

- Yoshikawa N, Iijima K. Actual outcome and problem of cyclosporine treatment in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. The Sixteenth Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, 2013.
5. Morisada N, Taniguchi-Ikeda M, Ishimori S, Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Adachi Mi, Takeshima Y, Sekine T, Iijima K. Heterozygous microdeletion of 16q covering SALL1 and RPGRIP1L could be a novel contiguous gene syndrome with renal impairment. American Society of Human Genetics, Boston, 2013
 6. Kaito H, Nozu K, Oka M, Morisada N, Ninchoji T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Natural History and Protein Expression Pattern in Autosomal Recessive Alport Syndrome Based on the Comprehensive Strategy for Genetic Analysis. American Society of Nephrology KIDNEY WEEK, Atlanta, 2013.
 7. Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Hama T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Investigation of Principal Mechanism for Renal Sodium Retention in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. American Society of Nephrology KIDNEY WEEK, Atlanta, 2013
 8. Miura K, Sekine T, Takahashi K, Takita J, Harita Y, Tajima A, Ishihara M, Hisano M, Murai M, Igarashi T. Mutational analyses of the ATP6V1B1 and ATP6V0A4 genes in patients with primary distal renal tubular acidosis. International Pediatric Nephrology Association 2013, Shanghai, China, September 1, 2013
 9. 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, San Francisco, USA, 2012.11.6-2012.11.10.
 10. Chiba T, Matsuo H, Nakayama A, Kawamura Y, Sakiyama M, Hosoyamada M, Hamajima N, Shinomiya N: Identification of a hypouricemia patient with SLC2A9 R380W, a RHUC2 mutation, Madrid, Spain, 2013.6.9-2013.6.13.
 11. Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Shimizu T, Sakiyama M, Hosoya T, Shinomiya N, Ichida K: ABCG2 dysfunction increases the risk of renal overload hyperuricemia, Madrid, Spain, 2013.6.9-2013.6.13.
 12. Ichida K, 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, Shinomiya N, Suzuki H, Hosoya T: Common dysfunctional variants of ABCG2 decrease extra-renal urate excretion and cause hyperuricemia, Up Close and Personalized, International Congress on Personalized Medicine, Paris, France, 2013.7.25-2013.7.28.
 13. Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Shimizu T, Nakashima H, Nakamura T, Takada Y, Hosoya T, Shinomiya N, Ichida K: Common dysfunctional variants of ABCG2 cause renal overload hyperuricemia, Bali, Indonesia, 2013.8.30-2013.9.1.
 14. Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakayama A, Shinomiya N: Genetic analyses of renal hypouricemia type 1 and 2 (RHUC1&2), Molecular basis of uric acid transport and gout, Prague, Czech, 2013.10.15.
 15. Nakayama A, Matsuo H, Ichida K, Takada T, Sakiyama M, Shinomiya N: Urate transporter gene ABCG2, a major causative gene for gout, Molecular basis of uric acid transport and gout, Prague, Czech, 2013.10.15.

16. Takada T, Matsuo H, Ichida K, Nakayama A, Shinomiya N, Suzuki H: Molecular functional analysis of urate transporters related to "urate transport disorders", Molecular basis of uric acid transport and gout, Prague, Czech, 2013.10.15.
17. Ichida K, Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Hosoyamada M, Shinomiya N, Hosoya T: Mechanism of hyperuricemia induced by ABCG2 dysfunction, Molecular basis of uric acid transport and gout, Prague, Czech, 2013.10.15.
18. Matsuo H, Ichida K, Takada T, Nakayama A, Nakashima H, Nakamura T, Kawamura Y, Takada Y, Yamamoto K, Shimizu S, Sakiyama M, Chiba T, Hamajima N, Sakurai Y, Shinomiya N: Common dysfunctional variants of urate exporter gene ABCG2/BCRP are a major cause of early-onset gout, The American Society of Human Genetics 63rd Annual Meeting, Boston, USA, 2013.10.22-2013.10.26.
19. Sakiyama M, Matsuo H, Chiba T, Nakayama A, Kawamura Y, Shimizu S, Hamajima N, Shinomiya N: Identification of a new hypouricemia patient with a pathogenic GLUT9/SLC2A9 mutation (R380W), The American Society of Human Genetics 63rd Annual Meeting, Boston, USA, 2013.10.22-2013.10.26.
20. Yoneda K, Era T, ~~¥~~Fusaki N, Takami Y, Nakazato H, Endo F: Establishing of exogenous factors-free iPS cells from patients with intractable diseases. The 18th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy, June 28-30, 2012 (Kuamoto, Japan)
21. 石森真吾, 松野下夏樹, 橋本総子, 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 飯島一誠. 小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者の成人期における現状と問題点、第 116 回日本小児科学会学術集会 広島 2013
22. 飯島一誠, 佐古まゆみ, 大橋靖雄. 小児期発症難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ他施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験、第 56 回日本腎臓学会学術総会 東京 2013
23. 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 松野下夏樹, 石森真吾, 吉川徳茂, 飯島一誠. 小児特発性ネフローゼ症候群におけるステロイド反応性と蛍光免疫染色所見との関連、第 56 回日本腎臓学会学術総会 東京 2013
24. 飯島一誠. 遺伝性腎疾患の最近の知見、第 48 回日本小児腎臓病学会学術集会 徳島 2013
25. 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 石森真吾, 松野下夏樹, 吉川徳茂, 飯島一誠. ステロイド感受性ネフローゼ症候群におけるシクロスポリン投与の現状と問題点、第 48 回日本小児腎臓病学会学術集会 徳島 2013
26. 野津寛大, Williams Sweeney, Emma Schwasingar, Nicholas Kampa, 飯島一誠, Ellis Avner. 常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)の間質線維化における上皮間葉系形質転換 (EMT) の関与に関する研究、第 48 回日本小児腎臓病学会学術集会 徳島 2013
27. 松野下夏樹, 貝藤裕史, 石森真吾, 忍頂寺毅史, 野津寛大, 吉川徳茂, 飯島一誠. ネフローゼ症候群を呈した X 染色体連鎖型 Alport 症候群の 2 例、第 48 回日本小児腎臓病学会学術集会 徳島 2013
28. 飯島一誠. CAKUT の分子遺伝学的アプローチ、第 22 回日本小児泌尿器科学会総会 東京 2013
29. 神吉直宙, 貝藤裕史, 松野下夏樹, 忍頂寺毅史, 大坪裕美, 野津寛大, 久松千恵子, 飯島一誠. 腹膜透析中に急性虫垂炎を発症した 3 歳女児例、第 35 回日本小児腎不全学会学術集会 福島 2013
30. 森貞直哉, 野田俊輔, 降?めぐみ, 池田真理子, 竹島泰弘, 飯島一誠. 総排泄腔遺残をともな

- った 1q21.1 欠失症候群の 1 女児例、日本人類遺伝学会第 58 回大会 仙台 2013
31. 後藤 眞, 細道 一善, 塚口裕康, 渡辺 博文, 井ノ上 逸朗, 成田 一衛 次世代シーケンサーが開く新しい腎臓基礎研究の展開: 家族内集積を示す腎疾患のエクソーム解析 第 56 回 日本腎臓学会学術総会シンポジウム (日本腎臓学会誌 55(3): 283, 2013)
 32. 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を引き起こす. 日本薬剤学会第 25 年会, 神戸, 2012.5.24-2012.5.26.
 33. 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, 京都, 2012.6.9-2012.6.10.
 34. 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, 福岡, 2012.7.14.-15.
 35. 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をもたらす. 第 6 回トランスポーター研究会九州部会, 福岡, 2012.9.1.
 36. 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, 東京, 2012.10.25-2012.10.27.
 37. 高田雄三、松尾洋孝、中山昌喜、中島宏、松村耕治、鈴木康司、浜島信之、櫻井裕、四ノ宮成祥、小林靖: 全自動 SNP タイピング装置を利用した痛風の遺伝子タイピング. 日本 DNA 多型学会第 21 回学術集会, 京都, 2012.11.7-2012.11.9.
 38. 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: 尿酸トランスポーター ABCG2/BCRP の機能低下型遺伝子変異多型は腎外排泄低下型高尿酸血症をもたらす, 第 33 回日本臨床薬理学会, 沖縄, 2012.11.29-2012.12.1.
 39. 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、中村真希子、櫻井裕、四ノ宮成祥、鈴木洋史、市田公美: 痛風病因遺伝子 ABCG2 の解析による高尿酸血症の新規病態の解明, 第 23 回日本疫学会学術総会, 大阪, 2013.1.24-2013.1.26.
 40. 中山昌喜、松尾洋孝、高田雄三、中島宏、佐藤弘樹、中村好宏、森厚嘉、内藤真理子、菱田朝陽、若井建志、清水聖子、及川雄二、丹羽和紀、櫻井裕、市田公美、浜島信之、四ノ宮成祥: 痛風病因遺伝子 ABCG2 の変異が血清尿酸値におよぼす影響, 第 23 回日本疫学会学術総会, 大阪, 2013.1.24-2013.1.26.
 41. 小縣開、松尾洋孝、中山昌喜、高田雄三、櫻井裕、四ノ宮成祥: ABCG2 の機能低下に基づく高尿酸血症の病態解明と新規病型「腎負荷型」の提唱, 第 58 回防衛衛生学会, 東京, 2013.1.31.
 42. 高田雄三、松尾洋孝、高田龍平、中山昌喜、清水徹、四ノ宮成祥、市田公美: ABCG2 遺伝子タイピングに基づく高尿酸血症における新

- 規病型分類の提唱, 第 23 回生物試料分析科学会年次学術集会, 大阪, 2013.2.10-2013.2.11.
43. 松尾洋孝、高田龍平、中山昌喜、清水徹、高田雄三、井上寛規、岡田千沙、中村真希子、細山田真、四ノ宮成祥、細谷龍男、市田公美: ABCG2 の機能低下による腎外の尿酸排泄低下: 高尿酸血症の症例解析と動物モデル解析, 第 46 回日本痛風・核酸代謝学会総会, 東京, 2013.2.14-2013.2.15.
 44. 中山昌喜、松尾洋孝、市田公美、高田龍平、岡田千沙、清水聖子、千葉俊周、崎山真幸、細谷龍男、四ノ宮成祥: 腎性低尿酸血症の実態把握調査について (第 1 報), 第 46 回日本痛風・核酸代謝学会総会, 東京, 2013.2.14-2013.2.15.
 45. 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: 尿酸の腸管排泄低下は高尿酸血症の主要な新規機序である, 第 99 回日本消化器病学会総会, 鹿児島, 2013.3.21-2013.3.23.
 46. Takada T, Ichida K, Matsuo H, Nakayama A, Murakami K, Yamanashi Y, Kasuga H, Shinomiya N, Suzuki H: Decreased ABCG2-mediated urate excretion from intestine is a common cause of hyperuricemia, 第 86 回日本薬理学会年会, 福岡, 2013.3.21-2013.3.23.
 47. 市田公美、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: 尿酸の腸管排泄低下は高尿酸血症の主要な新規機序である. 日本消化器学会第 99 回総会, 鹿児島, 2013.3.21-2013.3.23.
 48. 松尾洋孝、高田龍平、中山昌喜、清水徹、中島宏、中村好宏、高田雄三、櫻井裕、細谷龍男、四ノ宮成祥、鈴木洋史、市田公美: 腸管における尿酸排泄の低下は高尿酸血症の新規機序である, 第 90 回日本生理学会大会, 東京, 2013.3.27-2013.3.29.
 49. 市田公美、松尾洋孝、高田龍平、中山昌喜、四ノ宮成祥、鈴木洋史、細谷龍男: 高尿酸血症の主要な新規機序の発見—腎外排泄低下型高尿酸血症, 第 110 回日本内科学会総会・講演会, 東京, 2013.4.12-2013.4.14.
 50. 中山昌喜、松尾洋孝、細谷龍男、四ノ宮成祥、市田公美: 痛風・高尿酸血症の新たな発症機序の解明: 腸管における尿酸排泄低下, 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会/第 22 回国際リウマチシンポジウム, 京都, 2013.4.18-2013.4.20.
 51. Nakayama A, Matsuo H, Hosoya T, Shinomiya N, Ichida K: A common mechanism of gout/hyperuricemia with decreased urate excretion from intestine, 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会/第 22 回国際リウマチシンポジウム, 京都, 2013.4.18-2013.4.20.
 52. 松尾洋孝、四ノ宮成祥: 痛風・高尿酸血症と尿酸トランスポーター, 第 31 回日本ヒト細胞学会, 所沢, 2013.8.10-2013.8.11.
 53. 清水聖子、松尾洋孝、千葉俊周、高田雄三、河村優輔、崎山真幸、中山昌喜、永森收志、金井好克、浜島信之、市田公美、四ノ宮成祥: GLUT9/SLC2A9 遺伝子の R380W 変異を認める低尿酸血症の新規症例の同定, 第 31 回日本ヒト細胞学会, 所沢, 2013.8.10-2013.8.11.
 54. 千葉俊周、松尾洋孝、市田公美、高田龍平、中山昌喜、清水徹、中島宏、中村好宏、高田雄三、河村優輔、崎山真幸、井上寛規、岡田千沙、櫻井裕、細谷龍男、鈴木洋史、四ノ宮成祥: ABCG2 の分子機序解明による新規高尿酸血症分類の提唱, 第 31 回日本ヒト細胞学会, 所沢, 2013.8.10-2013.8.11.
 55. 崎山真幸、松尾洋孝、市田公美、高田龍平、中山昌喜、中島宏、中村好宏、河村優輔、高

田雄三、井上寛規、清水聖子、千葉俊周、浜島信之、鈴木洋史、金井好克、櫻井裕、細谷龍男、清水徹、四ノ宮成祥: 若年発症痛風の主たる要因としての ABCG2 遺伝子の機能低下型変異, 第 31 回日本ヒト細胞学会, 所沢, 2013.8.10-2013.8.11.

56. 高田雄三、松尾洋孝、崎山真幸、中山昌喜、清水聖子、千葉俊周、及川雄二、松村耕治、鈴木康司、浜島信之、小林靖、宮平靖、四ノ宮成祥: 痛風・高尿酸血症の主要病因遺伝子である ABCG2 の遺伝子検査法の検討, 第 31 回日本ヒト細胞学会, 所沢, 2013.8.10-2013.8.11.
57. 松尾洋孝、市田公美、高田龍平、中山昌喜、中島宏、中村好宏、高田雄三、山本健、清水聖子、崎山真幸、千葉俊周、浜島信之、鈴木洋史、櫻井裕、細谷龍男、清水徹、四ノ宮成祥: ABCG2 遺伝子の機能低下型変異は若年発症の痛風の主要な病因である, 日本人類遺伝学会第 58 回大会, 仙台, 2013.11.20-2013.11.23.
58. 高田雄三、松尾洋孝、中山昌喜、清水聖子、崎山真幸、千葉俊周、中島宏、松村耕治、宮平靖、櫻井裕、清水徹、四ノ宮成祥: 痛風・高尿酸血症のリスク評価のための迅速遺伝子検査, 日本 DNA 多型学会第 22 回学術集会, 仙台, 2013.11.21-2013.11.22.
59. 松尾洋孝、市田公美、高田龍平、中山昌喜、中島宏、中村好宏、河村優輔、高田雄三、及川雄二、内藤真理子、菱田朝陽、若井建志、清水聖子、崎山真幸、千葉俊周、森厚嘉、浜島信之、櫻井裕、清水徹、四ノ宮成祥: 尿酸輸送体遺伝子 ABCG2 の機能低下型変異は若年性痛風の主要な原因である, 第 24 回日本疫学会学術総会, 仙台, 2014.1.23-2014.1.25.
60. 中山昌喜、松尾洋孝、清水卓也、高田雄三、中島宏、中村好宏、清水聖子、千葉俊周、崎山真幸、高田龍平、井上勝央、川合紗世、菱田朝陽、若井建志、浜島信之、市田公美、櫻

井裕、加藤将夫、清水徹、四ノ宮成祥: 輸送体遺伝子 MCT9 のミスセンス変異は腎負荷型の痛風と関連する, 第 24 回日本疫学会学術総会, 仙台, 2014.1.23-2014.1.25.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特許 (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.

2. 実用新案登録

該当無し

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講師 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。対象を non-syndromic CAKUT, syndromic CAKUT にわけ、血液検体からゲノムを抽出し解析に使用した。解析方法は直接シーケンス法、MLPA 法、アレイ CGH 法、次世代シーケンサーを用いた。症例は 151 家系で、non-syndromic 67 家系、syndromic 84 家系であった。もっとも多く変異が同定されたのは *EYA1* で、全例 branchio-oto-renal 症候群であった。その他 *PAX2*, *HNF1B* 変異などが同定されている。アレイ CGH 解析、次世代シーケンサー解析でもそれぞれ 4 例ずつ変異が同定できている。われわれの研究では、現在のところ 36 家系の原因遺伝子が同定されており、変異同定率は 25.2% である。このうち non-syndromic CAKUT は 10 家系で変異同定率 14.9%、syndromic CAKUT では 29 家系で変異同定であった。CAKUT には多数の遺伝子が関与していると考えられるため、アレイ CGH や次世代シーケンサーによる網羅的解析は非常に有用となりうると考えられる。

A.研究目的

先天性腎尿路奇形 (congenital anomalies of the 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 は小児の腎代替療法導入の最大の原因疾患であり、その全容解明が求められている。CAKUT は腎発生に関わる様々な遺伝子の変異やエピジェネシスの異常、母体へのアルコールの曝露や感染症により発症する。このうち遺伝子の変異については、腎発生に多くの遺伝子が関与することもあり、未だ全容は明らかとなっていない。このことはヒト再生医療の分野において腎再生が遅れていることの一因と考えられる。当科

では CAKUT 原因遺伝子を解明するため、網羅的遺伝子解析研究を行っている。

B.研究方法

対象症例を、①non-syndromic CAKUT (腎低形成、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 (奇形症候群にともなう CAKUT) とに分けて検索を行った。症例は本研究班 (<http://www.med.kobe-u.ac.jp/sgridk/>) ホームページを通じて募り、神戸大学遺伝子解析研究倫理審査委員会承認を受けた研究計画に文書で同意を得た症例を対象とした。遺伝子解析に用いる検体は末梢血を使用し、単核球からゲノム DNA を抽出して、標的遺伝子に対して直接シーケンス、

MLPA 解析、アレイ CGH 解析、次世代シーケンサーによる解析を行った。

本研究は上述のように神戸大学遺伝子解析研究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ている。

C.研究結果

症例は 151 家系で、このうち腎外症状を認めない (non-syndromic) CAKUT は 67 家系、腎外症状をともなう (syndromic) CAKUT が 84 家系であった。CAKUT の種類としては腎低形成が最も多く、次いで嚢胞性腎疾患であった。各症例の CAKUT の種類および腎外症状から原因遺伝子を推定し、まず直接シーケンスおよび MLPA 法による解析を行った。原因遺伝子として最も多かったのが *EYAI* (11 家系) で、全例 BOR 症候群であった。次が *PAX2* (8 家系) で、2 家系は non-syndromic CAKUT、残り 6 家系は腎コロボーマ症候群であった。その他、*HNF1B*、*UMOD*、*SALL1*、*OFD1*、*CHD7* の変異および *TSC2-PKD1* 隣接遺伝子症候群が同定できた。原因遺伝子の同定が困難であった症例、特に syndromic CAKUT 例はアレイ CGH 解析を行い、その結果 4 例で有意な染色体微細欠失を認めた。うち 2 例は *SALL1* を含む 16q 中間部欠失であったが、腎障害の程度も臨床症状も大きく異なっていた。その他総排泄腔遺残をともなう 1q21 欠失症候群、片側腎無発生をともなう *CHARGE* 症候群を同定できた。アレイ CGH 解析でも変異が同定できなかったものに対しては次世代シーケンサー

による網羅的解析を行い、この結果 *PAX2*、*UPK3A*、*FRAS1*、*EP300* の変異例を認めた。

われわれの研究では、現在のところ 36 家系の原因遺伝子が同定されており、変異同定率は 25.2% である。このうち non-syndromic CAKUT は 10 家系で変異同定率 14.9%、syndromic CAKUT では 29 家系で変異同定率 34.5% である

D.考察

腎発生には多くの遺伝子が関係しており、そのすべてが CAKUT の発生原因となりうる。われわれの解析では *EYAI* 変異同定例が最多であった。*EYAI* は branchio-otorenal (BOR) 症候群の原因遺伝子で、BOR 症候群は syndromic CAKUT の代表的疾患で、CAKUT に難聴、耳介奇形をともなうため臨床症状から原因遺伝子の推測が比較的容易なため *EYAI* が最多となったと考えられる。*PAX2* は non-syndromic CAKUT の代表的な原因遺伝子であるが、同時に syndromic CAKUT である腎コロボーマ症候群の原因遺伝子でもあり、そのため *EYAI* に次いで多く変異例が同定できたと考えられた。

Syndromic CAKUT はいわゆる奇形症候群であり、上述の BOR 症候群や腎コロボーマ症候群などを除くと発達遅滞、発達障害をともなうものが多い。このような場合には網羅的遺伝子解析法であるアレイ CGH が有用であると言われている。われわれの検討でも 4 例の染色体微細欠失症候群をアレイ CGH 解析により同定できた。アレイ解析により腎発生に必須の遺伝子である *SALL1* を含む 16 番染色体長腕の中間部分欠失例を 2 例同定できたが、この 2 例は

ともに腎障害も発達遅滞も認めたが重症度や付帯するその他の臨床症状が異なっており、非常に興味深い結果であった。また現在このほかにも、既知の腎関連遺伝子を含まない染色体微細欠失、重複のある syndromic CAKUT 例を複数変異同定しており、これらは新規腎臓関連遺伝子を含んでいる可能性があるとして研究を進めている。

アレイ CGH でも変異ができない例は次世代シーケンサーによる網羅的解析を行っている。CAKUT に関係していると考えられる遺伝子は、疑い例も含め 80 種類以上存在すると考えられるため、網羅的な次世代シーケンサーによる解析は CAKUT の解析に置いて非常に有用であると考えられる。われわれの研究ではこれまでに 4 種類の遺伝子 (*PAX2*, *UPK3A*, *FRAS1*, *EP300*) が同定できた。*PAX2* は前述のように CAKUT の原因としてよく知られているが、一般的には腎低形成で、今回の症例は嚢胞腎症例であり *PAX2* 解析はおこなわれていなかった。*UPK3A* は片側腎低形成の兄弟例で兄弟ともに変異が検出され、*FRAS1* 変異は片側腎無発生例で同定された。いずれも非常にまれな報告しかない遺伝子変異である。*EP300* は Rubinstein-Taybi 症候群 (RTS) の一因とされる遺伝子であるが、報告例はきわめてまれである。今回臨床的に RTS とは考えられなかった 1 例で同遺伝子のフレームシフト変異を認めた。両親では変異はなく病的原因と考えられるが、過去に例がない症状であり、今後 *EP300* の機能解析を行い病態解明を進める予定である。

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は非常に有用となりうると考えられ、遺伝子の機能解析を併せて行うことでヒト CAKUT 発生メカニズムの全容を解明したい。

F. 健康危険情報

とくになし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishimori S, Kaito H, Matsunoshita N, Otsubo H, Hashimoto F, Ninchoji T, Nozu K, Morisada N, Iijima K. SLC26A3 gene analysis in patients with Bartter and Gitelman syndromes and the clinical characteristics of patients with unidentified mutations. Kobe J Med Sci. 2013 Apr 18;59(2):E36-43
2. Hashimura Y, Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Fu XI, Ohtsubo H, Hashimoto F, Oka M, Ninchoji T, Ishimori S, Morisada N, Matsunoshita N, Kamiyoshi N, Yoshikawa N, Iijima K. Milder clinical aspects of X-linked Alport syndrome in men positive for the collagen IV $\alpha 5$ chain. Kidney Int. 2013 Dec 4. doi: 10.1038/ki.2013.479. [Epub ahead of print]
3. 小児内科 クローズアップ 新しい子どもの病気 水・電解質疾患 原因が解明された既存疾患先天性腎尿路奇形の遺伝子変異, 森貞直哉、飯島一誠, 東京医学社, 2013, 1077-1078

学会発表

1. Morisada N, Taniguchi-Ikeda M, Ishimori S, Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Adachi M, Takeshima Y, Sekine T, Iijima K.
Heterozygous microdeletion of 16q covering *SALL1* and *RPGRIP1L* could be a novel contiguous gene syndrome with renal impairment.
The American Society of Human Genetics Annual Meeting 2013. 10 Boston
2. 森貞直哉、野田俊輔、降籬めぐみ、池田真理子、竹島泰弘、飯島一誠. 総排泄腔遺残をともなった 1q21.1 欠失症候群の 1 女児例、日本人類遺伝学会、2013. 11, 仙台

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（難治性疾患等克服研究事業）
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
(研究代表者 飯島一誠 神戸大学大学院医学研究科教授)

アルポート症候群に関する調査研究
研究分担者 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。更にそのデータの詳細な解析を行い、本疾患の現状を明らかにした。

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

注 1) IV 型コラーゲン遺伝子変異：COL4A3 または COL4A4 のホモ接合体またはヘテロ接合体変異、または COL4A5 遺伝子のヘミ接合体（男性）またはヘテロ接合体（女性）変異をさす。

注 2) IV 型コラーゲン免疫組織化学的異常：IV 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖は糸球体基底膜だけでなく皮膚基底膜にも存在する。抗 $\alpha 5$ 鎖抗体を用いて免疫染色をすると、正常の糸球体、皮膚基底膜は線状に連続して染色される。しかし、X連鎖型アルポート症候群の男性患者の糸球体、ボーマン嚢、皮膚基底膜は全く染色されず、女性患者の糸球体、ボーマン嚢、皮膚基底膜は一部が染色される。常染色体劣性アルポート症候群では $\alpha 3$ 、4、5 鎖が糸球体基底膜では全く染色されず、一方、ボーマン嚢と皮膚では $\alpha 5$ 鎖が染色される。注意点は、上述は典型的パターンであり非典型的パターンも存在する。また、全く正常でも本症候群は否定できない。

注 3) 糸球体基底膜の特異的電顕所見：糸球体基底膜の広範な不規則な肥厚と緻密層の網目状変化により診断可能である。良性家族性血尿においてしばしばみられる糸球体基底膜の広範な菲薄化も本症候群においてみられ、糸球体基底膜の唯一の所見の場合があり注意を要する。この場合、難聴、眼所見、腎不全の家族歴があればアルポート症候群の可能性が高い。また、IV 型コラーゲン所見があれば確定診断できる。

注 4) 特異的眼所見：前円錐水晶体（anterior lenticonus）、後嚢下白内障（posterior subcapsular cataract）、後部多形性角膜変性症（posterior polymorphous dystrophy）、斑点網膜（retinal flecks）など。

[アルポート症候群の発症頻度等の全国調査]

上述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、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、内科医に対して実施した。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。

平成 25 年 2 月 15 日現在、調査実施施設数 2295 のうち 1082 施設（47.1%）から回答を得た。患者有りの回答を得た施設数は 155 施設で、報告患者数合計は 515 例（その内確定診断例 392 例）であった。これらの数字から本邦のアルポート症候群患者数は、3 年間の受療者数として疑い例含め 1182 例（95%信頼区間 980-1380）、確定診断例 897 例（95%信頼区間 740-1060）と推計された。

更に診断基準の各項目および調査した臨床的重要項目の該当率を詳細に解析し、本疾患の現状を明らかにした（別添資料）。本疾患の中心的遺伝形式である X連鎖型について述べると、遺伝子解析されている症例が 31.2%で、IV 型コラーゲンの蛋白異常を免疫染色により確認されている症例が 65.8%であった。一方、腎生検による古典的糸球体基底膜の電子顕微鏡所見の確認は 48.7%のみの症例でなされており、分子生物学的診断項目の重症性が明らかになった。難聴や特徴的眼病変の合併率は低く、これらの項目が参考にはなるが診断にはあまり寄与していないことが判明した。

D. 考察

今回のアルポート症候群患者数調査では、国際的に認められた既存の診断基準を改良し、診断精

度の向上と診断の簡便さをめざした。具体的には、アルポート症候群を IV 型コラーゲン異常と捉え、明らかに異質の疾患を含む古典的疾患概念からの離脱を図り、より実臨床に近い形で診断作業を進める方法の促進を目指した。既存の診断項目を IV 型コラーゲン異常に応じた項目のみとし、さらに、それぞれの項目に重み付けをすることにより、より実臨床に即した診断基準とした。実際の診断精度の向上については今後の検証が必要であるが、このような診断基準はこれまで作製されておらず、今後広く普及することを目指す。

今回の調査は、対象施設数が 2000 を上回り、本邦初の大規模な患者数調査である。対象疾患の診療に携わると考えられる診療科を網羅的に調査することにより、より実数に近い推測を目指した。本調査の推計の前提は、1) 対象施設以外の患者数は 0、すなわち対象施設全てから回収率 100%で患者数が報告されれば、その合計を真の患者数と見なす、2) 調査実施施設は対象施設の中から無作為に選定、すなわち調査実施施設の平均患者数は、対象施設全体の平均患者数と同じと見なす。(特別施設層では対象施設数=調査実施施設数)、3) 回答は調査実施施設の中から無作為に回収、すなわち回答ありの施設の平均患者数は、調査実施施設の平均患者数と同じと見なす、である。実際に得られた数字については、上記の前提の検討を踏まえ今後の検討が必要である。さらに、その後国際比較や既存のデータとの比較が必要である。

これまで本邦におけるアルポート症候群の正確な患者数は把握されておらず、今回の調査は恐らく全国規模の初の調査と考えられる。調査対象の病院の制限、無回答、各施設で全数記載しているかどうかの問題などはあるものの、確実な最低数は判明した。そのデータによる受療者数の推測は、これまでのところ最も精度が高い調査の一つと考えられる。得られたデータを更に詳細に解析

することが可能であり、期待される。

E. 結論

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アルポート症候群の患者数調査を実施した。更にそのデータを詳細に解析し、本疾患の現状を明らかにした。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M; on behalf of the Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: Results of a nationwide prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* (in press)
- 2) Yoshihara D, Kugita M, Sasaki M, Horie S, Nakanishi K, Abe T, Aukema HA, Yamaguchi T, Nagao S. Telmisartan ameliorates fibrocystic liver disease in an orthologous rat model of human autosomal recessive polycystic kidney disease. *PLoS One*. 2013 Dec 6;8(12):e81480
- 3) Iijima K, Sako M, Saito M, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, for the Japanese Study Group of Kidney Disease in Children. Cyclosporine C2

- monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: A multicenter randomized phase II trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Dec 5. [Epub ahead of print]
- 4) Hashimura Y, Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Fu XJ, Ohtsubo H, Hashimoto F, Oka M, Ninchoji T, Ishimori S, Morisada N, Matsunoshita N, Kamiyoshi N, Yoshikawa N, Iijima K. Genetic and clinical aspects of X-linked Alport syndrome in men positive for collagen IV $\alpha 5$ chain. *Kidney Int*. 2013 Dec 4. [Epub ahead of print]
 - 5) Kaito H, Ishimori S, Nozu K, Shima Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Molecular Background of Urate Transporter Genes in Patients with Exercise-Induced Acute Kidney Injury. *Am J Nephrol*. 2013;38(4):316-20
 - 6) Togawa H, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Shima Y, Nakano M, Fujita N, Iijima K, Yoshikawa N. First Japanese case of Pierson syndrome with mutations in LAMB2. *Pediatr Int*. 2013 Apr;55(2):229-31
 - 7) Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, Honda M, Yoshikawa N, for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Two-year outcome of the ISKDC regimen and frequent-relapsing risk in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 May;8(5):756-62
 - 8) Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M; on behalf of The Pediatric CKD Study Group in Japan in conjunction with the Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology: Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2013 Sep;28(9):2345-55
 - 9) Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Shima Y, Togawa H, Sako M, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Endoplasmic reticulum stress with low-dose cyclosporine in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013 Jun;28(6):903-9
 - 10) Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Ito S, Kaneko T, Honda M; for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol*. 2013 May;28(5):765-71
 - 11) 中西浩一, 吉川徳茂: 浮腫・腹痛・悪心を主訴に受診した12歳男性「New専門医を目指す CASE METHOD APPROACH 腎臓疾患 改訂第2版」榎野博史編 日本医事新報社 東京 pp1-12 2013. 3. 10
 - 12) 中西浩一, 吉川徳茂 多発性嚢胞腎 14章 腎・尿管機能異常 嚢胞性疾患 多発性嚢胞腎 総編集 遠藤文夫 専門編集 山口清次, 大浦敏博, 奥山虎之 「先天代謝異常ハンドブック」 中山書店 東京 pp336-337 2013. 3. 12
 - 13) 中西浩一, 吉川徳茂: 遺伝性嚢胞性疾患. 臨床腎臓内科学 安田 隆, 平和伸仁, 小山雄太編, pp742-747, 南山堂, 東京, 2013.
 - 14) 中西浩一, 吉川徳茂: 疾患固有の管理・治療 4. 小児のCKD. 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC 11 CKD (慢性腎臓病) 慢性腎不全 改訂第2版, pp192-200, 最新医学社, 大阪, 2013.

2. 学会発表

- 1) Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Sato M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Crescentic IgA Nephropathy (C-IgAN) in Children. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov. 7–Nov. 10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:818A
- 2) Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Togawa H, Sato M, Shima Y, Miyajima M, Nozu K, Nagao S, Takahashi H, Iijima K, Yoshikawa N. Smad3 Phosphorylated at Both Linker and COOH-Terminal Regions in Cyst-Lining Epithelia in cpk Mouse, a Model of ARPKD. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov. 7–Nov. 10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:303A
- 3) Yoshikawa N, Nakanishi K, S Oba M, Sako M, Ohashi Y, Iijima K for Japanese study group of kidney disease in children (JSKDC). Increased Duration and Dose of Prednisolone (PSL) Treatment Does Not Reduce Relapses in Childhood Nephrotic Syndrome. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov. 7–Nov. 10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:3B
- 4) Kaito H, Nozu K, Oka M, Morisada N, Ninchoji T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Natural History and Protein Expression Pattern in Autosomal Recessive Alport Syndrome Based on the Comprehensive Strategy for Genetic Analysis. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov. 7–Nov. 10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:524A
- 5) Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Hama T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Investigation of Principal Mechanism for Renal Sodium Retention in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov. 7–Nov. 10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:829A
- 6) Kumagai Y, Ueda H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kurayama R, Yan K, Ashida A, Yamamoto D, Nagata M, Fujimaru R. Tri-Allelic Inheritance of NPHS1 Gene in Infantile-Onset Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov. 7–Nov. 10, 2013 in Atlanta, USA. JASN 24:608A
- 7) Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, Honda M, Yoshikawa N. Two-Year Outcome of the ISKDC Regimen and Frequent-Relapsing Risk in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, Aug. 30–Sep. 3, 2013
- 8) Shima Y, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Togawa H, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. The relationship between timing of renal biopsy and pathological variables of the Oxford classification (Ox) in childhood IgA Nephropathy. 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, Aug. 30–Sep. 3, 2013
- 9) Mukaiyama H, Nakanishi K, Hama T, Togawa H, Shima Y, Iijima K, Yoshikawa N. Mutation analysis in Japanese patients

- with congenital and infantile nephrotic syndrome. 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, Aug. 30-Sep. 3, 2013
- 9) Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Sato M, Togawa H, Shima Y, Miyajima M, Takahashi H, Nagao S, Iijima K, Yoshikawa N. Possible contribution of fibrocytes to renal fibrosis in cpk mouse, a model of ARPKD. 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, Aug. 30-Sep. 3, 2013
- 10) Sako Nakamura M, Iijima K, Saito Oba M, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: A multicenter randomized trial. 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, Aug. 30-Sep. 3, 2013
- 11) <特別講演> 中西浩一:エビデンスに基づく小児ネフローゼ症候群の治療～高用量ミゾリビン試験(JSKDC05)の背景を含めて～ 多摩小児腎セミナー 2013年3月7日 調布
- 12) <特別講演> 中西浩一: 遺伝性腎疾患のABC 第14回徳島県小児膠原病・腎疾患談話会 2013年4月10日 徳島
- 13) <特別講演> 中西浩一: 紫斑病性腎炎～基礎からUp-To-Dateまで～ 第16回福岡小児腎疾患治療研究会 2013年10月19日 福岡
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
該当無し。
 2. 実用新案登録
該当無し。
 3. その他
該当無し。

別添資料

診断基準該当率

遺伝形式			All	%	XLAS	%	ARAS	%	ADAS	%	unknown	%	no mark	%	
Total			538		263		27		18		193		37		
Female			268		130		18		9		95		16		
Male			270		133		9		9		98		21		
診断基準	I 必須項目	I-1 持続的血尿	477	88.7	251	95.4	24	88.9	14	77.8	159	82.4	29	78.4	
		II 副項目	II-1 IV型コラーゲン遺伝子変異	114	21.2	82	31.2	7	25.9	11	61.1	7	3.6	7	18.9
			II-2 IV型コラーゲン免疫組織化学的異常	278	51.7	173	65.8	17	63.0	1	5.6	75	38.9	12	32.4
		II-3 糸球体基底膜特異的電顕所見	264	49.1	128	48.7	19	70.4	8	44.4	95	49.2	14	37.8	
	III 参考項目	III-1 腎炎・腎不全の家族歴	319	59.3	176	66.9	12	44.4	17	94.4	94	48.7	20	54.1	
		III-2 両側感音性難聴	115	21.4	52	19.8	9	33.3	2	11.1	44	22.8	8	21.6	
		III-3 特異的眼所見	18	3.3	7	2.7	1	3.7	2	11.1	7	3.6	1	2.7	
		III-4 びまん性平滑筋腫症	3	0.6	3	1.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
その他の調査項目															
肉眼的血尿			183	34.0	108	41.1	14	51.9	3	16.7	48	24.9	10	27.0	
蛋白尿			367	68.2	187	71.1	22	81.5	10	55.6	128	66.3	20	54.1	
腎移植後			38	7.1	21	8.0	2	7.4	1	5.6	13	6.7	1	2.7	
PD中			11	2.0	3	1.1	1	3.7	1	5.6	6	3.1	0	0.0	
HD中			52	9.7	12	4.6	3	11.1	3	16.7	29	15.0	5	13.5	
eGFR < 60 ml/min/1.73 m ²			59	11.0	25	9.5	5	18.5	2	11.1	24	12.4	3	8.1	
年齢	平均				18.0		20.1		28.9		23.6		18.8		
年齢	SD				11.9		10.7		19.8		13.5		13.5		

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

Epstein症候群に関する調査研究

研究分担者：関根 孝司 東邦大学大橋病院小児科教授

Epstein症候群は、1) 巨大血小板性血小板減少症、2) 進行性腎機能障害、3) 難聴、を3徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。その責任遺伝子はMYH9（ミオシン重鎖IIAをコード）であり、MYH9変異部位の相違によりMay-Hegglin異常症（腎機能障害、難聴を伴わない）とEpstein症候群に分類される。過去2年間にわたる本研究、およびそれに先立ち行った全国調査から、これまで極めて稀とされてきたEpstein症候群の頻度がMYH9異常症の50～60%におよぶことが示された。さらに、1) 遺伝子変異-臨床表現型が厳格に規定されている、2) Epstein症候群重症型（R702, S96L変異など）の腎予後・聴覚予後が極めて不良であること、3) Epstein症候群の腎病理所見が巣状糸球体硬化症であること、4) アンギオテンシン受容体拮抗薬がタンパク尿減少作用を持つ可能性があること、の4点を明らかにした。すでに本疾患患者からのiPS細胞樹立に向けて研究をすすめており、Epstein症候群の診断、治療、またiPS細胞を用いた病態生理の究明と革新的創薬について端著をつけた。

A. 研究目的

Epstein症候群（巨大血小板性血小板減少症、進行性腎機能障害、難聴を3徴とする常染色体優性遺伝性疾患）について、

- 1) 責任遺伝子（MYH9）変異-臨床表現型の解析
- 2) Epstein症候群の腎病理組織解析
- 3) 治療法の検討
- 4) 本疾患患者からのiPS細胞樹立が本研究の目的である。

である。國島が連結可能匿名化の上、名古屋医療センターにおける倫理委員会の承認のもと、適切に行う。

本疾患の腎および聴力予後が不良なことについては、関根が直接、あるいは主治医を通して間接的に十分な情報を患者および患者家族と共有する。

iPS細胞研究については、指針に則り熊本大学発生研究所との共同研究にて行う。

B. 研究方法

2011年度に行った全国疫学調査を精査するとともに、新たに遺伝子解析の依頼のあったMYH9異常症疑いの患者について、遺伝子解析、腎および聴力障害の把握、治療介入の検討、を行った。また、患者腎生検標本検体の解析、実験動物を用いた病態生理解明に向けた基礎研究も平行して行う。

さらに、Epstein症候群の病態生理の究明のため、患者末梢血細胞を用いたiPS細胞樹立の準備をおこなう。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析については、研究協力者

C. 研究結果

本研究課題である「Epstein症候群の調査研究」について、2012～2013年度の2年の研究期間に以下の2つの結果を得た。

1) 新たな患者解析による疫学解析

2011年度におこなった「全国疫学調査」以降、研究協力者である國島伸治氏と共同で24家系のMYH9異常症の調査研究（患者臨床表現型検討、末梢白血球塗抹標本のMYH9抗体による免疫染色診断、遺伝子解析）をおこなった。

*MYH9*異常症は、

A) May-Hegglin異常症：腎障害を発症しないタイプ

B) Epstein症候群軽症型：中年期以降に腎障害を発症する可能性のあるタイプ

C) Epstein重症型：20歳までに末期腎不全にいたるタイプの3つに分類される。

2年間で解析をおこなった24家系のは以下のように分類された。

1) May-Hegglinタイプ：11家系

2) Epstein症候群軽症タイプ（D1424変異、E1842変異）：8家系

3) Epstein症候群重症タイプ（R702またはS96変異、特異的変異）：5家系

という結果となった。

2) については、責任遺伝子の同定（2000～2001年）とgenotype-phenotypeが明らかになる以前にはMay-Hegglin異常症と診断されていたと思われる。

本研究により、これまで極めて稀な疾患と考えられていたEpstein症候群が、May-Hegglin異常症の半数以上（54%）を占めることが明らかになった。

また、Epstein重症型については生後2ヶ月で診断された一症例以外は全て重度の腎障害（2例はすでに末期腎不全）であり、genotype-phenotype相関が厳格であることがあらためて証明された。

2) Epstein症候群の病態の解析

Epstein症候群は、これまでAlport症候群（血尿が主体で青年期以降に腎機能障害が進行する）に似た病態であるとされてきたが、分担研究者（関根）は、2010年にEpstein症候群の病態が、ネフローゼ症候群の一型のFSGSであることを報告した（Kinney Inter: 2010）。

Epstein症候群は血小板減少症が併存するため、腎生検は危険であり、これまで十分な報告がなかったが、2年間の研究期間中数例の生検が行われ、現在、その解析中である。

さらに、本研究期間内にEpstein症候群の病態を明らかにするために、特発性FSGS（*MYH9*異常がない）および、

ネフローゼ発症モデルラット（PAN腎症ラット）で、*MYH9*がコードするmyosin IIA分子の挙動を解析した。

この結果、ヒト特発性FSGSおよび、PAN腎症ともに、myosin IIA分子の糸球体podo-cyteでの発現が低下していることを見いだした。この変化はEpstein症候群患者の腎臓で認められるものと同様である。この結果は欧州腎臓学会誌（NDT）に掲載された。

D. 考察

本研究期間および、2011年の全国調査により、Epstein症候群の疫学データが揃いつつある。先天性巨大血小板性血小板減少症として知られるMay-Hegglin異常症は血液領域では有名な疾患の一つであるが、May-Hegglin異常症の半数以上の症例が、青年期あるいは中年期以降に進行性腎機能障害を呈するEpstein症候群であることが明らかにされた。またこれらの患者では「聾」にいたる進行性難聴も同様に進行する。

このように、遺伝子解析および末梢血白血球免疫染色検査により予後が明白となったEpstein症候群については、現在、ARB（アンギオテンシン受容体拮抗薬）の有用性が証明されつつあり、予後不良と診断された症例については、診断後早期からのARBの投与が腎機能障害をどの程度遅延させられるかの評価が課題となる。今後、体系的な臨床研究が望まれる。

一方、myosin IIAの分子の発現低下が、Epstein症候群、さらに、特発性FSGSの病態の中核であることも本研究で明らかになった。この結果は、難治性ネフローゼ症候群の病態解明にも結びつくものである。

E. 結論

本研究期間および2011年の全国調査により、本邦のEpstein症候群の実態が解明されつつある。今後、過去3年の研究の蓄積をもとに、診療ガイドラインを作成し、効果的な治療介入および病態の解明に向けて、先鞭をつけることができた。

F. 研究発表

講演, 静岡, 2012年3月3日

1. 論文発表

- 1) **関根孝司**: ネフローゼ症候群の関連分子とpodocyte細胞骨格—Epstein症候群から学ぶ. 日本小児科学会雑誌 117:959-969, 2013
- 2) Miura K, Kurihara H, Horita S, Chikamoto H, Hattori M, Harita Y, Tsurumi H, Kajiho Y, Sawada Y, Sasaki S, Igarashi T, Kunishima S, **Sekine T**. Podocyte expression of nonmuscle myosin heavy chain-IIA decreases in idiopathic nephrotic syndrome, especially in focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 28(12):2993-3003. 2013 (corresponding)
- 3) Kunishima S, Kitamura, Matsumoto T, **Sekine T**, Saito H. Somatic mosaicism in MYH9 disorders: the need to carefully evaluate apparently healthy parents. *British Journal of Haematology* (in press)

G. 知的所有権の出願・取得状況

- 1 特許取得
なし
- 2 実用新案登録
なし
- 3 その他
なし

2. 学会発表

- 1) **Sekine T**: MYH9, the gene responsible for hereditary progressing nephritis, also cause idiopathic FSGS ? The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, June 2, 2011
- 2) **関根孝司**: ゲノムワイド連鎖解析・単一遺伝子異常症・古典的生理学の統合による腎臓病の病態理解 MYH9(非筋性ミオシン重鎖αA)と巣状糸球体硬化症 第43近畿小児腎臓研究会, 大阪, 2011年11月5日
- 3) **関根孝司**: ゲノムワイド連鎖解析・単一遺伝子異常症・古典的生理学の統合による腎臓病の病態理解 :MYH9(非筋性ミオシン重鎖αA)と巣状糸球体硬化症 第40回秋田腎疾患研究会, 秋田, 2011年11月09日
- 4) **関根孝司**: 「ゲノムワイド連鎖解析・単一遺伝子異常症・古典的生理学の統合による腎臓病の病態理解」 第44回静岡腎セミナー 特別