索を行った。その結果, いくつかの候補座位を同定した。その一つは, 孤発例を含めた解析で最大 LOD 値 >5.7 を示しており, 発症に主な役割を演じる遺伝子が存在すると推測される。候補領域 (約 3.5 Mb) には, 30~50 程度の既知の遺伝子が存在しており, 原因遺伝子を探索中である。

おわりに

ここ数年の SRNS および FSGS 責任遺伝子探索研究はヨーロッパ主導で行われてきた。しかしわれわれの検討では, わが国における FSGS 症例ではそのような既知の責任遺伝子変異が主たる病因ではなく, アジア特有の病因遺伝子あるいは病態関連遺伝子が存在する可能性が高い。欧州を中心とした家族性 SRNS の解析でも 60% は原因がまだ不明である。今後, 遺伝子同定のために本邦の症例を臨床的, 遺伝学的に体系的に解析しスクリーニングすることが重要である。

また, FSGS 症例の 30~40% は移植後再発することが知られている³⁸⁾。このような症例では腎外の要因, 特に全身

性循環因子の存在が疑われ、その実体解明も重要な課題である。

謝 辞

アジア人の SRNS 症例の遺伝子解析は、ソウル小児病院 Hae Il Cheong 教授、徳島大学腎臓内科 土井俊夫教授、同小児科 香美祥二教授、北村明子博士ら、また日韓の患者、ご家族、および共同研究者の協力により行われたものです。ここに深謝申し上げます。

文 献

1. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and metabolisms of proteinuria. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1387-1401.
2. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, et al. Nephrotic syndrome in the first year of life : two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (*NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, and *LAMB2*). *Pediatrics* 2007 ; 119 : e907-914.
3. Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein--nephrin--is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998 ; 1 : 575-582.
4. Philippe A, Nevo F, Esquivel EL, et al. Nephrin mutations can cause childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1871-1878.
5. Shono A, Tsukaguchi H, Kitamura A, et al. Predisposition to relapsing nephrotic syndrome by a nephrin mutation that interferes with assembly of functioning microdomains. *Hum Mol Genet* 2009 ; 18 : 2943-2956.
6. Boute N, Gribouval O, Roselli S, et al. *NPHS2*, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000 ; 24 : 349-354.
7. Weber S, Gribouval O, Esquivel EL, et al. *NPHS2* mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post-transplant recurrence. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 571-579.
8. Ruf RG, Schultheiss M, Lichtenberger A, et al. Prevalence of *WT1* mutations in a large cohort of patients with steroid-resistant and steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 564-570.
9. Kitamura A, Tsukaguchi H, Maruyama K, et al. Steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 1209-1215.
10. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, et al. Positional cloning uncovers mutations in *PLCE1* responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 1397-1405.
11. Gbadegesin R, Hinkes BG, Hoskins BE, et al. Mutations in *PLCE1* are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 1291-1291.
12. Gilbert RD, Turner CL, Gibson J, et al. Mutations in phospholipase C epsilon 1 are not sufficient to cause diffuse mesangial sclerosis. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 415-419.
13. Zenker M, Tralau T, Lennert T, et al. Congenital nephrosis, mesangial sclerosis, and distinct eye abnormalities with microcoria : an autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet A* 2004 ; 130 : 138-145.
14. Hasselbacher K, Wiggins RC, Matejas V, et al. Recessive missense mutations in *LAMB2* expand the clinical spectrum of *LAMB2*-associated disorders. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1008-1012.
15. Kaplan JM, Kim SH, North KN, Pollak MR, et al. Mutations in *ACTN4*, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000 ; 24 : 251-256.
16. Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, et al. A mutation in the *TRPC6* cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* 2005 ; 308 : 1801-1804.
17. Reiser J, Polu KR, Möller CC, et al. *TRPC6* is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 739-744.
18. Heeringa SF, Möller CC, Du J, et al. A novel *TRPC6* mutation that causes childhood FSGS. *PLoS One* 2009 ; 4 : e7771.
19. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, et al. *MYH9* is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 1175-1184.
20. Arrondel C, Vodovar N, Knebelmann B, et al. Expression of the nonmuscle myosin heavy chain II A in the human kidney and screening for *MYH9* mutations in Epstein and Fechtner syndromes. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 65-74.
21. Brown EJ, Schlöndorff JS, Becker DJ, et al. Mutations in the formin gene *INF2* cause focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 72-76.
22. Shih NY, Li J, Karpitskii V, et al. Congenital nephrotic syndrome in mice lacking *CD2*-associated protein. *Science* 1999 ; 286 : 312-315.
23. Kim JM, Wu H, Green G, et al. *CD2*-associated protein haploinsufficiency is linked to glomerular disease susceptibility. *Science* 2003 ; 300 : 1298-1300.
24. Löwik MM, Groenen PJTA, Pronk I, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient homozygous for a *CD2AP* mutation. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1198-1203.
25. Jeanpierre C, Denamur E, Henry I, et al. Identification of constitutional *WT1* mutations, in patients with isolated diffuse mesangial sclerosis, and analysis of genotype/phenotype correlations by use of a computerized mutation database. *Am J Hum Genet* 1998 ; 62 : 824-833.
26. Ruf RG, Schultheiss M, Lichtenberger A, Hildebrandt F ; APN study Group, et al. Prevalence of *WT1* mutations in a large cohort of patients with steroid-resistant and steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 564-570.
27. Niaudet P, Gubler MC. *WT1* and glomerular diseases. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 1653-1660.
28. Sweeney E, Fryer A, Mountford R, et al. Nail patella syndrome : a review of the phenotype aided by developmental biology. *J Med Genet* 2003 ; 40 : 153-162.

29. Sato U, Kitanaka S, Sekine T, et al. Functional characterization of LMX1B mutations associated with nail-patella syndrome. *Pediatr Res* 2005 ; 57 : 783-788.
30. Miner JH, Morello R, Andrews KL, et al. Transcriptional induction of slit diaphragm genes by Lmx1b is required in podocyte differentiation. *J Clin Invest* 2002 ; 109 : 1065-1072.
31. Jansen JJ, Maassen JA, van der Woude FJ, et al. Mutation in mitochondrial tRNA (Leu(UUR)) gene associated with progressive kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 1118-1124.
32. Diomedei-Camassei F, Di Giandomenico S, Santorelli FM, et al. COQ2 nephropathy : a newly described inherited mitochondrialriopathy with primary renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2773-2780.
33. Maruyama K, Iijima K, Ikeda M, et al. NPHS2 mutations in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Japanese children. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 412-416.
34. Kitamura A, Tsukaguchi H, Iijima K, et al. Genetics and clinical features of 15 Asian families with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 3133-3138.
35. Frishberg Y, Rinat C, Megged O, et al. Mutations in NPHS2 encoding podocin are a prevalent cause of steroid-resistant nephrotic syndrome among Israeli-Arab children. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 400-405.
36. Karle SM, Uetz B, Ronner V, et al. Novel mutations in NPHS2 detected in both familial and sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 388-393.
37. Tsukaguchi H, Sudhakar A, Le TC, et al. NPHS2 mutations in late-onset focal segmental glomerulosclerosis : R229Q is a common disease-associated allele. *J Clin Invest* 2002 ; 110 : 1659-1666.
38. Hattori M, Akioka Y, Chikamoto H, et al. Increase of integrin-linked kinase activity in cultured podocytes upon stimulation with plasma from patients with recurrent FSGS. *Am J Transplant* 2008 ; 8 : 1550-1556.

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

Developmental genetics and congenital anomalies

小崎里華

Key words : congenital anomaly, congenital malformation, chromosomal abnormality, 転写調節因子

はじめに

受精から個体が形成されるまでの一連の過程、すなわち形態形成の過程は極めて複雑であり、その過程が障害されたとき、先天異常 (congenital anomaly) / 先天奇形 (congenital malformation) が発症する。ヒトの形態形成の過程は、ゲノム中に存在する多数の形態形成遺伝子により規定され、その遺伝子発現は厳密に調節されている。すなわち、ヒトの形態はゲノムに含まれる遺伝情報によって規定されているといえる。動物やヒトのゲノムの遺伝情報と形態形成の関係を紐解く分野が発生遺伝学であり、その知見は、個別の患者の先天異常の発症原因を推定するうえで、極めて有用である。

先天異常を‘原因’という観点から分類すると、形態形成にかかわる遺伝子、そのものの異常に起因する場合と環境要因によりこれらの形態形成遺伝子の遺伝子発現の異常により発症する場合に大別される。前者の場合、単一の形態形成遺伝子の変異により発症する場合と、染色体異常に伴って、複数の形態形成遺伝子のゲノムコピー数に過不足 (欠失・重複) が生じる場合に、更に分類される。単一の形態形成遺伝子の変異によって先天異常が発症していると考えられる場合には、当該遺伝子の解析によって分子遺伝

学的な診断が可能となる。一方、ゲノムコピー数の過不足によって先天異常が発症している場合には、染色体検査 (Gバンド検査) や Gバンド検査より分解能の高いアレイ CGH 検査によって分子遺伝学的診断が可能になる。本誌の‘細胞遺伝学的診断のアルゴリズム’、‘Microarray と疾患解析’などの稿を参照されたい。

動物モデルによる知見とヒトの疫学研究の結果を組み合わせることにより、幾つかの環境要因が‘催奇形因子’として特定されている。公衆衛生学の観点からは、催奇形性のある薬剤 (サリドマイド) の販売を制限すること、不足した場合に先天異常が発症する栄養素 (葉酸など) の摂取を勧奨すること、妊娠中の催奇形因子 (エタノール) の摂取の危険性を広報することなどの施策は極めて重要である。しかし、個別の先天異常の事例において、原因となった催奇形因子を特定することは困難である。

先天異常の相当数は、遺伝的要因あるいは環境要因の単独の要因でなく、両者の相互作用、すなわち多因子遺伝の様式によって発症すると考えられている。多因子遺伝により発症する先天異常の例として、先天性心疾患、口唇口蓋裂、先天性股関節脱臼、水頭症、先天性幽門狭窄症などが含まれる。これらの疾患は、家系内集積の傾向があり、2卵性より1卵性双生児の一致

Rika Kosaki: Division of Clinical Genetics and Molecular Medicine, National Center for Child Health and Development 国立成育医療センター 遺伝診療科

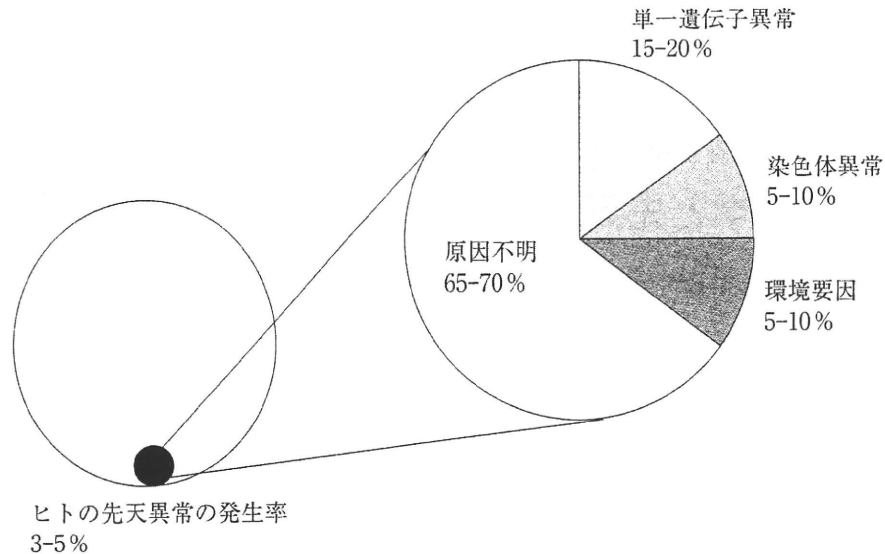


図1 先天異常の原因

率が高いなどの遺伝的要因の関与が示唆されるが、家系内における伝達形式が Mendel 遺伝に沿わない。ある遺伝子の変異を有していれば、必ず発症するわけではなく、特定の遺伝子変異をもつ個体に更に環境要因が加わったときに発症する (gene environmental interaction) と考えられている。動物モデルでは両者の相互作用が証明されている事例が報告されているが、ヒトでの証明は困難である。

臨床的観点からは、先天異常のある患者を単発奇形の患者、すなわち特定の臓器や解剖学的領域に局限した先天異常をもつ患者 (単発奇形) と、複数の臓器や解剖学的領域を含む多発奇形の患者 (多発奇形症候群) に分類することが有用である。多発奇形症候群患者では、単一遺伝子の変異による先天異常および染色体異常を考慮する。臨床像が特徴的な場合、原因となっている遺伝子の変異やゲノムコピー数の異常を特定することが可能である。一方、単発奇形の多くは多因子遺伝により発症していると考えられ、原因となっている遺伝子ないし染色体の異常を特定することは一部の疾患を除いて困難である。

1. 頻 度

先天異常は一定の頻度で発生する。国際先天異常監視研究機構 (ICBDSR) や欧州先天異常監視機構 (EUROCAT) などにより定期的に行われ

ている先天異常のモニタリングの報告によれば、2-3% であり、一般に考えられているよりも高い。

2. 原因分類 (図1)

先天異常の原因は、遺伝的要因 (単一遺伝子の変異 + 染色体異常) と環境要因に大別されるが、相当部分 (65-70%)¹⁾ については原因を明らかにすることが困難である。

a. 単一遺伝子の変異 (15-20%)

特定可能な先天異常の発生原因のうち、最も割合の高いカテゴリーである。先天異常の家系発症例があることや微細な染色体異常を伴う症例が報告されていることから、先天異常の発症に遺伝子変異が関与することが強く示唆されていた。細胞遺伝学と分子遺伝学の進歩に伴い、これら先天異常を有する家系列の連鎖解析や染色体地図を利用した染色体異常症例の転座切断点の解析などから、先天異常の責任遺伝子の位置する染色体上の領域 (locus) が推定された。この領域近傍の遺伝子 (群) を対象として機能解析やヒト以外の他種の相同する遺伝子の機能喪失性変異の表現型と疾患の病態生理を比較し、候補遺伝子が選定された。これらの候補遺伝子について、対象疾患患者の変異解析が行われ、多くの先天異常疾患の責任遺伝子が同定されてきている。このようにして同定された遺伝子の

鎖肛を伴う症候群と Hedgehog 信号伝達系

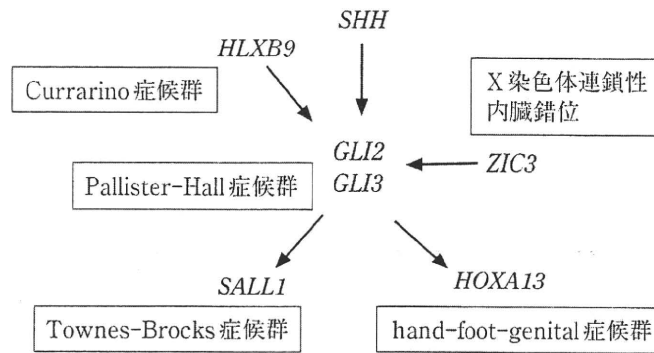


図2 複数の転写調節因子によるカスケード

多くは、ヒトの発生にかかわる形態形成因子や、その発現を調節する転写調節因子である。疾患原因遺伝子が同定されたことにより、患者の遺伝子診断が可能となった。

先天異常の疾患原因遺伝子は、招来される先天異常の遺伝形式により、下記の3カテゴリーに大別される。

1) 常染色体優性遺伝

形態形成にかかわる転写調節因子の遺伝子変異により発症する先天異常は常染色体優性遺伝性疾患であることが多い。

罹患患者の両親のどちらかが罹患している場合と、両親のどちらも正常な場合がある(新生突然変異, *de novo*)。新生突然変異はある一定の確率で自然発生し、その頻度は父親の年齢に依存する。両親のどちらかが罹患している場合の次子再罹患率は50%であるのに対し、両親のどちらも正常である場合の次子再罹患率はほぼ0%である。ただし、性腺モザイクを考慮する。

2) 常染色体劣性遺伝

代謝酵素をコードする遺伝子変異の異常により二次的に形態異常をきたす先天異常は常染色体劣性遺伝性疾患であることが多い。両親は異常遺伝子のヘテロ接合体であることが原則であり無症状、次子再罹患率は25%である。近親婚では、変異劣性遺伝子がホモ接合体となる確率が一般より高くなるため、劣性遺伝病の発症リスクは増加する。

3) X染色体連鎖遺伝

一般的に男性のみ発症する。まれにノンランダムなX染色体の不活化により、女性にも発症する場合がある。

Mendel 遺伝に従う先天異常の原因遺伝子、特に常染色体優性遺伝の遺伝形式の疾患の多くが、転写調節因子すなわち他の遺伝子の発現量を調節する遺伝子であることが明らかにされた。これらの遺伝子の多くは、マウス、トリ、ゼブラフィッシュ、ショウジョウバエなどヒト以外の多種においても保存されるほど、形態形成において重要な働きをもつ遺伝子である。

多くの場合、転写調節因子は複数の組織の発生や分化に関与しており、その変異により複数の臓器・器官において奇形が生ずる。例えば、*TBX5* 遺伝子は上肢形成のマスタースイッチ遺伝子であるとともに心臓の発生にも関与し、*TBX5* 変異により手の異常と心奇形を主徴とする Holt-Oram 症候群が発症する。また、骨への分化の第1段階を規定する *RUNX2* 変異により頭蓋骨縫合の癒合の遅れと鎖骨の無形成を主徴とする鎖骨頭蓋異形成症候群が発症する。

共通の先天奇形の原因となる、異なる疾患遺伝子群が明らかになるにつれ、複数の転写調節因子がカスケードをなして臓器発生に関与することが示された。例として直腸肛門奇形を呈する多発奇形症候群の原因遺伝子群が織りなすカスケードを図2に示す。なお、各症候群の患者は、直腸肛門奇形以外に異なる奇形を有しているので臨床的に鑑別することが可能である。四

肢の発生経路, 左右軸の発生経路, 中枢神経正中部の発生経路について詳細な制御機構が明らかにされつつあり, 各カスケードの異常により四肢奇形, 内臓逆位や全前脳胞症が発症する。これらのカスケードは先天代謝異常の領域における代謝マップに相当する。

b. 染色体異常(5-10%)

配偶子の形成過程は複雑であり, 染色体異常を有する接合子が生じることがまれではない。

染色体異常の発生頻度はヒトの発生段階によって異なり, 発生の初期ほど高い。

発生2日目の卵割中の接合子の60%が異常であり, その大部分が自然流産する。自然流産の原因は40-50%が染色体異常によるものであり, 生産児における染色体異常の頻度は0.5%程度である。

染色体の数の異常(異数性)および染色体の構造の異常により, ゲノムのコピー数の過不足が生じ, 全身の複数カ所に形態異常を生じる。染色体異常に共通した症状は, 成長障害, 精神運動発達遅滞, 心奇形などであり, 過不足のあるゲノムコピー数の領域に特徴的な表現型が加わる。ゲノムの量の過不足の程度は症状の重症度, すなわち成長障害や精神運動発達遅滞の程度や, 形態異常の臓器の数とある程度相関する。

1) 異数性の異常

配偶子形成時の細胞分裂における染色体不分離の結果, 染色体の数の異常(異数性)が生じる。正常の染色体数46に比し, 1本過剰をトリソミー(trisomy), 1本不足をモノソミー(monosomy)と称し, これらを称して異数体(aneuploidy)という。

異数性によって生じる代表的な疾患は, Down症候群(Trisomy 21)である。最も発生頻度が高く, 1/700-1,000人である。第一減数分裂時, 配偶子の不分離によることが多く, 母親由来の配偶子の異常が90%である。次いで, 18トリソミー, 13トリソミーなど1/5,000-6,000人の頻度で生じる。母体の高年齢とトリソミーの発症頻度に正の相関がある。

性染色体トリソミーにはKlinefelter症候群(XXY)やトリプルX(XXX)などがある。

常染色体モノソミーは受精後, 早期に淘汰, 流産するため, 一般には認めることはない。性染色体モノソミー(Turner症候群)は, 出生女児1/1,000-2,000人の頻度で生じる。受精卵では1/100の頻度で生じるが, 残りは自然淘汰される。自然流産の原因の10%を占める。

2) 構造異常

配偶子形成過程で, 染色体の一部に欠失・重複・挿入などが生じる。構造異常によって生じた遺伝情報の過不足により, 様々な先天異常(奇形)が生じる。欠失・重複, 逆位, 挿入・転座などがある。染色体の特定領域のゲノムコピー数に異常が生ずる。当該領域に含まれる遺伝子の発現量が増加・減少することによって, 形態形成に異常を生じ, 先天異常を発症する。

なお均衡型相互転座の場合は, 遺伝情報の過不足が生じず, 一般に表現型は正常であるが, 染色体の切断点に, 形態形成遺伝子が存在している場合, 先天異常を発症する。

染色体構造異常の原因は染色体(DNA)の切断と修復による。染色体DNAの切断は, 放射線, 紫外線, 化学物質などの外的要因や体内に生じた活性酸素やDNA修復エラーなどにより生じる。これらの切断は, ヒトゲノム中に類似した配列(反復配列), LCR(low copy repeat)などの存在が構造異常の発症に関係すると考えられている。LCRは高い相同性をもつ特異的な重複配列であり, 第一減数分裂での相同染色体の組換え時に, 非対立アレル間での相同組換え(non-allelic homologous recombination)を起こすことにより, 不均等交差が生じる。その結果, 欠失・重複の構造異常が生じる。従来, 染色体の異常の解析に, G分染法が用いられてきたが, 近年の分子遺伝学の進歩により, サブテロメアFISH, MLPA, アレイCGHなどが臨床応用可能な診断方法として普及しつつある。

c. 環境要因(5-10%)

ヒトの正常発生において, 多くの器官原基は妊娠3-8wの器官形成期に形成される(外生殖器・口蓋・脳などは9w以降)。この器官形成期には, 各臓器で細胞が活発に増殖・分化を続けており, 催奇形因子などの環境因子の影響を受け

やすいと考えられている。このため催奇形因子により、先天異常を生じる可能性が高く、形態発生異常の臨界期と称する。器官ごとに先天異常(奇形)を発生する臨界期は異なる。なお、受精後2週(着床1週)の期間中に、胎芽に影響を及ぼす何らかの障害があった場合、自然淘汰・致死に至るため、一般的には、その障害は形態異常を生じるまでには至らないとされる(all or noneの法則)。

なお、神経細胞のニューロンは8-15w、グリア細胞は胎生期後半から生後まで、髄鞘形成は妊娠9カ月から生後2-3歳と発生初期から生後まで長期間にわたって形成される。いずれかの時期に胎児の神経系の発生に影響を与える環境要因が加われば、脳組織の形成障害・精神運動発達遅滞などを生じる。

下記のごとく様々な要因がある。医学的、社会的に予防できる点が重要である。

- (1) 母体の感染症：風疹、トキソプラズマ症、ヘルペス、サイトメガロ、パルボなど。
- (2) 母体の疾病罹患：未治療の糖尿病、甲状腺疾患。
- (3) 母体の栄養状態：栄養不足(極端な偏食やダイエット)。
- (4) 母体の生活習慣・嗜好：アルコール、喫煙。
- (5) 母体の薬剤投与：抗てんかん薬、向精神薬、抗凝固薬、抗がん剤。
- (6) 化学物質：ダイオキシン、メチル水銀、ビスフェノールA。

先天異常患者の診療にあたっては、病歴を詳細に聴取し、先天異常をきたし得る環境要因の有無について確認することが重要である。この際、上記の(1)-(6)に関係する病歴があるからといって、すぐにその薬剤を原因と考えることは誤りである。先天異常発症との関連を推測する場合には、慎重な判断を行い、発症との関連が薄いと考えられる場合には、患者・家族には関連が薄いとの判断を正確に伝えることが望ましい。特に母親にいわれのない自責の念を与えないよう、慎重な配慮が望まれる。

おわりに

従来、多発奇形症候群の診断は、臨床遺伝や形態異常学に詳しい臨床医が、非特異的な臨床症状の組み合わせを分類し、各症候群の疾患概念を確立してきた経緯がある。今日のゲノム科学の発展により、臨床面からの疾患概念と分子遺伝学による疾患の分類が妥当なものであることが科学的に立証されたことは驚嘆に値する。

今後の課題は、遺伝型と表現型の関係を明らかにすること、更に、確定診断を通じて疾患の予後や合併症を予測し、遺伝カウンセリングを進め、臨床現場へ還元することである。これら形態発生に関する遺伝子の多くが幹細胞の分化・誘導に関与しており、再生医療におけるkey moleculeとなるであろう。それらの機構が明らかにされるにつれ、将来的には、先天異常をも予防可能となることが期待される。

■文 献

- 1) Wilson JG: Environmental and Birth Defects, Academic Press, New York, 1973.

第11章 小児患者に対する透析

1965年（S40年）に本邦において初めて小児末期腎不全患者に対して透析療法が導入されてから45年が経過した。この間の透析療法¹⁾や腎移植²⁾、さらに周辺治療（特にエリスロポエチン^{3,4)}や成長ホルモン⁵⁾の臨床応用）の進歩は目覚ましく、いまや小児末期腎不全患者の延命のみを考える時代は完全に過ぎ去った。現在の治療目標は、健常児と遜色なく心身ともに健やかに育てることにあり、保存期腎不全の時期から、こども達の生涯にわたる腎不全治療計画を立てることが肝要である⁶⁾。

本稿では、小児慢性腎不全診療の歩みを通覧しその現況と課題を考察した上で、小児透析療法の実際、主な合併症と対策、実施上の留意点、そして小児慢性腎不全診療の要点について解説する。

11-1 小児慢性腎不全診療の歩み

小児慢性腎不全診療の歩みの中で epoch-making な事項を年代順に表 11.1 に示した⁶⁾。

11-1-1 腹膜透析

1981年（S56年）に導入された腹膜透析（PD）は、新生児・乳児例の維持透析を可能とし、その後のデバイスの向上（特に接続システム）ともあいまって、小児末期腎不全の治療上なくてはならないものになっている。さらに、1992年（H4年）に保険適用を受けた自動腹膜透析装置を利用した automated PD（APD）によって、患児および家族の QOL は大幅に向上した¹⁾。

11-1-2 エリスロポエチン

遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rHuEPO）療法が臨床導入される以前の時期には、頻回の輸血に伴う鉄過剰症（ヘモクロマトーシス）、感染症、そして抗 HLA 抗体の産生により腎移植の実施が困難になるなど、腎性貧血は極めて深刻な問題であった。わが国では、1990年（H2年）から透析患者に、そして1994年（H6年）からは保存期慢性腎不全患者にも保険適用となったが、本療法によってもたらされた恩恵は計り知れない⁴⁾。

表 11.1 小児慢性腎不全診療の歩み

1981年（S56年）	腹膜透析（特にCAPD）
1983年（S58年）	シクロスポリン
1990年（H2年）	エリスロポエチン
1992年（H4年）	自動腹膜透析装置（APD）
1994年（H6年）	持続的血液浄化装置
1996年（H8年）	タクロリムス
1997年（H9年）	成長ホルモン

11-1-3 成長ホルモン

小児慢性腎不全患者の成長障害には、多彩な要因が関与しているが、近年の研究により、成長ホルモン（GH）の病的的重要性が明らかにされた。1980年代後半より、著明な成長障害を認める小児慢性腎不全患者に対して遺伝子組換えヒト成長ホルモン（rHuGH）が臨床応用されるようになり、その後欧米および本邦よりその有効性が確認された。1997年（H9年）には骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長も保険適用となっているが、成長障害に悩む小児慢性腎不全患者の福音となっている⁵⁾。

11-1-4 体外循環血液浄化療法

1994年（H6年）以降の血液浄化関連機器（持続的血液浄化装置、血液浄化器、バスキュレーターカテーテル）の開発とその臨床応用により、現在では体重が3kg以上あれば、技術的にはほぼ問題なく体外循環血液浄化療法が実施できるようになっている⁷⁾。

11-1-5 腎移植

1960年代に腎移植の臨床応用が始まった。わが国でも腎移植が本格的に取り組みられるようになったのは1970年代からである。1970年代には、腎移植の生着率は1年で50～60%程度で、感染症や消化管出血などの合併症による死亡が多かった。しかしながら、1983年（S58年）に登場したシクロスポリン（CsA）の臨床応用によって移植腎の生着率は飛躍的に向上し、腎移植は末期腎不全に対する医療として定着した。さらに、1996年（H8年）にはタクロリムス（FK）も臨床応用されるようになり、現在では、CsAやFKを中心にステロイドや代謝拮抗薬（特にミコフェノール酸モフェチル）を加えた多剤併用療法により、5年生着率はほぼ100%になっている²⁾。

このように、近年の新しい免疫抑制薬の開発・臨床応用と術中・術後管理の進歩により、腎移植による末期腎不全治療は、小児領域でも完全に定着した医療となり、さらにその適応は拡大されつつある（ABO血液型不適合腎移植や原発性過剰尿酸尿症に対する肝・腎複合移植など²⁾）。

11-2 わが国における小児末期腎不全診療の現況

ここでは、日本小児腎臓病学会による全国調査結果^{8,9)}を紹介しながら、わが国における小児末期腎不全診療の現況を通覧する。

11-2-1 症例数

1998年から2003年までの6年間に新規に末期腎不全に至った15歳未満の症例数は、0～4歳が126例、5～9歳が61例、10～14歳が160例、合計347例で（男女比は、200/147と男児に多い）、発生頻度は100万人あたり3例であった⁸⁾。100万人あたりの発生頻度は、米国の10例や欧州・オーストラリアの7例と比べて少ないが、その理由の一つとして、学校検尿（わが国のみで実施されているシステムである）による糸球体腎炎の早期発見と早期治療によるものと考えられている¹⁰⁾。

なお、日本透析医学会による2008年末の調査によれば、2008年に新規透析導入された患者総数37,019名のうち、15歳未満の小児例はわずか32名（0.086%）にすぎない¹¹⁾。

11-2-2 原因疾患

1998年から2005年末までの8年間にわが国で新規に発生した15歳未満の小児末期腎不全患者

表 11.2 小児 (15 歳未満) 末期腎不全患者の原因疾患
(日本小児腎臓病学会小児慢性腎不全調査小委員会報告) (文献 9) より引用)

低・異形成腎	165	間質性腎炎	3
巣状分節性糸球体硬化症	68	原発性高尿酸血症	3
先天性ネフローゼ症候群	22	増殖性糸球体腎炎	2
ネフロンろう	21	フレイザー症候群	2
不明	18	歌舞伎メーカーキップ症候群	2
逆流性腎症	15	ジューヌ症候群	2
アルポート症候群	14	BOR 症候群	2
急速進行性腎炎症候群	13	VATER 連合	2
閉塞性尿路疾患	11	染色体異常症	2
デニス・ドラッシュ症候群	10	ループス腎炎	1
多発性のう胞腎	10	膜性腎症	1
新生児期ショック	9	腎動脈血栓症	1
急性腎不全	9	薬剤性腎障害	1
溶血性尿毒症症候群	8	リポ蛋白糸球体症	1
ネフローゼ症候群	6	Ⅲ型コラーゲン糸球体症	1
びまん性メサンギウム硬化症	5	結節性硬化症	1
ウィルムス腫瘍	4	シスチン症	1
膜性増殖性糸球体腎炎	4	エプスタイン症候群	1
IgA 腎症	4	モリブデム補酵素欠損症	1
紫斑病性腎炎	4	下腿血管腫	1
ANCA 関連腎炎	4	グルタル酸血症 2 型	1
ミトコンドリア異常症	4	コッケイン症候群	1
微小変化型ネフローゼ症候群	3	バルデー・ビードル症候群	1
骨髄移植腎症	3	ブルンベリー症候群	1
			合計 469

469 例の原因疾患を、症例数の多い順に上から並べて表 11.2 に示した⁹⁾。

低・異形成腎などの先天性腎尿路奇形 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract ; CAKUT), 原発性巣状分節性糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis ; FSGS), 遺伝性疾患が多いこと, さらに, 多彩な腎外症状を認める奇形症候群や染色体異常症が少なからずみられることが小児の特徴である。

11-2-3 腎代替療法の選択

選択された腎代替療法の頻度を年齢別, 治療法別に分けて図 11.1 に示した⁸⁾。新生児・乳幼児例でも維持透析導入されており, そして 15 歳未満の小児例ではその大半 (約 85%) で PD が選択されている⁸⁾。なお, 先行的腎移植 (preemptive renal transplantation ; PRT) が約 6% の症例で行われているが, 2002 年以降増加傾向にあるとされている⁸⁾。

11-2-4 腎移植の実施状況

透析導入後の腎移植実施率は, 1 年で 10.2%, その後経年的に増加して 5 年で 48.6% と報告されている (図 11.2)⁸⁾。しかし, 欧米に比べて腎移植実施率はいまだ低いのが現状である。

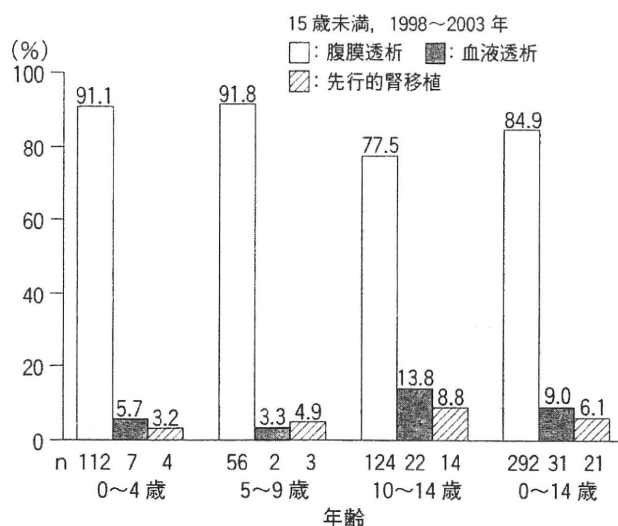


図 11.1 年齢別にみた腎代替療法の選択
(日本小児腎臓病学会調査) (文献8)より引用
なお, 3例は腎代替療法を行わずに尿毒症にて死亡.

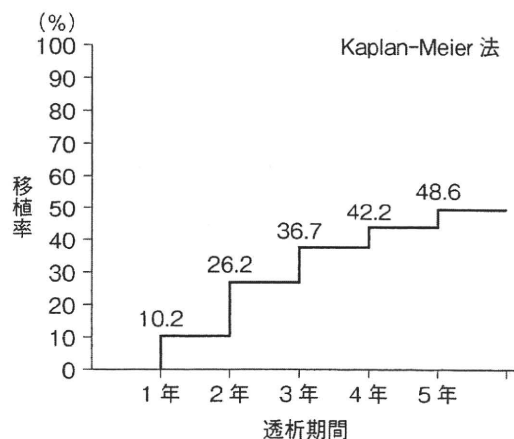


図 11.2 腎移植実施率 (日本小児腎臓病学会調査) (文献8)より引用

11-3 小児末期腎不全診療における腎移植 (特に PRT) の意義

末期腎不全患者に対する腎代替療法として, まず透析療法へ導入し, そして次に腎移植の適応についても考えてみるというのが従来からのアプローチである. 一方, 近年のアメリカでの大規模症例研究により, 透析療法を経ないで先行的に腎移植を行う PRT の治療上の意義が明らかにされつつある. すなわち, PRT は, 従来からの透析療法を経てからの腎移植 (non-PRT) に比べて, 患者の様々な生活の質の向上以外にも, 患者生存率や移植腎生着率が優れていること, 一方, 移植前の透析期間が長くなればなるほど患者生存率や移植腎生着率は悪くなることが明らかにされた. このように現在は, 末期腎不全患者に対する腎代替療法として PRT を積極的に考慮・実践すべき時代になっている.

特に小児の場合には, 身体および精神運動発達の面から腎移植が必須の治療であり, 腎移植の成功によりもたらされる恩恵は計り知れない. そのため, 小児末期腎不全診療においては, 理由のない透析導入と透析の継続は避けるべきで, PRT を積極的に考慮・実践する¹²⁾. 小児 PRT のアドバ

表 11.3 小児先行的腎移植 (PRT) のアドバンテージ

1. 腹膜透析カテーテル挿入などのアクセス手術やアクセス関連合併症の回避
2. 透析に関わる時間的拘束がない
3. 食事・水分制限がない
4. 腎不全に伴う合併症 (成長障害や心血管系障害など) の回避
5. 移植腎生着率の向上*
6. 生命予後改善の可能性

* 北米小児腎移植研究 (NAPRTCS) のデータ

表 11.4 小児先行的腎移植 (PRT) が困難な場合

1. 新生児・乳児慢性腎不全
2. 先天性・乳児ネフローゼ症候群
3. 難治性ネフローゼ症候群 (特に FSGS)
4. 腎不全進行の予測が困難な症例
5. 下部尿路に問題がある症例
6. 本人や家族の末期腎不全に対する受容拒否
7. ドナーがいない

ンテージを表 11.3 に、そして小児 PRT が困難な場合を表 11.4 に示した。

11-4 小児末期腎不全診療の現在の課題

11-4-1 新生児・乳児末期腎不全診療

新生児・乳児例でも維持透析が可能になっている。一方、生体腎移植が安全に実施できる体重は 7~8 kg 前後である¹³⁾。そのため、腎移植が可能な体格になるまでの期間中、新生児・乳児末期腎不全例をいかに上手く成長発育させるかが小児腎臓病専門医に与えられた課題である。適正な栄養摂取、十分な透析、ドライウェイトの適正な管理、感染症の予防・治療などが重要なポイントであるが困難な場合が少なくない。

11-4-2 腎移植後成長

腎移植後の成長には、移植腎機能、ステロイド、移植時年齢、思春期成長などが関与し、拒絶反応などで移植腎機能が低下すれば当然のことながら期待どおりの成長は望めない。またステロイドは、思春期には大幅な減量・中止が必要である。いくつかのステロイド中止プロトコールが試みられているが、ステロイド中止に伴う拒絶反応が問題となり、いまだ一定の結論は得られていない¹⁴⁾。

11-4-3 慢性移植腎症

腎移植の短期成績はほぼ満足すべきレベルまで達しているが、移植腎の長期生着の問題が、腎移植医療が抱える最大の医学的課題として残されている。幼児期に腎移植を受けた子ども達が病気について心配することなく成人期に達するためには、最低 15 年間、できれば 20 年間は移植腎機能が良好な状態に保たれなくてはならない。慢性移植腎症の病態解明と有効な治療法の確立が強く望まれている¹⁵⁾。

11-4-4 原因疾患（特に下部尿路障害と FSGS）

低・異形成腎症例では、膀胱尿管逆流現象、尿管異所開口、後部尿道弁などが認められる場合が多く、小児泌尿器科専門医による診断と治療（下部尿路再建術など）が必要不可欠である¹⁶⁾。

また FSGS は、腎移植後も約 30~40% の症例が再発する極めて厄介な病気である。そのため、小児腎臓病専門医がその病因・病態を解明し、画期的な治療法を開発しなければならない重要な疾患の一つである¹⁷⁾。

11-4-5 献腎移植

わが国における腎移植の最大の社会的問題は臓器提供の絶対的な不足であり、その結果、小児でも長期透析例が増加し、長期透析に伴う種々の合併症が問題となっている。2002年1月にレシピエント選択基準の改正が行われ、16歳未満の小児例では献腎移植のチャンスは広がった。今後さらに献腎移植が進み、一人でも多くの小児末期腎不全患者が、適切なタイミングで腎移植が受けられるよう、より良い臓器移植システムの確立に向けたいっそうの努力が必要とされている¹⁸⁾。

11-4-6 生命予後に関連した透析合併症

小児透析患者が抱える合併症を表 11.5 に示した。ここでは生命予後に関連する事項のみを解説

表 11.5 小児末期腎不全患者が抱える合併症

心血管系障害（溢水、高血圧、左室肥大など）
異所性石灰化（特に心血管系）
被嚢性腹膜硬化症
悪性腫瘍
重症感染症
成長障害
腎性骨異常栄養症

表 11.6 小児 PD 患者の死因（年代別の比較）

（文献 19）より引用。一部改変）

	全症例	< 1990	≥ 1990
腹膜炎	11	11	0
敗血症	11	9	2
肺炎	6	0	6
脳血管障害	11	7	4
高血圧脳症	1	1	0
心不全	12	5	7
心筋梗塞	1	1	0
肺水腫	8	4	4
ショック、突然死	6	3	3
その他、不明	22	14	8
記載なし	9	7	2
計	98	62	36

する。

1. 心血管系合併症

小児 PD 患者の死因を 1990 年前後と比較すると、腹膜炎や敗血症などの感染症による死亡は減少しているのに対し、心不全、肺水腫、脳血管障害などの心血管系合併症による死亡は相対的に増加している（表 11.6）¹⁹⁾。心血管系合併症は小児末期腎不全患者（特に 6 歳未満の乳幼児例）の生命予後を左右する重大な問題である。

2. 異所性石灰化（特に心血管系）

小児期発症若年成人透析患者において冠動脈の石灰化の頻度が高いことが明らかにされ注目されている。そのため、適正なカルシウムとリンのコントロールは小児末期腎不全患者の長期的な生命予後の点からも重要な事項である²⁰⁾。

3. PD の長期化と被嚢性腹膜硬化症（EPS）

小児 PD 研究会の調査によれば、PD 期間の長期化が進み（5 年以上 27.8%、10 年以上は 5.4%）、それに伴って小児でも EPS が問題となった²¹⁾。1999 年末の調査によると²¹⁾、頻度は 2.0%、PD 開始年齢は平均 8.0 ± 4.6 歳で、EPS 診断年齢は平均 18.0 ± 4.8 歳、そして PD 期間は全例 5 年以上で平均 PD 期間は 10.3 ± 3 年であった。小児の EPS は、腎移植が思うように進展しないわが国特有の現象と考えられるが、治療法は確立しておらず、生命予後も極めて不良なため、EPS の発症予防が重要である。

11-5 小児透析療法の実際

11-5-1 小児の透析導入基準

小児の透析導入基準に関して、成人と違うところは、末期腎不全に基づく諸症状の中に成長障害の事項が加わっている点と、腎機能障害の程度を血清クレアチニン値でなく、クレアチニンクリアランス ($15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以下) で評価する点である²²⁾。

小児の場合、PD であれば導入初期のトラブル（リークや大網による閉塞）が起きやすいこと、血液透析（HD）であれば内シヤントの発達に時間がかかることなどを考慮して、十分な時間的余裕をもって透析導入のプログラムを組む必要がある。また、透析導入の時期が近づいたら、生体腎移植が可能かどうかの判断（PRT の実施も考慮する）や、献腎移植登録を済ませるなど、総合的な治療計画を立てることが肝要である²²⁾。

11-5-2 小児で PD が選択される理由

小児においては、① バスキュラーアクセスが不要（穿刺の苦痛がない、乳幼児では内シヤントの作製は困難）、② 循環動態に対する影響が少ない、③ HD に比べて食事制限がゆるやか（適正な栄養摂取が可能、特に乳幼児例の適正な栄養摂取を考慮した場合は PD を選択せざるを得ない）、さらに、④ 在宅医療で通園や通学が容易（健全な精神発達や社会性の獲得が期待できる）などの理由から PD が選択される。また新生児・乳幼児例では選択せざるを得ない。

また自動腹膜透析装置を利用した APD によって、患者および家族の QOL は大幅に向上した（特に、幼稚園や学校でのバッグ交換が不要となった）。実際、小児 PD 患者の約 80% が APD を行