

201231142A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 飯島 一誠

平成 25(2013)年 4 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究

研究班構成員

	氏名	所属	職名
研究代表者	飯島 一誠	神戸大学大学院医学 研究科内科系講座 小児科学分野	教授
研究分担者	森貞 直哉	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 急性疾患学部門	特命助教
	中西 浩一	和歌山県立医科大学 小児科	講師
	関根 孝司	東邦大学大橋病院 小児科	教授
	塚口 裕康	関西医科大学 第2内科	講師
	貝藤 裕史	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	特命助教
	五十嵐 隆	国立成育医療研究 センター	総長
	竹村 司	近畿大学小児科小児 腎臓病学	教授
	四ノ宮 成祥	防衛医科大学校分子 生体制御学講座	教授
	小崎 健次郎	慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター	教授
	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

目 次

I. 総括研究報告	
腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究	----- 1
飯島一誠	
II. 分担研究報告	
1. 先天性腎尿路奇形の原因遺伝子に関する研究	----- 12
森貞直哉	
2. アルポート症候群の発症頻度等の全国調査	----- 15
中西浩一	
3. Epstein 症候群	----- 29
関根孝司	
4. Galloway-Mowat 症候群(腎糸球体・脳異形成)の暫定診断基準策定と 新規治療開発に関する研究	----- 32
塚口裕康	
5. Gitelman 症候群と偽性 Gitelman 症候群の臨床的差異に関する検討	----- 40
貝藤裕史	
6. 尿細管性アシドーシスの全国疫学調査	----- 48
五十嵐隆	
7. 難治性尿細管疾患(ネフロン癆)に関する研究	----- 61
竹村 司	
8. 腎性低尿酸血症の全国的実態把握	----- 65
四ノ宮成祥	
9. 腎・泌尿器系の稀少遺伝性疾患の原因遺伝子群の網羅的解析系の開発	----- 91
小崎健次郎	
10. 希少難治性腎疾患における iPS 細胞作製・病態解析	----- 96
仲里仁史	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- P-1
IV. 研究成果の刊行物・印刷	----- P-3

- I. 総括研究報告
- II. 分担研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
総括研究報告書

腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究

研究代表者 飯島一誠

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野教授

研究の要旨

希少難治性腎・泌尿器系疾患群（以下、本疾患群）は、包括的な遺伝子診断ネットワークがないために、正確な診断を受けていない患者が多数存在し、その病態は不明な点が多く、原因遺伝子不明な疾患も存在し、大半は有効な管理・治療法がない。本研究班では、本疾患群の①全国疫学調査、②新規原因遺伝子同定、③包括的な遺伝子診断ネットワークの構築、④遺伝子型—表現型関連解析の病態解析、⑤各疾患の iPS 細胞作製等を行うことで、その病態を解明し治療法開発につなげることを目的とする。

平成 24 年度は、研究班のホームページ (<http://www.med.kobe-u.ac.jp/sgridk/>) を開設し、医療機関からの遺伝性腎疾患の遺伝子解析依頼や臨床的事項に関する相談の受け付けを開始した。このホームページは日本小児腎臓病学会ホームページでも情報公開されており、同学会員への周知を行っている。実際、小児腎臓専門医のみならず腎臓内科医からも相談を受けるとともに、本研究班メンバーにより多数の遺伝子解析がなされており、本ホームページを介した遺伝性腎疾患相談及び遺伝子解析ネットワークが臨床現場で応用されている。疫学調査として、今年度は、Alport 症候群、Bartter/Gitelman 症候群、尿細管性アシドーシスの患者数調査等を実施した。Alport 症候群については、診断精度向上を目指した新たな診断基準を作成、全国 2,000 か所以上に及ぶ医療機関を対象としたアンケート調査を行い本邦における患者数（医療受療者数）を確定診断例で 897 人（95%信頼区間 740—1060 人）、疑い例を含めると 1182 人（95%信頼区間 980—1380 人）と推定した。尿細管性アシドーシスの本邦における患者数（医療受療者数）も同様に 189 人（95%信頼区間 150—230 人）と推定した。Bartter/Gitelman 症候群については、平成 24 年度末には患者数（医療受療者数）を推定する予定である。また、各研究分担者により、各疾患の遺伝子型—表現型関連に関する多くの知見が得られた。現在、次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析などの最新の手法を用いて、新たな原因遺伝子同定に取り組んでいる。さらに、これまで Galloway-Mowat 症候群、Alport 症候群及び 4p monosomy 等の複数の対象疾患から iPS 細胞を作成することに成功しており、今後、得られた iPS 細胞を用いて病態解析を行っていく予定である。

分担研究者

森貞直哉

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分

野こども急性疾患学部門特命助教

中西浩一

和歌山県立医科大学小児科講師

関根孝司

東邦大学大橋病院小児科教授

塚口裕康

関西医科大学第 2 内科講師

貝藤裕史

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特命助教
五十嵐隆
国立成育医療研究センター総長
竹村司
近畿大学小児科教授
四ノ宮成祥
防衛医科大学校分子生体制御学講座教授
小崎健次郎
慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター教授
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

A. 研究目的

希少難治性腎・泌尿器系疾患群（以下、本疾患群）は、遺伝的要因によって発症する予後不良な疾患群であり、①先天性腎尿路奇形症候群、②希少難治性糸球体疾患、③希少難治性尿細管疾患に分類され、末期腎不全に至るものが多く、成長・発達障害、難聴等の腎外症状を呈することもある。本研究班は、これまで本疾患群を研究してきた研究者を網羅し、本邦におけるこれらの疾患研究を集約する。本研究では、①各疾患の全国疫学調査、②新規原因遺伝子同定、③包括的な遺伝子診断ネットワークの構築と遺伝子型—表現型関連解析等を行い、これを基盤として、④各疾患の iPS 細胞を作製し、それを用いた病態解明により、最終的に治療薬開発につなげることを目指す。

本疾患群は、腎不全の原因として重要であるにも関わらず、その多くは一般医家の認識は低く、我が国の患者数さえ明らかになっていないものも多い。

本疾患群は、腎臓の発生や機能に関わる遺伝子変異によって生じるが、包括的な遺伝子診断ネットワークがないために、正確な診断を受けていない患者が多数存在する。さらに、本疾患群の多くは、遺伝子型と表現型の関連を含め、その病態に関して不明な点が多く、原因遺伝子が不明な疾

患も存在し、その大半は有効な管理・治療法がない。

上記の問題点を速やかに解決することは、我が国の厚生労働行政にとって喫緊の課題であり、その必要性は極めて高い。

本研究班の特徴は、個々に本疾患群の研究を進めてきた世界的研究実績を持つ研究グループを統合し、ネットワークを構築することにある。

B. 研究方法

本研究の対象疾患とその担当は以下のとおりである。

① 先天性腎尿路奇形症候群

BOR 症候群、Renal-coloboma 症候群、Townes-Brocks 症候群：森貞

② 希少難治性糸球体疾患

Alport 症候群：中西

Epstein 症候群：関根

Galloway-Mowat 症候群：塚口

Fibronectin 腎症：貝藤

③ 希少難治性尿細管疾患

尿細管性アシドーシス、Dent 病、Lowe 症候群：五十嵐

ネフロン癆：竹村

腎性低尿酸血症（尿酸トランスポーター異常症）：四ノ宮

Batter/Gitelman 症候群：貝藤

本研究は以下の 5 つの柱からなる。

① 全国疫学調査（未実施の疾患のみ）

② 新規原因遺伝子同定

③ 包括的な遺伝子診断ネットワークの構築

④ 各疾患の遺伝子型—表現型関連等の病態解析

⑤ 各疾患の iPS 細胞の作製・病態解明

<全国疫学調査>（飯島及び各研究者）

既に患者数調査等が終了している BOR 症候群、Epstein 症候群、Galloway-Mowat 症候群以外の疾

患に関しては、我が国の患者数及び発症頻度を推定するための全国アンケート調査を行った。アンケート調査及びその結果解析は、東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻疫学保健学講座：大橋靖雄教授の協力を仰いだ。

<新規原因遺伝子の同定>（各研究者）

原因遺伝子が不明な Galloway-Mowat 症候群や既知の遺伝子以外の原因遺伝子が存在すると考えられる BOR 症候群、Dent 病、腎性低尿酸血症に関しては、複数の家系を対象としたゲノムワイド連鎖解析、homozygosity mapping、CNV 解析やエクソーム解析などのあらゆる解析方法を用いて、原因遺伝子の同定を行った。

<包括的な遺伝子診断ネットワークの構築>（飯島、森貞、小崎）

原因遺伝子が不明な Galloway-Mowat 症候群以外の疾患に関しては、包括的な既知の原因遺伝子診断ネットワークを構築した。具体的には、本研究班のホームページを立ち上げ、このホームページを通じて、本研究班の対象疾患に関する情報提供、遺伝子解析依頼の受付を一括して行った。このホームページは日本小児腎臓病学会等の関連ホームページとリンクさせることで、容易に本疾患群の診療を行っている一般医家へ周知できると考えている。

全国の医療機関で本疾患群が疑われ、遺伝子解析に同意が得られた患者は、依頼元施設で匿名化を行った後ホームページを通じて事務局（神戸大学）に解析依頼を行い、その後、患者情報および検体の送付を行う。事務局から疾患担当の各施設に検体を送付し解析を行った。

<遺伝子型—表現型関連解析を含む各疾患病態解析>（各研究者）

本研究が対象とする疾患群は遺伝子型と表現型の関連は不明なものが多く、遺伝子診断ネットワークを利用して症例集積を図り、各疾患における遺伝子型—表現型関連解析を行った。

<各疾患の iPS 細胞作製>（仲里）

仲里は熊本大学発生医学研究所 幹細胞誘導分野の江良拓実教授（本研究班研究協力者）との共同研究で、すでに Galloway-Mowat 症候群の iPS 細胞を作成した実績があり、それ以外の本研究対象疾患患者から iPS 細胞を作成した。

各疾患より樹立した iPS 細胞から腎間葉前駆細胞に分化を試み、各疾患の病態解明・治療薬開発を目指す。

<倫理面への配慮>

本研究を含めた遺伝子研究計画書「腎疾患における原因遺伝子の検索」は、平成 16 年 12 月 5 日、三省合同の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠した神戸大学医学倫理委員会において承認された。また、本研究を含む研究課題「先天性腎尿路奇形の疾患遺伝子及び疾患感受性遺伝子同定研究」は、平成 21 年 1 月 22 日、神戸大学大学院医学研究科遺伝子解析研究倫理審査委員会において承認された。また、その他の疾患群に関しても、各研究施設の倫理審査委員会で承認済みである。

なお、患者数調査に関しても、実施前に実施責任者の施設にて倫理委員会での審査を受けており、「アルポート症候群の発症頻度等の全国調査」に関しては、平成 24 年 12 月 4 日に和歌山県立医科大学倫理委員会で承認された。「Bartter 症候群・Gitelman 症候群の発症頻度等の全国調査」及び「尿細管性アシドーシスの全国疫学調査」についても、それぞれ、神戸大学及び東京大学の倫理委員会で承認された。

C. 研究結果

研究班全体としての研究成果

<全国疫学調査>

本年度は、「アルポート症候群の発症頻度等の全国調査」「Bartter 症候群・Gitelman 症候群の発症頻度等の全国調査」「尿細管性アシドーシスの全国疫学調査」を行った。

全国の約 2,300 施設に対してアンケート用紙を

配布し、回収した。大規模な調査にもかかわらず、50%程度の回収率が得られた。我が国におけるアルポート症候群の患者数（受療者数）は、確定診断例で897人（95%信頼区間 740—1060人）、疑似例を含めると1182人（95%信頼区間 980—1380人）であった。また、尿細管性アシドーシスの患者数（受療者数）は、189人（95%信頼区間 150—230人）であった。

「Bartter 症候群・Gitelman 症候群の発症頻度等の全国調査」に関しては、平成25年度末には、患者数を推計する予定である。

これらの調査研究は、我が国で初めて行われるものであり、その学術的、臨床的な意義は大きい。

<包括的な遺伝子診断ネットワークの構築>

今年度は、研究班のホームページ (<http://www.med.kobe-u.ac.jp/sgridk/>) を開設し、医療機関からの遺伝性腎疾患の遺伝子解析依頼や臨床的事項に関する相談の受け付けを開始した。このホームページは日本小児腎臓病学会ホームページでも情報公開されており、同学会員への周知を行っている。実際、小児腎臓専門医のみならず腎臓内科医からも相談を受けるとともに、本研究班メンバーにより多数の遺伝子解析がなされており、本ホームページを介した遺伝性腎疾患相談及び遺伝子解析ネットワークが形成され発展しつつある。なお、本ホームページには一般の方向けのページもあり、腎臓や遺伝子に関する基礎知識や、本研究班が対象とする疾患について詳しい説明が記載されている。

研究分担者の小崎らは、既知の腎臓関連遺伝子を効率よく同定する解析系及び解析結果の表示系を確立した。また、先天性腎疾患の主要な原因である繊毛異常症を網羅的に検出する系を開発した。今後は、本研究班としても、この系を用いて、より効率的な遺伝子解析を行う予定である。

医療機関からの遺伝性腎疾患の遺伝子解析依頼や臨床的事項に関する相談ができる体制を構築したことは、臨床的、社会的に非常に大きな意義が

ある。将来は、このような体制を日本小児腎臓病学会内に設け、本事業を継続していきたいと考えている。

<遺伝子型—表現型関連解析を含む各疾患病態解析>

先天性腎尿路奇形においては、array 解析により発見された種々の欠失が原因となることが示唆された。また、Alport 症候群、Epstein 症候群、Fibronectin 腎症、ネフロン癆、尿細管性アシドーシス、Gitelman 症候群等において、遺伝子型と表現型の関連に関する解析が行われた。これらの遺伝子型と表現型の関連に関する解析は、世界的にもあまり行われておらず、学術的意義は非常に大きい。

<各疾患の iPS 細胞作製>

当初は平成25年度から本格的に行う予定であったが、平成24年度から前倒しで本研究が開始され、今年度は新たに Alport 症候群及び4p monosomy 患者からの iPS 細胞も樹立した。このような腎・泌尿器系の希少難治性疾患群からの iPS 細胞作成は、世界的にもほとんどなされておらず、極めて独創的な研究であり、学術的意義は大きい。なお、現時点では、iPS 細胞から腎間葉前駆細胞へ分化させる方法は一部の研究者より報告なされているが、普遍的な方法論は確立されていない。今後、腎発生の専門家（熊本大学：西中村教授等）に研究グループに加わっていただき、腎臓の再生医療への端緒をひらきたい。

Galloway-Mowat 症候群に関しては、研究分担者である仲里、米田ら（熊本大学小児科）により、すでに3クローンが作成されている。上記のごとく、iPS 細胞から腎間葉前駆細胞へ分化させる方法は未確立であるが、Galloway-Mowat 症候群では大脳皮質ニューロンにも異常があると考えられることから、iPS 細胞から大脳皮質ニューロンへ分化誘導し、疾患特異的な異常を検討することで、病態の本質に迫ることができると考えられる。そこで研究代表者（飯島）および分担者（塚口、仲里、米田）

が共同で、平成 24 年度再生医療の実現化プロジェクト・疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究・「疾患特異的 iPS 細胞技術を用いた神経難病研究」(代表者：慶應義塾大学医学部 生理学教室教授 岡野栄之)の中の分担研究課題「Galloway-Mowat 症候群の患者 iPS 細胞を用いた新しい診断・治療開発」を提案し採択された。

各分担研究項目の成果

1. 先天性腎尿路奇形 (森貞)

腎組織学的に Alport 症候群と類似する症例の原因が腎コロボーマ症候群の原因である *PAX2* 変異であることを示した。また、アレイ CGH 解析により、自閉症スペクトラム障害を伴う BOR 症候群の原因が、Townes-Brocks 症候群の原因遺伝子である *SALL1* を含む 16q12.1-12.2 領域の約 5Mb のヘテロ欠失であることを明らかにした。さらに、アレイ CGH 解析により、成長障害、慢性腎機能障害、尿細管性蛋白尿高値に耳瘻孔、てんかんを伴った原因不明の奇形症候群の原因が、3 番染色体短腕の約 4Mb の微細なヘテロの中間部欠失であり、慢性腎機能障害は 3 番染色体短腕中間部欠失症候群にともなう腎低形成によるものであることを明らかにした。

2. Alport 症候群 (中西)

診断精度向上を目指した新たな Alport 症候群診断基準を作製した。この新しい Alport 症候群診断基準による Alport 症候群の発症頻度等の全国調査を実施し、我が国におけるアルポート症候群の患者数(受療者数)は、確定診断例で 897 人(95%信頼区間 740—1060 人)、疑い例を含めると 1182 人(95%信頼区間 980—1380 人)であることを明らかにした。

3. Epstein 症候群 (関根、國島)

MYH9 尾部変異では難聴と腎炎の合併頻度は低いことが知られているが、比較的大きな中国人家系では 10 人の罹患者の内、7 人に腎炎/腎不全を合併することが判り、腎炎発症における E1841K 変異の一義的関連性が示唆された。また、MYH9

異常症では血小板減少による軽度の出血傾向を呈するが、大型血小板による物理的易塞栓傾向によると思われる血栓を生じる患者が存在することを明らかにした。さらに、MYH9 がコードする非筋肉性ミオシン重鎖 A (以下 MyoIIA) について、1) ヒト腎臓での発現部位の同定、2) ラットネフローゼモデル解析、3) ヒト蛋白尿患者での発現解析を行い、

1) MyoIIA 分子が糸球体上皮細胞 (podocyte) の細胞体および一次突起に分布し、二次突起に発現しないことを免疫電顕法、免疫抗体法を用いて証明した。

2) げっ歯類でのネフローゼモデルである PAH 腎症を用いて、MyoIIA の免疫性の評価を行い、PAN 投与後のラットでは、myoIIA の発現分布が変化し、さらに myoIIA をリン酸化するリン酸化 MLC が著しく限弱した。

3) ヒトで蛋白尿を呈する病態のうち、FSGS および MCD の一部で myoIIA の発現が低下することを証明した。

4. Fibronectin 腎症 (貝藤、飯島)

全国より Fibronectin 腎症の 7 家系 (弧発例も含む) を集積し、全例で FN1 変異を同定した。その変異が 5 種類に及びうち 2 つは新規変異であった。さらに新規変異のうちの 1 つは、これまでに報告されていない Integrin-binding domain の変異であった。これまで FN1 変異を持つ症例は必ず Fibronectin 腎症を発症するとされていたが、今回検索した家系では、FN1 変異を持つ健常人も存在することが明らかになった。今回同定した新規変異も含め、FN1 変異を導入した Fibronectin 変異蛋白をバキュロウイルス系を用いて発現・精製することに成功しており、現在、機能解析実験を行っている。

5. Galloway-Mowat 症候群 (塚口)

暫定診断基準 (案) を作成し、研究班のホームページで公開した。原因遺伝子を同定する目的で、次世代シーケンサー HiSeq2000 による全エクソ

ーム解析を行った。その結果、原因遺伝子の可能性がある遺伝子を同定しており、今後、その確認作業を行う予定である。平成 24 年度再生医療の実現化プロジェクト・疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究・「疾患特異的 iPS 細胞技術を用いた神経難病研究」(代表者：慶應義塾大学医学部 生理学教室教授 岡野栄之)と連携し、Galloway-Mowat 症候群から作成した iPS 細胞を大脳皮質ニューロンへ分化誘導し、疾患特異的な異常を検討する予定である。

6. Bartter/Gitelman 症候群

日本全国から依頼のあった症例に対して、独自のアルゴリズムに基づいて Bartter 症候群および Gitelman 症候群の責任遺伝子解析を行った。本年度は計 10 症例の新規解析依頼があり、うち現時点で 4 症例の解析が終了している。さらに、Gitelman 症候群が疑われるも遺伝子変異が認められなかった症例(偽性 Gitelman 症候群)について、遺伝学的に証明された Gitelman 症候群患者と比較検討を行った。その結果、偽性 Gitelman 症候群患者は BMI が有意に低く、また腎機能が有意に悪いことが明らかとなった。また、遺伝学的に Gitelman 症候群と確定診断された症例の臨床的特徴につき検討した。その結果、既報告に比して低身長患者が多く、また低マグネシウム血症や低カルシウム尿症といった、Gitelman 症候群に特徴的と考えられてきた電解質異常は必ずしも認められるわけではないことが明らかとなった。

Bartter 症候群・Gitelman 症候群の患者数調査等の疫学調査を行った。平成 25 年度末には、我が国の患者数(受療者数)を推定する予定である。

7. 尿細管性アシドーシス、Dent 病、Lowe 症候群 (五十嵐・三浦)

全国の症例を集積し、同意の得られた症例について遺伝子解析(ATP6V1B1, ATP6V0A4)と臨床像の解析を行った。遠位尿細管性アシドーシス(distal RTA)の 9 家系 11 症例において、2 家系

に ATP6V1B1 の homozygous または compound heterozygous mutation を認めた、2 家系に ATP6V0A4 の 1~数エクソンに及ぶ compound heterozygous の大きな欠失を認めた。これらは全てこれまでに報告のない新規変異であり、特にエクソン単位の大きな欠失は本疾患では初めての種類の変異であった。臨床像の解析では、いずれの遺伝子異常の家系にも若年発症の難聴を認め、高アンモニア血症を呈する例が多くみられた。また、同胞例の臨床像の解析にて、アルカリ療法が腎石灰化を防ぐ可能性が示唆された。

尿細管性アシドーシスの患者数調査等の疫学調査を行い、我が国における患者数(受療者数)は、189 人(95%信頼区間 150—230 人)であることを明らかにした。

8. ネフロン癆 (竹村)

全国から集積したネフロン癆疑い患者 21 名を対象として、原因遺伝子として比較的頻度が高いとされている *NPHP1*, *NPHP2*, *NPHP3*, *NPHP4*, *NPHP5* の遺伝子解析を行い、13 例(61.9%)で遺伝子変異を同定した。このうち 6 例(28.5%)は *NPHP1*, 3 例(14.2%)が *NPHP4*, 2 例(10.5%)が *NPHP5* であった。これまで乳児型の責任遺伝子として認識されてきた *NPHP2* 変異が、24 歳の男性の 5' -UTR の promoter 領域に認められること、*NPHP3* (A150V:exon2) と *NPHP4* (D1089G:exon23) の compound heterozygote が原因と考えられる症例の存在を明らかにした。

7. 腎性低尿酸血症(尿酸トランスポーター異常症) (四ノ宮・松尾)

腎性低尿酸血症は、尿酸トランスポーターである Urate transporter 1 (URAT1/SLC22A12) 遺伝子の異常による 1 型と、Glucose transporter 9 (GLUT9/SLC2A9) 遺伝子の異常による 2 型に分類されるが、1 型・2 型以外の病因遺伝子の存在、すなわち 3 型(現在、分類不能型とされるもの)の存在が明らかとなった。

関連学会員へのアンケート調査を行った結果、

血清尿酸値2.0 mg/dl以下の腎性低尿酸血症は179例あり、そのうち運動後急性腎不全の合併は6.1% (11例)、尿路結石の合併は6.1% (11例)であった。また、日本人の健康診断受検者5,019人における低尿酸血症の頻度調査では、血清尿酸値2.0 mg/dl以下は9例(0.18%)あり、3.0 mg/dl以下の軽度低下例は126例(2.51%)認められた。

トランスポーターABC_{G2}の尿酸排泄機能の低下により、腎臓よりむしろ腸管からの尿酸排泄機能が低下することが、高尿酸血症の主要な原因のひとつであることを発見した。これまでの高尿酸血症の概念を大きく変える発見である。

A. 考察

本研究班の5つの柱である① 全国疫学調査(未実施の疾患のみ)、② 新規原因遺伝子同定、③ 包括的な遺伝子診断ネットワークの構築、④ 各疾患の遺伝子型—表現型関連等の病態解析、⑤ 各疾患のiPS細胞の作製・病態解明について、それぞれ平成24年度の達成度を自己評価する。

① 全国疫学調査(未実施の疾患のみ)

3疾患の患者数調査等の疫学調査を完了できる見込みであり、平成24年度の目標は達成できたと考える。平成25年度にも複数の疾患の疫学調査を行いたい。

② 新規原因遺伝子同定

現時点で、新規原因遺伝子の同定はできておらず目標は達成できていないが、横浜市立大学人類遺伝学の松本直通教授らのグループと緊密な連携を保ちGalloway-Mowat症候群を中心にエクソーム解析を進めており、平成25年度は、Galloway-Mowat症候群の原因遺伝子同定に重点的に取り組みたい。

③ 包括的な遺伝子診断ネットワークの構築

神戸大学小児科を事務局として、全国の医療機関からの遺伝性腎疾患の遺伝子解析依頼や臨床的

事項に関する相談の受け付けを開始し、本研究班メンバーにより多数の遺伝子解析がなされており、遺伝性腎疾患相談及び遺伝子解析ネットワークは形成できたと考えている。平成25年度は、このネットワークをさらに充実させる予定である。

④ 各疾患の遺伝子型—表現型関連等の病態解析

各研究分担者により、各疾患の遺伝子型—表現型関連に関する知見がいくつも得られており、平成24年度の目標はほぼ達成できたと考えている。平成25年度には、これまで得られた知見から治療法開発のヒントを得たいと考えている。

⑤ 各疾患のiPS細胞の作製・病態解明

Galloway-Mowat症候群を含め3疾患からのiPS細胞の作製に成功しており、平成24年度の目標は十分達成されたと考えている。平成25年度には、岡野班等とも連携し、iPS細胞を用いて各疾患の病態解明に取り組みたい。

臨床現場等への研究成果の活用に関して、以下に列挙する。

- 1) 遺伝性腎疾患相談及び遺伝子解析ネットワークを形成できたが、これは臨床現場で直接活用される研究成果である。
- 2) 診断精度向上を目指した新たなAlport症候群診断基準やGalloway-Mowat症候群の暫定診断基準を作成したが、これも臨床現場で直接活用される研究成果である。
- 3) 研究班ホームページを開設し、“研究概要”で研究班が対象とする疾患についての概要、疫学、原因、症状、合併症、治療法、問い合わせ先などを記載したが、これにより、各疾患に対する一般医家の認識が向上するとともに、より正確な診断の一助になると考えられるが、これは臨床現場や行政施策に間接的に反映する研究成果であると思われる。
- 4) 同様にホームページの“一般の方へのページ”で、腎臓と遺伝子に関する基礎知識として、

各疾患の概要及び遺伝に関する説明文を掲載した。これにより、腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する一般の方々の認識の向上が期待でき、これも臨床現場や行政施策に間接的に反映する研究成果であると思われる。

E. 結論

研究班全体として、平成 24 年度の研究目的は、ほぼ達成できたと考えている。特に、遺伝性腎疾患相談及び遺伝子解析ネットワークの形成や Alport 症候群及び Galloway-Mowat 症候群の診断基準作成は、臨床現場で直接活用される研究成果であり、研究班ホームページを介し本疾患群に対する一般医家や一般の方の認識や理解が深まることは、臨床現場や行政施策に間接的に活用される研究成果である。今後、未だに原因不明な疾患の原因遺伝子同定に重点的に取り組むとともに、遺伝子型—表現型関連解析や iPS 細胞を用いた病態解析等の研究から得られた知見を新たな治療法開発につなげたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 24 年度 研究課題と関連のあるもののみ）

<論文発表>

- Ogawa A, Kitamura S, Nakayama K, Sugiyama H, Morisada N, Iijima K, Makino H. Right hypoplastic kidney. *Kidney Int.* 2012;82(9):1037.
- Iijima K, Someya T, Ito S, Nozu K, Nakanishi K, Matsuoka K, Ohashi H, Nagata M, Kamei K, Sasaki S. Focal segmental glomerulosclerosis in patients with complete deletion of one WT1 allele. *Pediatrics.* 2012;129(6):e1621-5
- Ohtsubo H, Morisada N, Kaito H, Nagatani K, Nakanishi K, Iijima K. Alport-like glomerular basement membrane changes with renal-coloboma syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(7):1189-92
- Vaisbich MH, Henriques Ldos S, Igarashi T, Sekine T, Seki G, Koch VH. The long-term use of enalapril and hydrochlorothiazide in two novel mutations patients with Dent's disease type 1. *J Bras Nefrol* 2012;34:78-81
- Shiota M, Kunishima S, Hamabata T, Nakata M, Hata D: Early diagnosis improves the quality of life in MYH9 disorder. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:314-5
- Uyeda T, Echizenya T, Eto S, Otani K, Sato T, Takahashi T, Ito E, Yonesaka S, Kunishima S: Adams-Oliver Syndrome and familial MYH9 mutation. *Pediatr Int* 2012;54: 407-9
- Hao J, Kunishima S, Guo X, Hu R, Gao W: A large family with MYH9 disorder caused by E1841K mutation, suffering from serious kidney and hearing impairment and cataracts. *Ann Hematol* 2012;91:1147-8
- Kitamura K, Kunishima S, Tahara M, Ogiwara S, Dobata N, Dobata T, Sugihara A, Nakashima T, Sasaki Y, Nagumo K, Kubota M, Kinugawa Y, Ieko M, Kumaki S: Transient hemiparesis in a 14-year-old boy with MYH9 disorders. *Int J Hematol* 2012;96:376-9
- Sekine T, Endou H: Solute Transport and Energy Production in the Kidney. In Seldin & Giebisch's *The Kidney, Physiology and Pathophysiology, Fifth Edition*, ed. Robert J. Alpern and Steven C. Hebert, pp 185-209. Academic Press, San Diego, 2012, in press
- Ichida K, Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Murakami K, Shimizu T, Yamanashi Y, Kasuga H, Nakashima H, Nakamura T, Takada Y, Kawamura Y, Inoue H, Okada C, Utsumi Y, Ikebuchi Y, Ito K, Nakamura M, Shinohara Y,

- Hosoyamada M, Sakurai Y, Shinomiya N, Hosoya T, Suzuki H. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun.* 2012;3:764.
11. Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *Am J Med Genet A.* 2012;158(3):514-8
 12. 野津寛大, 貝藤裕史, 飯島一誠, 五十嵐隆. *Clinical nephrology* 水電解質異常 遺伝性塩類喪失性尿細管機能異常症 (Salt-losing tubulopathy) の分子病態 Bartter 症候群, Gitelman 症候群における統一疾患名の提. *Annual Review 腎臓* 2012. 2012:178-186
 13. 森貞直哉, 飯島一誠. 【腎臓症候群(第2版)上-その他の腎臓疾患を含めて-】 先天性・遺伝性腎疾患 先天奇形症候群 鰓弓耳腎 (branchio-oto-renal:BOR)症候群. *日本臨床別冊* 2012;17:461-4
 14. 橋村裕也, 貝藤裕史. 【腎疾患治療マニュアル 2012-13】 遺伝性腎疾患 Alport 症候群.腎と透析 2012;72(増刊): 425-8
 15. 貝藤裕史, 飯島一誠. 【腎疾患治療マニュアル 2012-13】 尿細管疾患 尿細管機能異常症 Bartter 症候群/Gitelman 症候群. 腎と透析 2012;72(増刊): 380-383
 16. 塚口裕康. 【腎臓症候群(第2版)上-その他の腎臓疾患を含めて-】 Galloway-Mowat 症候群 (脳・腎糸球体異形成). *日本臨床別冊* 2012;17:411-9
 17. 塚口裕康. ゲノムからみた慢性腎臓病の発症分子機序解明へのアプローチ *細胞* 2012;44(5):20-6
 18. 五十嵐隆. 【腎臓症候群(第2版)上-その他の腎臓疾患を含めて-】 特発性尿細管性たんぱく尿症 (Dent 病). *日本臨床別冊* 2012;17:856-9
 19. 五十嵐隆. 遺伝性腎尿路疾患の原因遺伝子リスト 最新版、小児内科 2012;44: 324-7
 20. 三浦健一郎. 【腎臓症候群(第2版)上-その他の腎臓疾患を含めて-】 有馬症候群 (脳—眼—肝—腎症候群). *日本臨床別冊* 2012:558-60
 21. 三浦健一郎. 尿細管性蛋白. *小児内科* 2012;44:186-9
 22. 三浦健一郎. Dent 病. *腎と透析* 2012;72(増刊): 366-9
 23. 五十嵐隆. デント病、今日の小児治療指針 第15版 2012:pp587-588、医学書院、東京
 24. 五十嵐隆. Fanconi 症候群、Dent 病および他の近位尿細管疾患、カラー版内科学 2012:pp1526-1528、西村書店、東京
 25. 松尾洋孝, 四ノ宮成祥. 腎性低尿酸血症の遺伝学. *Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌* 2012. 2012; P145-54
 26. 松尾洋孝, 市田公美, 高田龍平, 中山昌喜, 四ノ宮成祥. 尿酸動態の支配要因としての尿酸トランスポーター. *細胞工学*, 2012;31:553-7
 27. 千葉俊周, 松尾洋孝, 市田公美, 四ノ宮成祥. テーマ:A.診断 8.低尿酸血症の頻度(人種差も含め), 原因, 分類を教えてください. *腎と透析*. 2012 ; P301-4.
 28. 中山昌喜, 松尾洋孝, 市田公美, 四ノ宮成祥. 【腎疾患治療マニュアル 2012-13】 尿細管疾患 尿細管機能異常症 腎性低尿酸血症. 腎と透析, 2012 ; P370-3.

<学会発表>

1. Hashimura Y, Nozu K, Kaito H, Ohtsubo H, Hashimoto F, Ishimori S, Ninchoji T, Morisada N, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Genetical and Clinical Aspects of X-Linked Alport Syndrome in Males with Positive Staining of the alpha5(IV) Chain. 45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, 2012.11.1-4, San

- Diego, USA
2. Miura K, Sekine T, Takahashi K, Takita J, Harita Y, Ishihara M, Hisano M, Igarashi T. Detection of novel interstitial large deletions in the ATP6V0A4 gene and mutations in the ATP6V1B1 gene in patients with distal renal tubular acidosis. 45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, 2012.11.1-4, San Diego, USA
 3. Tsukaguchi H. Molecular Genetics of Proteinuric Disorders. 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research., 2012.5.16-18, Seoul, Korea
 4. Goto S, Hosomichi K, Tsukaguchi H, Narita I. Exome sequencing identifies a novel EEA1 variant in Japanese familial IgA nephropathy. 45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, 2012.11.1-4, San Diego, USA)
 5. Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Shimizu T, Kasuga H, Nakashima H, Nakamura T, Takada Y, Kawamura Y, Utsumi Y, Ogata H, Nakamura M, Sakurai Y, Hosoya T, Shinomiya N, Suzuki H, Ichida K. Common dysfunctional variants of ABCG2 decrease extra-renal urate excretion and cause hyperuricemia, 2012 American Society of Human Genetics 62nd Annual Meeting, 2012.11.6-10, San Francisco, USA
 6. 貝藤裕史, 野津寛大, 飯島一誠. 尿中落下細胞の遺伝子解析と尿細管疾患の診断の実際 salt-losing tubulopathy を例に. 第 47 回日本小児腎臓病学会学術集会 (教育講演) 2012.6.29-30, 東京
 7. 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 大坪裕美, 橋本総子, 石森真吾, 橋村裕也, 野津寛大, 森貞直哉, 飯島一誠. Gitelman 症候群と偽性 Gitelman 症候群の臨床的差異に関する検討. 第 55 回日本腎臓学会学術集会 2012.6.1-3, 横浜
 8. 森貞直哉, 関根孝司, 橋本総子, 大坪裕美, 付学軍, 石森真吾, 忍頂寺毅史, 橋村裕也, 貝藤裕史, 飯島一誠. 16q12.1-q12.2 ヘテロ欠失は鰓弓耳腎 (BOR) 症候群の原因となる. 47 回日本小児腎臓病学会学術集会 2012.6.29-30, 東京
 9. 森貞直哉, 貝藤裕史, 伊藤秀一, 奥山虎之, 松永達雄, 関根孝司, 飯島一誠. 本邦における鰓弓耳腎 (BOR) 症候群の全国診療実態調査と原因遺伝子解析. 第 57 回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27, 東京
 10. 杉本圭相. シンポジウム 小児嚢胞性腎疾患の病因・病態の解明と診断・治療の進歩: ネフロン癆 (NPH) の末期腎不全への進行と腎尿細管基底膜の異常. 第 3 4 回日本小児腎不全学会学術集会 2012.9.13-14, 洲本
 11. 竹村司. ネフロン癆の末期腎不全への進行と腎尿細管基底膜の異常. 2. 第 2 9 回中国四国小児腎臓病研究会 2012.11.18, 米子
 12. 三浦健一郎, 張田豊, 高橋和浩, 滝田順子, 五十嵐隆: 常染色体劣性遠位尿細管性アシドーシスの臨床像と遺伝子変異の解析. 第 55 回日本腎臓学会学術総会 2012.6.2, 横浜
 13. 後藤眞, 成田一衛, 塚口裕康, 井ノ上逸朗, 成田一衛. 次世代シーケンサーを用いた腎臓病研究. 第 55 回 日本腎臓学会学術総会 会長主導企画シンポジウム. 2012.6.1, 横浜
 14. 仲里仁史. よくわかるシリーズ 21 遺伝性腎疾患. 第 55 回日本腎臓学会学術総会 2012.6.3, 横浜
 15. 内海由貴, 松尾洋孝, 高田龍平, 中山昌喜, 清水徹, 春日裕志, 中島宏, 中村好宏, 高田雄三, 河村優輔, 中村真希子, 櫻井裕, 細谷龍男, 四ノ宮成祥, 鈴木洋史, 市田公美: 高尿酸血症の新たな発症機序の解明: ABCG2 の機能低下による腸管からの尿酸排泄低下.

第 7 回日本トランスポーター研究会年会,
2012.6.9-10, 京都

松尾洋孝、高田龍平、中山昌喜、清水徹、
春日裕志、中島宏、中村好宏、高田雄三、
河村優輔、内海由貴、中村真希子、櫻井裕、
細谷龍男、四ノ宮成祥、鈴木洋史、市田公
美: ABCG2 遺伝子変異に基づく高尿酸血症
の病態解明と新規病型分類. 日本人類遺伝
学会第 57 回大会, 2012.10.25-27, 東京
中山昌喜、松尾洋孝、高田龍平、清水徹、
春日裕志、中島宏、中村好宏、高田雄三、
河村優輔、内海由貴、中村真希子、櫻井裕、
細谷龍男、四ノ宮成祥、鈴木洋史、市田公
美: ABCG2 機能低下による「腎外排泄低下
型」高尿酸血症. 日本薬理学会関東部会,
2012.10.20-27, 東京

<その他、専門医、一般医等医療従事者への情報
提供 (シンポジウムの開催、講演等での発表) >

1. Iijima K. Genetic approaches in pediatric nephrology. Japan-Korea Pediatric Nephrology Seminar 2012. 2012.5.12-13, Tokyo
2. 中西浩一. アルポート症候群と多発性嚢胞腎. 第 11 回弘前小児腎疾患フォーラム 2012.10.26, 弘前
3. 関根孝司. 網羅的ゲノム解析、古典的生理学、単一遺伝子疾患の統合的理解による腎疾患の病態解明. 第 96 回 慈恵医大小児医学研究会 2012. 7. 21, 東京
4. 高田龍平、市田公美、松尾洋孝、中山昌喜、村上啓造、山梨義英、春日裕志、四ノ宮成祥、鈴木洋史 ABCG2/BCRP による腸管への尿酸排泄の低下は腎外排泄低下型高尿酸血症の原因となる. 医療薬学フォーラム 2012/第 20 回 クリニカルファーマシーシンポジウム, 2012.7.14-15, 福岡

<その他、研究成果の周知のために実施した活動
(開設したホームページのアドレスや内容等) >

「腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査
研究班」のホームページを開設した
(<http://www.med.kobe-u.ac.jp/sgridk/index.html>).

このホームページは日本小児腎臓病学会ホーム
ページでも情報公開されており、同学会員への周
知を行っている。トップページ、本研究班の紹介、
研究概要、研究協力のお願ひ、一般の方へのペー
ジ等からなる。

B. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 (出願中): 発明の名称: 尿酸トラン
スポーター, 並びに, 尿酸輸送関連疾患素因及び
炎症関連疾患素因の評価方法及び評価キット, 検
査体及び薬. 特許出願中, 発明者: 松尾洋孝, 高
田龍平, 鈴木洋史, 池淵祐樹, 伊藤晃成, 市田公
美, 中村好宏, 四ノ宮成祥.

先天性腎尿路奇形の原因遺伝子に関する研究

研究分担者 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野

こども急性疾患学部門特命助教 森貞直哉

研究要旨

ヒトの先天性腎尿路奇形 (congenital anomalies of kidney and urinary tract, CAKUT) の原因遺伝子解析を行った。腎低形成の家族例において *PAX2* 変異を、嚢胞腎例において、*UMOD* および *HNF1B* 変異をそれぞれ 1 例ずつ認めた。また、小頭症と成長障害をともなう総排泄腔遺残症例に足してアレイ CGH 解析により 1q21.1 欠失を検出した。未だ原因不明の症例もあり、今後は次世代シーケンサーやアレイ CGH を用いた網羅的な遺伝子解析が必要と考えられる。

A.研究目的

先天性腎尿路奇形 (congenital anomalies of kidney and urinary tract, CAKUT) は水腎症や膀胱尿管逆流、腎無発生、腎低異形成などの腎尿路の形態異常を包括した概念で、約 500 人に 1 人の割合で見られる。CAKUT は腎発生の過程の何らかの異常により発生するが、この過程には様々な遺伝子が関与することが知られている。そのいずれの遺伝子の異常によっても CAKUT が発生しうることが予想されるが、腎尿路の発生は複雑で未だその全容は明らかになっていない。近年の医学的トピックスである再生医学分野において、腎尿路系と神経系の分野が他分野に比して特に遅れているが、このことはヒト腎発生が神経系と同様に複雑であることを示唆している。ヒト CAKUT の原因遺伝子を明らかにすることは、腎の再生に結びつく極めて重要な課題であると言える。

B.研究方法

対象症例を、①non-syndromic CAKUT (腎低異形成、嚢胞腎などのみで、腎外症状を伴わないもの) と②syndromic CAKUT (奇形症候群をともなう CAKUT) として検索を行った。症例は本研究班ホームページ (<http://www.med.kobe-u.ac.jp/sgridk/>) を通じて募り、研究計画に文書で同意を得た症例を対象に、末梢血 4ml を採取した。採取した末梢血の単核球からゲノム DNA を抽出し、標的遺伝子に対して直接シーケンシング、MLPA 解析、アレイ CGH 解析を行った。

本研究は神戸大学倫理委員会に研究課題名「先天性腎尿路奇形(CAKUT)の疾患遺伝子及び疾患感受性遺伝子」で承認を受けている。採取した検体は連結可能な状態で匿名化され、抽出したゲノムは鍵のついた部屋で保管される。研究対象者には担当者から上記研究の研究計画書ならびに説明文書を提示し、文書で同意を得たもののみを検体採取する。

C.研究結果

Non-syndromic CAKUT の代表的疾患は腎低異形成である。本疾患の原因遺伝子としては *PAX2* と *HNF1B* が比較的多いと報告されているが、これらで変異検出が可能なのは 20%未満である。当科では 7 歳時に透析導入された 20 代男性例において *PAX2* 変異 (c. 69_70 ins G, p.Val26GlyfsX27) を同定した。本症例は兄も同様の経過であり、兄からも同じ変異が同定できた。また本症例の父親は CKD stage 3 のいわゆる保存期腎不全の状態であるが、子ふたりと同じ変異を認めた。家系内で同一の変異を認めながら明らかに臨床経過が異なった理由は不明である。なお *PAX2* は腎コロボーマ症候群 (renal coloboma syndrome, RCS) の原因遺伝子でもあり、そのため本症例に眼底検査を行ったところ視神経の異常を認め、この時点で RCS と診断しえたが、*PAX2* 変異を認める腎低形成例には眼底検査が必須であることを示した。また当科で解析した嚢胞腎の 2 例において、30 代女性例からは *UMOD* 変異 (c.403 T>G, p.Cys135Gly) を、10 代男性例からは *HNF1B* 変異 (c.130 G>T, E44X) を認めた。

一方 syndromic CAKUT 症例においては、小頭症と発育障害をともなう総排泄腔遺残の女兒例に対してアレイ CGH 解析を施行したところ 1q21.1 欠失症候群 (約 1.8Mb の欠失) を検出しえた。本症候群で CAKUT が発症しうるとは報告されていたが、総排泄腔遺残の報告はこれまでになく、本症例が初めてであると考えられる。

D.考察

CAKUT の代表的疾患で、かつ慢性腎疾

患 (chronic kidney disease, CKD) の重要な原因疾患となる腎低異形成は、母体の低栄養や低出生体重などでも発症しうるが、いくつかの遺伝子が関与していることも明らかになっている。代表的なものは *PAX2* であり本年度内の研究でも変異遺伝子の同定ができたが、一方で *PAX2* および *HNF1B* の変異が同定できない腎低形成症例が 4 例あった。これらが *PAX2* 遺伝子の異常によるものではないとの断言は難しいが、腎低異形成の原因遺伝子としてはその他に *SIX1* や *BMP4*、*SALL1* などが指摘されており、今後さらに多くの遺伝子を解析する必要がある。これらの遺伝子はネフロン形成に関わると考えられているため、腎低異形成の関与遺伝子を網羅的に探索することが重要で、そのためには今後次世代シーケンサーを用いた解析を行う必要があると考えている。

一方で syndromic CAKUT に関しては、*EYA1* や *SALL1* が関与する BOR 症候群、Townes-Brocks 症候群などがある。これら単一遺伝子によるもの以外に、今回同定した 1q21.1 欠失症候群の様に染色体微細欠失症候群が CAKUT と関連していることがある。このことは腎の発生に、神経の発生と同様に、多くの遺伝子が複雑に関与していることを示唆している。今後は syndromic CAKUT 症例に対しては積極的にアレイ CGH 解析を行っていくべきであると考えている。なお今回提示した総排泄腔遺残症例において、どの遺伝子が具体的に総排泄腔遺残に関与しているかは不明であるが、欠失範囲内に存在する *CHDIL* は近年新規 CAKUT 原因遺伝子候補として報告されており、*CHDIL* の検索を進めるこ

とで新たな本邦の CAKUT 原因遺伝子の分布を明らかにしていきたい。

E. 結論

CAKUT には様々な遺伝子が関与しており、次世代シーケンサー、アレイ CGH を用いた網羅的な遺伝子解析が必要である。

F. 健康危険情報

とくになし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hashimoto F, Nishiumi S, Miyake O, Takeichi H, Chitose M, Ohtsubo H, Ishimori S, Ninchoji T, Hashimura Y, Kaito H, Morisada N, Morioka I, Fukuoka H, Yoshida M, Iijima K. Metabolomics analysis of umbilical cord blood clarifies changes in saccharides associated with delivery method. Early Hum Dev 2012 Nov 21 [Epub ahead of print]
- 2) Ogawa A, Kitamura S, Nakayama K, Sugiyama H, Morisada N, Iijima K, Makino H. Right hypoplastic kidney. Kidney Int. 2012;82:1037
- 3) Ohtsubo H, Morisada N, Kaito H, Nagatani K, Nakanishi K, Iijima K. Alport-like glomerular basement membrane changes with renal-coloboma syndrome. Pediatr Nephrol. 2012;27:1189-92.

学会発表

- 1) 森貞直哉、関根孝司、橋本総子、大坪裕美、付学軍、石森真吾、忍頂寺毅史、橋村裕也、貝藤裕史、飯島一誠. 16q12.1-q12.2 ヘテロ欠失は鰓弓耳腎 (BOR) 症候群の原

因となる. 日本小児腎臓病学会、東京、2012. 6.29

- 2) 森貞直哉、豊嶋大作、山本暢之、中川 卓、森岡一朗、池田真理子、八木麻理子、早川晶、竹島泰弘、高田 哲、飯島一誠. アレイ CGH 解析により診断しえた 3 番染色体短腕中間部欠失の 1 女児例. 第 52 回日本小児神経学会近畿地方会、大阪、2012.10.20

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

腎・泌尿器系の希少難治性疾患群に関する調査研究
（主任研究者 飯島一誠 神戸大学大学院医学研究科教授）
アルポート症候群の発症頻度等の全国調査
分担研究者 中西浩一 和歌山県立医科大学小児科講師

研究要旨

希少難治性腎・泌尿器系疾患群（以下、本疾患群）は、遺伝的要因によって発症する予後不良な疾患群であり、①先天性腎尿路奇形症候群、②希少難治性糸球体疾患、③希少難治性尿細管疾患に分類され、末期腎不全に至るものが多く、成長・発達障害、難聴等の腎外症状を呈することもある。本研究では、①各疾患の全国疫学調査、②新規原因遺伝子同定、③包括的な遺伝子診断ネットワークの構築と遺伝子型—表現型関連解析等を行い、これを基盤として、④各疾患のiPS細胞を作製し、それをを用いた病態解明により、最終的に治療薬開発につなげることを目指す。本分担研究者は②希少難治性糸球体疾患の内、アルポート症候群を担当し、既存の診断基準を改変してより精度のたかい診断基準を作製し、その診断基準により本邦初の患者数調査を実施した。

A. 研究目的

希少難治性腎・泌尿器系疾患群（以下、本疾患群）は、遺伝的要因によって発症する予後不良な疾患群であり、①先天性腎尿路奇形症候群、②希少難治性糸球体疾患、③希少難治性尿細管疾患に分類され、末期腎不全に至るものが多く、成長・発達障害、難聴等の腎外症状を呈することもある。本研究班は、これまで本疾患群を研究してきた研究者を網羅し、本邦におけるこれらの疾患研究を集約する。本研究では、①各疾患の全国疫学調査、②新規原因遺伝子同定、③包括的な遺伝子診断ネットワークの構築と遺伝子型—表現型関連解析等を行い、これを基盤として、④各疾患のiPS細胞を作製し、それをを用いた病態解明により、最終的に治療薬開発につなげることを目指す。

本分担研究者は②希少難治性糸球体疾患の内、アルポート症候群を担当した。アルポート症候群は進行性遺伝性腎炎で感音性難聴と特徴的眼病変を合併することがあり、若年末期腎不全の主因である。アルポート症候群の欧米での頻度は5000

人に1人とされているが、わが国での発症頻度は明らかになっていないのが現状である。そこで、本研究では、わが国におけるアルポート症候群の患者数を把握し発症頻度を推定することを目的として、既存の診断基準を改変してより精度のたかい診断基準を作製し、その診断基準により本邦初の患者数調査を実施した。

B. 研究方法

まず初めに既存の国際的診断基準に基づき、更に診断精度の高い診断基準を作製した。

その診断基準に基づき全国のアルポート症候群患者を対象とするアンケート調査を実施した。

全国の200床以上の病院ならびに必要と考えられる施設（以降対象施設）に勤務する小児科医、内科医に対するアンケート調査を実施した。NPO法人日本臨床研究支援ユニット（J-CRSU）よりアンケート用紙を依頼文書と共に対象となる小児科医、内科医に郵送し、FAXにて回答を得た。アンケート内容は、アルポート症候群の診療の有無、患者数とその生年月、遺伝形式、性別、主な症状、

家族歴、最終受診年月等である。得られたデータは、J-CRSU で収集された後、和歌山県立医科大学小児科にて解析した。

[研究参加による利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態]

【利益】患者はこの研究により直接の利益を受けることはできないが、小児科医や内科医のアルポート症候群に対する認識を高めることができる。また、わが国におけるアルポート症候群の発症頻度等を明らかにすることができ、本症候群の早期発見・早期治療や総合的診療体制の確立に貢献する。

【不利益】アンケート調査であり、患者に対する危険はない。なお、回答者（小児科医、内科医）には、回答時間として5～60分程度の時間的拘束が生じるものと考えられる。

[個人情報保護の方法]

全国の小児科医、内科医に対して、アルポート症候群の診療の有無、患者数とその遺伝形式、生年月、性別、主な症状、家族歴、最終受診年月等のアンケート調査を行う研究であり、それらの情報と個人との特定は、主治医以外にはできないと考えられる。また、患者の個人データが公開されることはない。

[倫理面への配慮]

本研究（調査）は、「ヘルシンキ宣言」及び「疫学研究に関する倫理指針」（平成20年12月1日一部改正）に従って実施する。

本研究は疫学研究に属し、疫学研究に関する倫理指針における既存資料のみを用いる観察研究に該当し、人体から採取された試料を用いず、研究対象者に対して危険を含むものではないため、同指針によれば研究の実施について広報すれば、患者または患者家族から個別に同意を得ることは必ずしも必要ではない。また、全国の小児科医、内科医へのアンケート調査であり、患者または患者家族から個別に同意を得ることは現実的では

ないため、既に作製済みのオリジナルホームページ(http://www.cis-trans.org/kobe_ku/index.html)にて研究実施について広報を行うこととする。これにより、調査対象者となる患者又はその代諾者が調査対象者となることを拒否できる機会を設ける。

C. 結果

[アルポート症候群診断基準の作製]

診断精度の向上を目指した新しいアルポート症候群の診断基準を作製した。以下に示す。従来国際的によく用いられてきた診断基準の項目を実情と照らし合わせて選択、修正し、さらにそれらの項目に重み付けを行い、診断精度を高めた。

<アルポート症候群診断基準>

- 必須項目に加えて副項目の1項目以上を満たすもの。参考所見があればさらに診断が確実になる。
- 必須項目のみで副項目がない場合、参考項目が2つ以上あれば本症候群と診断する。
- 必須項目のみで家族が本症候群と診断されている場合は「疑い例」とする。
- 無症候性キャリアは副項目のIV型コラーゲン所見(II-1かII-2)1項目のみで診断可能である。

I 必須項目：

I-1 持続的血尿

II 副項目：

II-1 IV型コラーゲン遺伝子変異^{注1)}

II-2 IV型コラーゲン免疫組織化学的異常^{注2)}

II-3 糸球体基底膜特異的電顕所見^{注3)}

III 参考項目：

III-1 腎炎・腎不全の家族歴

III-2 両側感音性難聴

III-3 特異的眼所見^{注4)}

III-4 びまん性平滑筋腫症