

Rood, I.M., Deegens, J.K., and Wetzels, J.F. (2012). Genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis: implications for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 27, 882-890.

Salcedo, J.R. (1984). An autosomal recessive disorder with glomerular basement membrane abnormalities similar to those seen in the nail patella syndrome: report of a kindred. *Am J Med Genet* 19, 579-584.

Sato, U., Kitanaka, S., Sekine, T., Takahashi, S., Ashida, A., and Igarashi, T. (2005). Functional characterization of LMX1B mutations associated with nail-patella syndrome. *Pediatr Res* 57, 783-788.

Sweeney, E., Fryer, A., Mountford, R., Green, A., and McIntosh, I. (2003). Nail patella syndrome: a review of the phenotype aided by developmental biology. *J Med Genet* 40, 153-162.

Zuppan, C.W., Weeks, D.A., and Cutler, D. (2003). Nail-patella glomerulopathy without associated constitutional abnormalities. *Ultrastruct Pathol* 27, 357-361.

E. 結論

本研究は爪膝蓋骨症候群を含む *LMX1B* 関連疾患、遺伝性ネフローゼ症候群/家族性 FSGS、また Collagenofibrotic Glomerulopathy についての本邦で初めての実態調査である。*LMX1B* による腎症の特徴や長期的な予後を明らかにするためには本疾患が広く認知され、症例の集積を行うことが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Harita Y, Isojima T, Kitanak S, Ashida A, Hattori M. Clinical and genetic features of nail-patella-like renal disease. ISN (International Society of Nephrology) Forefronts Boston, Boston, September 11-14, 2014
2. 菅原 典子, 張田 豊, 磯島 豪, 徐 東博, 浅野 達雄, 西山 慶, 宮井 貴之, 神田 祥一郎, 石塚 喜世伸, 末廣 真美子, 久野 正貴, 近本 裕子, 秋岡 祐子, 北中 幸子, 服部 元史: Nail-patella-like renal disease が疑われる、急速に末期腎不全へ進行した巣状分節性糸球体硬化症の姉弟例 日本小児腎臓病学会 秋田 2014 年 6 月 5 日～7 日

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

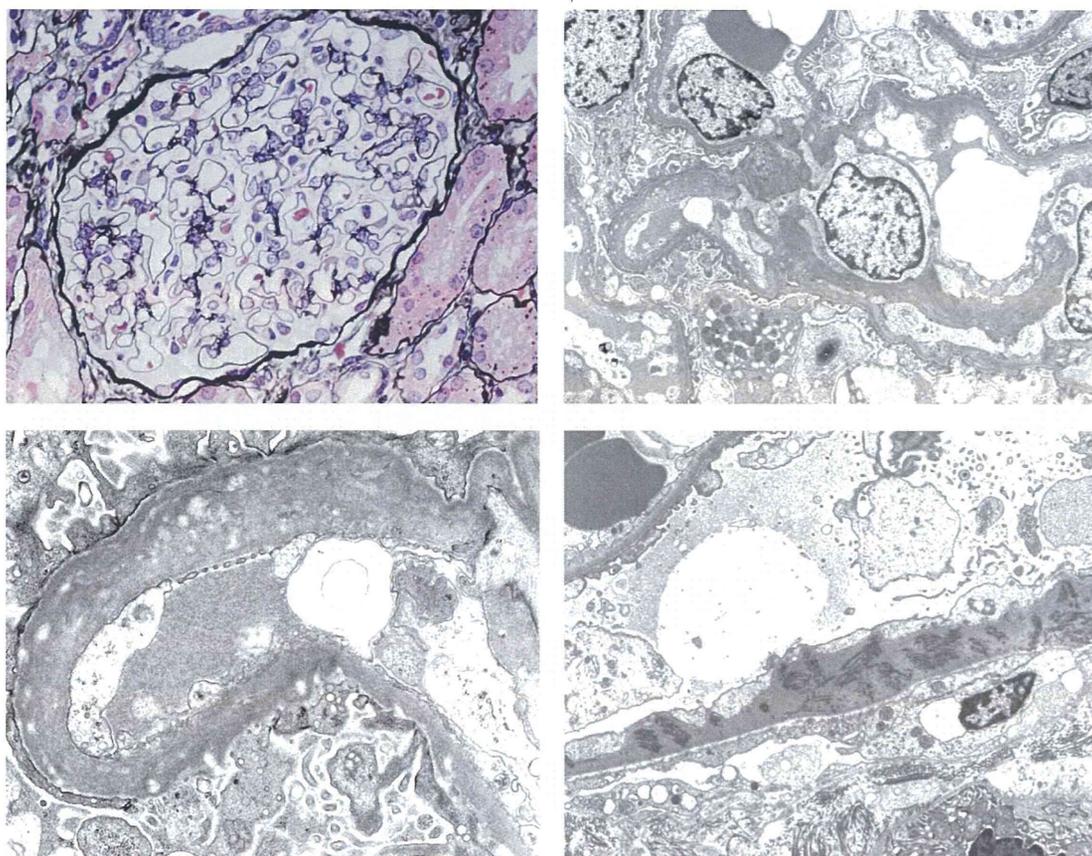
表1 遺伝性ネフローゼ症候群／家族性巣状糸球体硬化症の原因遺伝子

	遺伝子	遺伝子座	遺伝形式	OMIM	腎組織	蛋白	役割
1. 主に小児期に発症するもの	<i>NPHS1</i>	19q13.1	AR	602716	FSGS/MGC	Nephrin	スリット膜成分
	<i>NPHS2</i>	1q25-31	AR	604766	FSGS/MGC	Podocin	スリット膜成分
	<i>NPHS3</i>	10q23-24	AR	610725	DMS/FSGS	PLCε1	?
	<i>WT1</i>	11p13	AD(女性)	256370	DMS/FSGS	WT1	転写因子
	<i>CD2AP</i>	6p12.3	AR	607832	FSGS	CD2AP	スリット膜成分
	<i>PTPRO</i>	12p12	AR	600579	FSGS/MGC	GLEPP1	頂端面膜蛋白
	<i>MYO1E</i>	15q22.2	AR	601479	FSGS	Myosin1e	足突起-細胞骨格
	<i>ARHGDI1A</i>	17q25.3	AR	601925	DMS/FSGS	RhoGDI	細胞骨格
	<i>COQ2</i>	4q21-22	AR	609825	FSGS/CG	COQ2	ミトコンドリア酵素
2. 主に成人発症するもの	<i>INF2</i>	14q32.33	AD	613237	FSGS	INF2	足突起-細胞骨格
	<i>ACTN4</i>	19q13	AD	604638	FSGS	α-actinin4	足突起-細胞骨格
	<i>TRPC6</i>	11q21-22	AD	603652	FSGS	TRPC6	スリット膜成分
3. 他臓器症状を伴うもの							
眼異常	<i>LAMB2</i>	3p21	AR	609049	DMS/FSGS	Lamininβ2	基底膜成分
性分化異常、Wilms腫瘍	<i>WT1</i>	11p13	AD	194080	DMS	WT1	転写因子
性分化異常	<i>WT1</i>	11p13	AD	136680	FSGS	WT1	転写因子
爪、骨変形	<i>LMX1B</i>	9q34.1	AD	161200	FSGS	LMX1b	転写因子
骨形成不全、免疫不全	<i>SMARCAL1</i>	2q35	AR	606622	FSGS	SMARCAL1	細胞骨格
神経症状	<i>COQ2</i>	4q21-22	AR	609825	FSGS/CG	COQ2	ミトコンドリア酵素
神経症状、難聴	<i>COQ6</i>	14q24.3	AR	614647	FSGS	COQ6	ミトコンドリア酵素
神経症状	<i>PDSS2</i>	6q21	AR	610564	FSGS	DLP1	ミトコンドリア酵素
神経症状	<i>MTTL1</i>	ミトコンドリア		590050	FSGS	MTTL1	ミトコンドリア酵素
神経症状	<i>SCARB2</i>	4q21.1	AR	602257	FSGS	LIMP2	リソソーム
表皮水疱症、幽門閉鎖	<i>ITGB4</i>	17q25.1	AR	147557	FSGS	Integrinβ4	基底膜/細胞接着
表皮水疱症、難聴	<i>CD151</i>	11p15.1	AR	602243	基底膜異常	Tetraspanin	基底膜/細胞接着
早老症	<i>ZMPSTE24</i>	1p34	AR	606480	FSGS	STE24	?
血小板異常	<i>MYH9</i>	22q11.2	AD	160775	FSGS	Myosin Heavy Chain	足突起-細胞骨格
4. 疾患関連遺伝子	<i>GPC5</i>	13q31.3		602446	NS	GPC5	?
	<i>APOL1</i>	22q12.3		603743	FSGS	Apolipoprotein L-1	?
	<i>MYO1E</i>	15q22.2		601479	FSGS	Myosin1e	足突起-細胞骨格
	<i>CD2AP</i>	6p12.3		604241	FSGS	CD2AP	スリット膜成分

AR: 常染色体劣性遺伝、AD: 常染色体優性遺伝

DMS: びまん性メサンギウム硬化症、FSGS: 巣状分節性糸球体硬化症、CG: 虚脱性糸球体腎症、MGC: 微小糸球体病変

図1 Nail-Patella 症候群および Nail-Patella-Like Renal Disease に特徴的な腎組織所見



a (PAM 染色)	b(電顕所見)
c (電顕所見)	d(タンニン酸染色)

光顕所見：特異的所見はなく、初期はほぼ正常、進行すると基底膜の不規則な肥厚やメサンギウム基質の増加が見られる。時に糸球体の巣状、分節状硬化や全節性硬化が見られる。

電顕所見：基底膜の肥厚と”moth-eaten appearance”(虫食い像)が特徴的である。III型コラーゲン繊維の沈着が肥厚した糸球体基底膜中央の緻密層やメサンギウム基質内に見られる。時にこれらの膠原線維は糸球体上皮細胞側や内皮下にも存在する。これらの線維成分はリンタングステン酸染色あるいはタンニン酸染色で染色される。

図2 *LMX1B* 関連腎症の実態調査の概念図

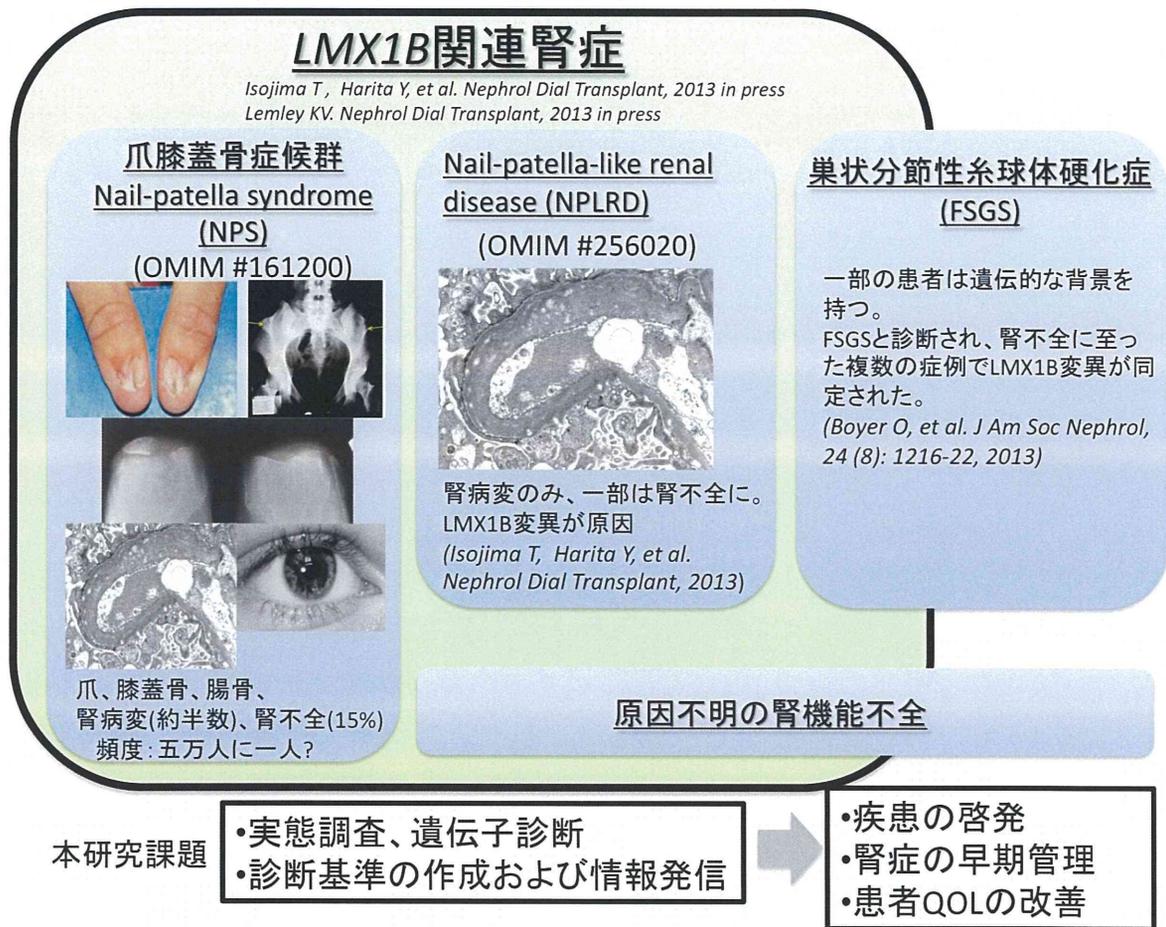


図3 二次調査後の疾患分類



表2 爪膝蓋骨症候群 17 例の臨床データ

症例	性別	家族歴	LMX1B変異	発症時 年齢	発症時 尿蛋白	発症時 潜血	発症時 診断	腎外症状の 把握	診断時 年齢	腎生検診断	特徴的 基底膜変化	治療内容	腎代替療法	最終年齢	最終 GFR区分
N1	F	無	IVS5ds+1G>A	12	5	ND	ネフローゼ	無	24	FSGS	無	無	無	25	4
N2	M	無	ND	4	5	ND	ネフローゼ	有	ND	EM: GBM肥厚	有	ステロイド、CY	維持透析	47	5
N3	M	無	ND	12	3	1	蛋白尿	有	12	ND	ND	無	無	12	1
N4	M	無	ND	8	4	5	血尿蛋白尿	有	8	EM: 虫食い像	有	無	無	8	1
N5	F	無	ND	ND	ND	ND	ND	有	9	LM:微小変化 IgA沈着, EM: 虫食い像	有	ACE-I, ARB	無	20	1
N6	F	無	ND	20	3	3	血尿蛋白尿	無	52	LM:全節性硬化 EM: 虫食い像	有	無	無	59	1
N7	M	無	pV242L	9	ND	ND	蛋白尿	無	14	LM:微小変化, EM: 虫食い像	有	ACE-I, ARB	無	23	4
N8	M	有	ND	9	3	1	蛋白尿	有	15	EM:GBMにコラーゲン線維	有	ACE-I, ARB	無	21	1
N9	M	有	pE57X	55	1	3	血尿	有	55	FGO	無	無	無	56	2
N10	M	有	ND	15	3	3	血尿蛋白尿	ND	16	LM:微小変化	無	無	無	16	1
N11	M	有	ND	3	3	ND	蛋白尿	有	5	ND	ND	ARB, クレメジン	腎移植	17	5
N12	F	有	ND	3	4	1	蛋白尿	有	3	ND	ND	無	無	15	1
N13	M	有	ND	0	1	2	血尿	有	0	ND	ND	無	無	6	1
N14	F	有	ND	2	4	1	蛋白尿	有	2	EM: GBM肥厚	有	ACE-I, ARB	無	7	1
N15	F	有	Δ246N247Q	3	2	2	血尿蛋白尿	有	10	EM:GBMにコラーゲン線維	有	ARB	無	11	1
N16	M	有	ND	3	4	4	血尿蛋白尿	有	3	LM:微小変化	無	無	無	5	1
N17	M	有	ND	1	1	4	血尿	有	4	ND	ND	無	無	7	1

LM:光学顕微鏡、EM:電子顕微鏡、ND:不明 ACE-I:アンギオテンシン変換酵素阻害薬、ARB:アンギオテンシン受容体拮抗薬
 GFR区分はCKD1:≥90, CKD2:60-89, CKD3:30-59, CKD4:15-30, CKD5:<15 それぞれmL/min/1.73m²)

表 3 LMX1B R246Q 変異症例 4 例の臨床データ

症例	性別	LMX1B変異	発症時 年齢	発症時 尿蛋白	発症時 潜血	発症時 診断	腎外症状の 把握	診断時 年齢	腎生検診断	特徴的 基底膜変化	治療	治療内容	腎代替療法	最終 年齢	最終 GFR区分
R1	F	R246Q	3	5	5	血尿蛋白尿	無	6	LM:微小変化 EM:虫食い像	有	無		無	12	1
R2	F	R246Q	1	ND	ND	血尿蛋白尿	無	ND	LM:微小変化 EM:GBMの部分的な菲薄化	無	有	ACE-I, ARB	無	17	1
R3	F	R246Q	1	4	3	血尿蛋白尿	無	ND	ND	ND	有	ARB	無	10	1
R4	F	R246Q	11	4	1	血尿蛋白尿	無	14	ND	ND	無		無	14	1

LM:光学顕微鏡、EM:電子顕微鏡、ND:不明 ACE-I:アンギオテンシン変換酵素阻害薬、ARB:アンギオテンシン受容体拮抗薬
GFR区分はCKD1:≥90, CKD2:60-89, CKD3:30-59, CKD4:15-30, CKD5:<15 それぞれmL/min/1.73m²)

表4 Nail-Patella-Like Renal Disease 症例6例の臨床データ

症例	性別	家族歴	遺伝子解析	LMX1B変異	発症時年齢	発症時尿蛋白	発症時潜血	発症時eGFR	発症時診断	爪膝蓋骨腸骨の変化	腎生検診断	治療内容	腎代替療法	経過中合併症	最終年齢	最終GFR区分
L1	F	有	有	無	3	5	3	78	蛋白尿	無	LM:FSGS, EM:一部に虫食い像	PSL, ARB, 血漿交換	維持透析、腎移植	無	13	5
L2	M	有	有	無	3	5	2	100	蛋白尿	無	LM:FSGS, EM:一部に虫食い像	ARB, CyA	維持透析	無	8	5
L3	M	無	有	無	25	5	1	ND	蛋白尿	無	LM:FSGS, EM:一部に虫食い像	ARB	無	精神運動発達遅滞、網膜色素変性	38	3
L4	F	有	有	無	4	4	1	ND	蛋白尿	無	LM:微小変化, EM:虫食い像	ACE-I, ARB	無	反回神経麻痺	18	3
L5	F	有	無	ND	10	4	3	60.78	血尿蛋白尿	無	LM:メサンギウム増殖, EM:GBMヘコラーゲン線維の沈着	ACE-I	無	無	23	3
L6	M	無	有	無	15	3	1	ND	腎機能不全	無	LM:メサンギウム増殖, 基底膜の不規則な肥厚、二重化	無	無	精神運動発達遅滞	15	3

LM:光学顕微鏡、EM:電子顕微鏡、ND:不明 ACE1:アンギオテンシン変換酵素阻害薬、ARB:アンギオテンシン受容体拮抗薬
GFR区分はCKD1:≥90, CKD2:60-89, CKD3:30-59, CKD4:15-30, CKD5:<15 それぞれmL/min/1.73m²)

図 4 NPLRD 症例 L1 の腎病理組織像

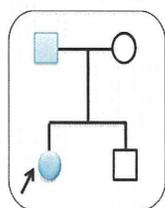
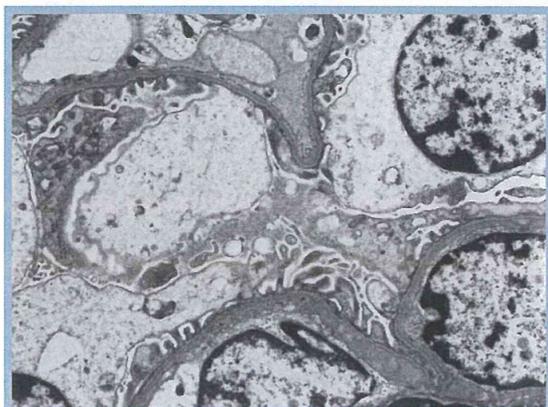
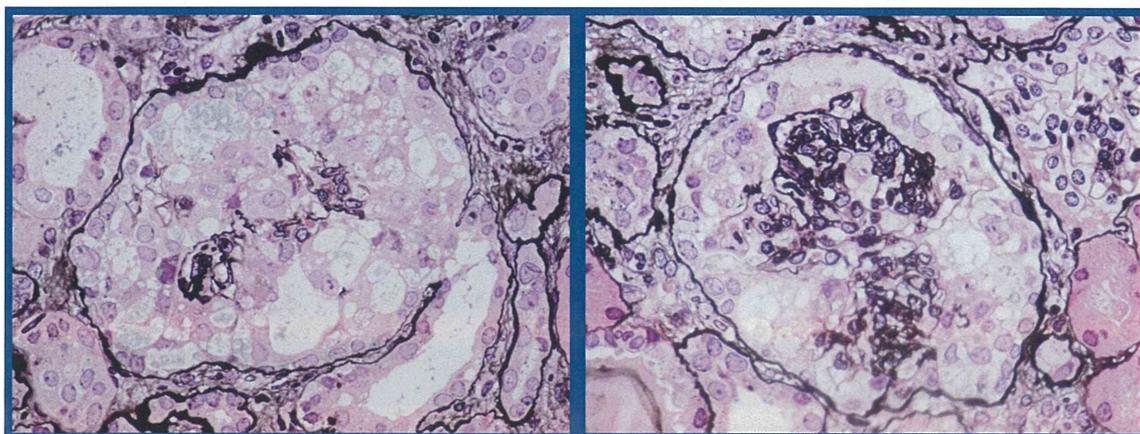


図5 NPLRD 症例 L2 の腎病理組織像

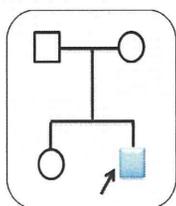
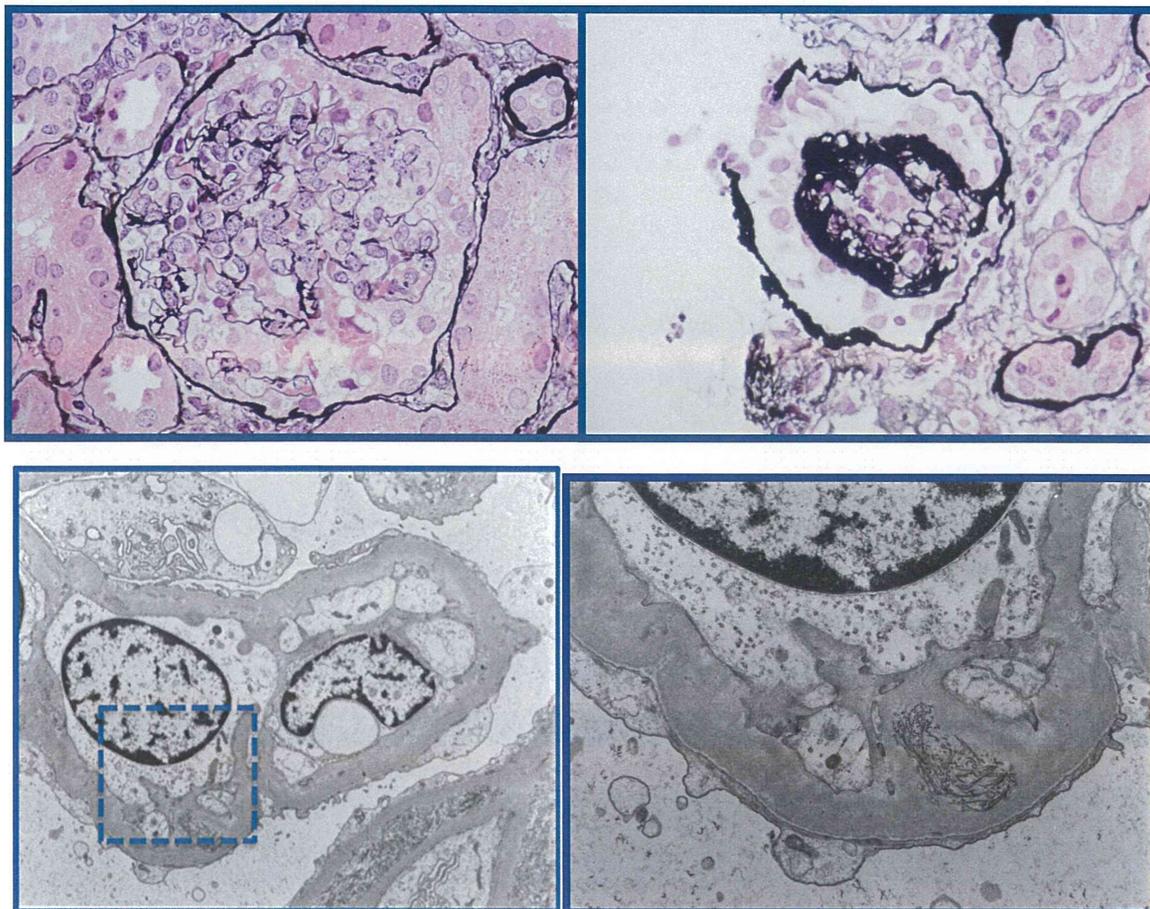


図 6 NPLRD 症例 L4 の腎病理組織像

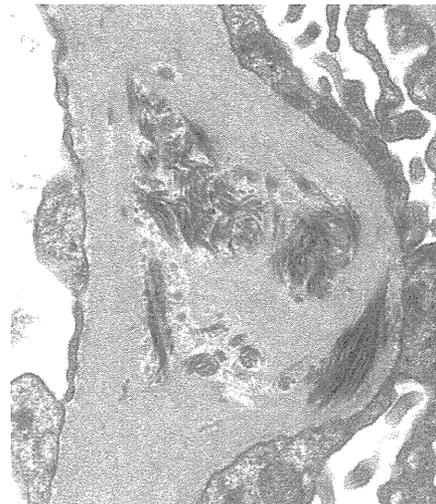
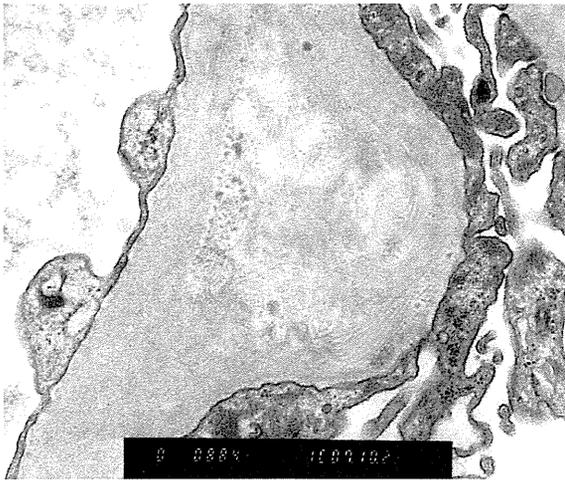
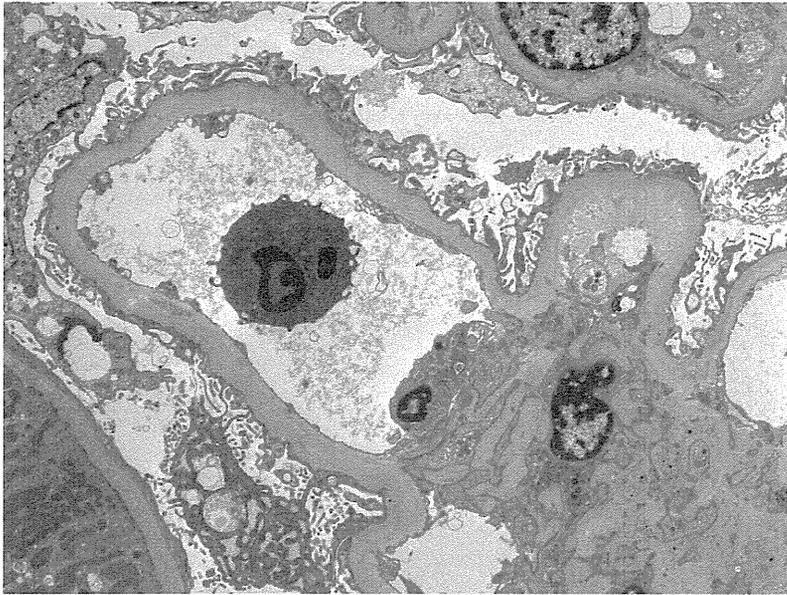


表5 遺伝性ネフローゼ症候群／家族性巣状糸球体硬化症症例 14 例の臨床データ

症例	性別	家族歴	遺伝子検査	発症時 年齢	発症時 尿蛋白	発症時 潜血	発症時 Cre	爪膝蓋骨 腸骨の変化	腎生検 の有無	腎生検診断	治療内容	腎代替療法	最終 年齢	最終 GFR区分
F1	F	無	NPHS2, WT1	6	5	3	0.21	無	有	FSGS	PSL, ACE-I	無	8	1
F2	F	無	WT1, NPHS1, NPHS2	0	5	5	0.21	無	有	GBM不規則な肥厚	PSL	維持透析	1	5
F3	F	無	無	7	3	1	ND	無	有	FSGS	無	無	30	1
F4	F	有	無	13	4	1	ND	無	有	FSGS	CyA, ACEI	無	28	2
F5	M	有	無	8	4	4	ND	無	有	MCNS	無	維持透析	22	5
F6	F	有	無	8	4	4	ND	無	有	FSGS	無	維持透析	28	5
F7	F	有	連鎖解析	0	5	2	0.3	無	有	FSGS	ARB	無	16	2
F8	M	有	無	29	ND	1	1.61	無	有	MGA	無	ND	ND	ND
F9	M	有	無	7	3	1	ND	無	有	FSGS	無	ND	ND	ND
F10	F	有	無	3	5	1	0.5	無	有	MCNS	CyA MZB	無	23	ND
F11	M	有	無	3	5	4	0.2	無	無	ND	柴苓湯	無	17	2
F12	M	有	無	4	3	1	0.4	無	無	ND	PSL	無	17	2
F13	F	有	WGS	5	2	1	0.34	無	有	MCNS	ACE-I	無	20	2
F14	M	有	WGS	3	3	1	0.31	無	有	FSGS	ACE-I, ARB	無	17	1

LM:光学顕微鏡、EM:電子顕微鏡、ND:不明 ACE-I:アンギオテンシン変換酵素阻害薬、ARB:アンギオテンシン受容体拮抗薬、CyA:シクロスポリン、MZB:ミゾリピン、PSL:プレドニゾロン
WGS:全ゲノム解析

GFR区分はCKD1:≥90, CKD2:60-89, CKD3:30-59, CKD4:15-30, CKD5:<15 それぞれmL/min/1.73m²)

表6 Collagenofibrotic Glomerulopathy 症例8例の臨床データ

症例	性別	遺伝子解析	発症時年齢	発症時尿蛋白	発症時潜血	発症時Cre	発症時診断	爪膝蓋骨腸骨の変化	腎生検診断	治療内容	腎代替療法	経過中合併症	最終年齢	最終GFR区分
C1	F	無	9	ND	ND	ND	蛋白尿	無	CG	ACE-I, ARB	無	自閉症、選択性場面緘黙	18	1
C2	M	無	63	ND	ND	ND	蛋白尿	無	CG	無	維持透析	髄膜腫	83	5
C3	M	無	62	ND	ND	ND	ND	無	CG	無	維持透析	関節リウマチ、脳梗塞	77	5
C4	F	無	62	5	2	1.82	ND	無	CG	ACE-I, ARB	維持透析	大動脈弁狭窄	74	5
C5	F	無	70	ND	ND	ND	下腿浮腫	無	CG	ACE-I, ARB	無	無	77	5
C6	F	無	6	5	1	0.3	ND	無	CG	PSL, CY, CyA	維持透析、腎移植	精神発達遅滞	31	5
C7	F	無	79	5	3	0.93	ネフローゼ	無	CG	無	無	無	84	4
C8	F	無	43	3	1	0.8	蛋白尿	無	CG	無	無	無	49	2

LM:光学顕微鏡、EM:電子顕微鏡、ND:不明 ACEI:アンギオテンシン変換酵素阻害薬、ARB:アンギオテンシン受容体拮抗薬

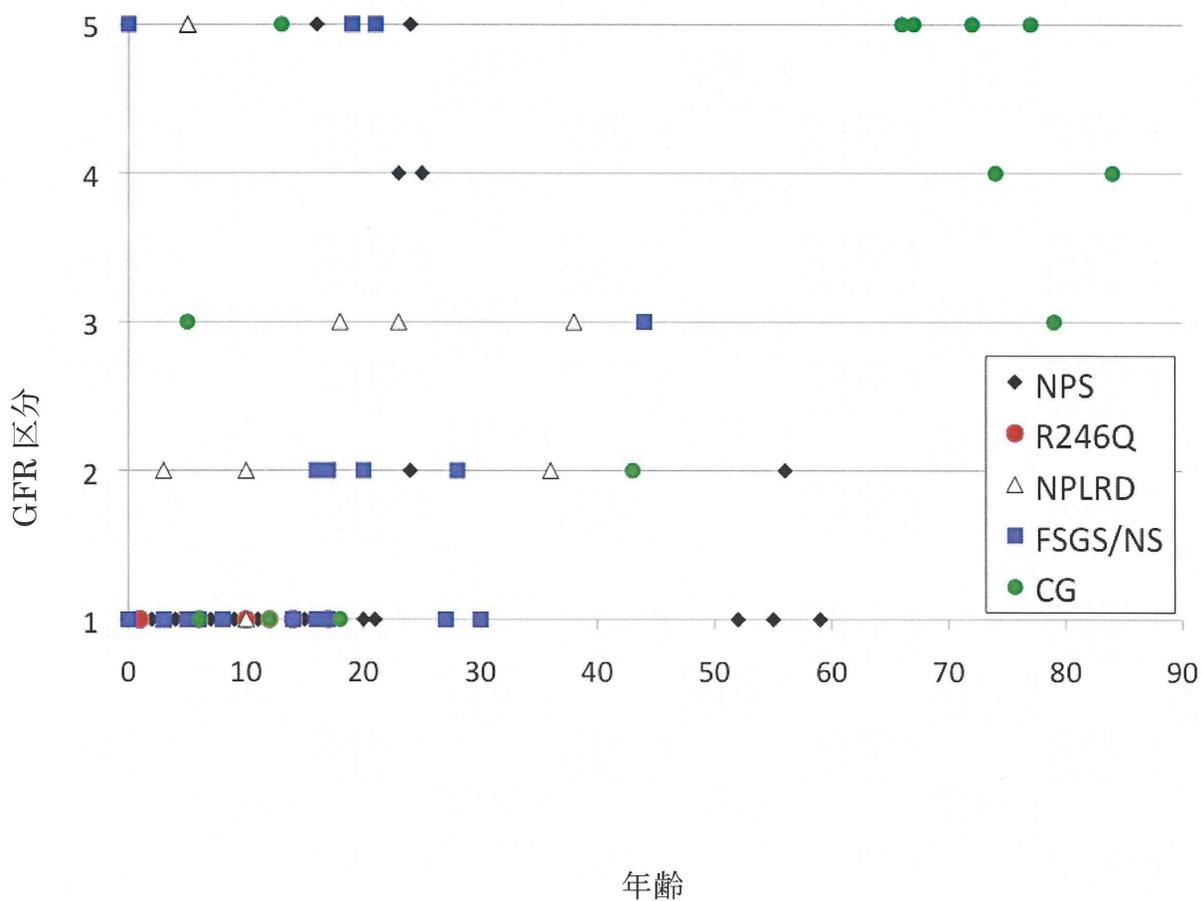
CyA:シクロスポリン、MZB:ミゾリピン、PSL:プレドニゾン、CY:シクロフォスファミド

GFR区分はCKD1:≥90, CKD2:60-89, CKD3:30-59, CKD4:15-30, CKD5:<15 それぞれmL/min/1.73m²)

図7 各疾患分類における年齢及び GFR 区分

一症例について、診断時または発症時における GFR 区分と、腎代替療法に至った時点あるいは最終観察時点での GFR 区分を解析した。

縦軸が GFR 区分、横軸が年齢を表す。



厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)
研究分担者研究報告書

LMX1B 関連腎症の実態調査と診断基準の確立

分担研究者 北中幸子 東京大学小児科 准教授
分担研究者 磯島豪 東京大学小児科 助教

研究要旨：

LMX1B 遺伝子変異は腎外症状を有する爪膝蓋骨症候群(nail-patella 症候群)の原因となるだけではなく、爪、膝蓋骨、腸骨などの変化を伴わない孤発性腎症(nail-patella-like renal disease(NPLRD))や家族性 FSGS の原因となる。このためこれまで FSGS や原因不明の腎不全と診断されている症例の中で、*LMX1B* 変異を原因とする症例が一定数いると考えられる。

LMX1B 遺伝子変異が関係する腎症について実態調査とあわせて *LMX1B* 遺伝子検査を行った。その結果家族性巣状糸球体硬化症として治療を受けていた症例において *LMX1B* 変異症例が存在すること、*LMX1B*R246Q 変異を有する症例は腎外症状がなく小児期に発症すること、爪膝蓋骨症候群腎症と同様の腎糸球体基底膜変化を有する腎症症例(NPLRD)において多くの症例で *LMX1B* 変異が検出されないことが明らかになった。

A. 研究目的

爪膝蓋骨症候群(nail-patella 症候群)は爪形成不全、膝蓋骨の低形成、腸骨の角状突起、肘関節の異形成を4主徴とする遺伝性疾患である。約半数は腎症を発症し、一割強は末期腎不全に進行するため、腎予後がQOLに多大な影響を及ぼす。爪や骨格異常のために小児科や整形外科を受診しても、疾患の認識度が低いため未診断の例が多く、腎症になって初めて気づかれる症例も存在する。頻度は5万人に一人程度といわれているが、本邦の患者数は明らかでない。原因は *LMX1B* 遺伝子異常である。私たちはこれまで本

症候群の国内の症例を集積し報告してきた (Sato U et al. *Pediatr Res*, 2005)。

一方、nail-patella 症候群と同様の腎症を有するが爪、膝蓋骨、腸骨などの変化を伴わない例が少数報告されている(nail-patella-like renal disease (NPLRD))。NPLRD は、腎生検における特徴的な電子顕微鏡所見(糸球体基底膜の不規則な肥厚、虫食い像)によってのみ診断されるため、腎疾患患者の中には診断に至っていない症例が多く存在すると推察される。近年申請者らは NPLRD の原因を *LMX1B* 変異と同定した(Isojima T, et al, *NDT*, 2014)。同時にフランスの研

究チームが全く同じアミノ酸の変異が複数の家系において末期腎不全に至る巣状分節様糸球体硬化症(FSGS)を引き起こすことを報告した(Boyer O, et al. JASN, 2013)。これらから *LMX1B* 変異を原因とする、腎外症状を伴わない一群の腎症が存在することが明らかになった。本邦の NPLRD や FSGS における *LMX1B* 変異についてはその多くが不明であるため、本研究では実態調査で集積した症例のうち、患者および主治医の希望があった症例について遺伝子検査を実施した。

B. 研究方法

倫理面への配慮

遺伝子解析は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則って行った。本研究は、東京大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理委員会において承認された(東京大学医学部、第 454 号)。遺伝子解析の研究への参加は自由意思で決定され、個人情報情報を削除し連結可能匿名化した上で検体は東京大学に送られた。被験者への説明文書・同意書を用いて担当医師が被験者もしくは代諾者に研究内容を説明し、同意書に署名を得た後に行った。

LMX1B 遺伝子検査

患者および主治医より希望があった場合に *LMX1B* 遺伝子検査を実施した。

QIAamp DNA Blood Midi Kit (Qiagen, Hilden, Germany)を用いて末梢血からゲノム DNA を抽出した。*LMX1B* の全コード領域およびエクソンイントロン接合領域を PCR により増幅した。PCR 増幅に

用いたプライマーと PCR の条件は既報の通りである (Sato U et al. *Pediatr Res*, 2005)。PCR 産物を用いてダイレクトシーケンシング法により塩基配列を同定した。

C. 研究結果

遺伝子検査結果による疾患の再分類

一次調査の後、二次調査にて集積された症例の内、遺伝子検査の結果 NPLRD 症例の 1 例および家族性 FSGS1 家系 3 例に *LMX1B* R246Q 変異が同定された。R246Q 変異は腎外症状を有しない変異であるが、基底膜変化の有無に限らないため、一つの疾患概念にとらえるべきと判断された。そのため疾患分類を(1)爪膝蓋骨症候群、(2)*LMX1B* R246 変異、(3)NPLRD(*LMX1B* 変異無しあるいは遺伝子検査無し)、(4) 遺伝性ネフローゼ症候群 / 家族性 FSGS、(5)Collagenofibrotic Glomerulopathy と再分類した。

各疾患群における遺伝子異常を表に示す。

爪膝蓋骨症候群

腎症を有する爪膝蓋骨症候群(17 例)のうち、*LMX1B* 遺伝子検査をされた症例は 4 例あり、四種類の変異(IVS5ds+1G>A, pV242L, pE57X, Δ246N247Q)が同定された。その他の症例については遺伝子検査が行われていなかった。

LMX1B R246Q 変異症例

LMX1B R246Q 変異が同定された症例が 4 症例あった(表 3、R1-R4)。

一例では血尿蛋白尿で発見され、腎病

理組織所見により特徴的な基底膜変化が見いだされたために *LMX1B* 遺伝子検査を施行され診断された(R1)。R2-4 は家族性 FSGS として遺伝子検査を施行されて変異が明らかとなった症例である(1 家系 3 症例, R2-4)(表)。この家系において R3 と R4 が同胞、R2 はその母方いとこである。組織学的には FSGS とのみ診断されており、爪膝蓋骨症候群に特徴的な基底膜の変化は同定されなかった。

R246Q 変異が同定された症例はいずれも爪、膝蓋骨、腸骨、肘関節などの腎外症状はなく、孤発性腎症として発症していた。また腎機能異常は現在までに指摘されていない。その他中枢神経等の合併症も有していない。

NPLRD (*LMX1B* 変異無しあるいは遺伝子検査無し)

腎病理学的に部分的では有るものの爪膝蓋骨症候群と同様の基底膜変化(虫食い像)を有する症例のうち、一例は *LMX1B* R246Q 変異が同定された(R1)が、その他に検査を施行した 5 例では *LMX1B* 遺伝子変異が同定されなかった(L1-L4, L6)。一症例(L5)については遺伝子検査が施行されていない。

NPLRD6 症例のうち、末期腎不全に至った症例が 2 例、のこりの 4 例においても腎機能障害を有しており、他の疾患群に比べて腎予後が悪い傾向が有った。

6 症例のうち、2 例で精神運動発達遅滞の合併を有している点の特徴的であった。

遺伝性ネフローゼ症候群/家族性 FSGS

当初家族性 FSGS として登録されたが

後に *LMX1B*R246Q 変異の見つかった症例を除いた 14 例の中には *LMX1B* 変異を解析した症例はなかった。しかしうち 3 例は全エクソン解析が施行されており、*LMX1B* を含む既知の遺伝子変異は無いと考えられた。

Collagenofibrotic Glomerulopathy

二次調査で回答の有った 8 例(表 6、C1-C8)のうち、*LMX1B* 変異を疑う症例がなかったため *LMX1B* 遺伝子解析を実施した症例はなかった。

D. 考察

爪膝蓋骨症候群

腎症を有する爪膝蓋骨症候群(17 例)のうち、*LMX1B* 遺伝子検査をされた症例は 4 例のみにとどまっていた。海外の過去の報告よりも症例数が少なく、本邦における本症候群の頻度が低い可能性もあるが、適切な診断(特に遺伝子診断)がなされていない症例が存在する可能性が想定された。

LMX1B R246Q 変異症例

LMX1B R246Q 変異症例ではこれまでの報告通り腎外症状は無く、孤発性腎症として発症していた。電子顕微鏡での特徴的な基底膜変化がない場合には *LMX1B* 変異を疑うことは難しく、家族歴のある場合に網羅的遺伝子検査を施行しないと遺伝子検査の同定ができない。

NPLRD (*LMX1B* 変異無しあるいは遺伝子検査無し)

LMX1B 変異の無いものの特徴的な基

底膜変化を有する NPLRD 症例では腎予後が悪いことが明らかになった。またこの 6 症例のうち、2 例で精神運動発達遅滞の合併を有しており、*LMX1B* 以外の共通の原因を有する可能性も示唆された。

E. 結論

本邦における *LMX1B* 関連腎症の遺伝子背景が明らかとなった。今後は症例の集積に加えて、遺伝子変異の同定されなかった症例については更なる検査、すなわち遺伝子の欠失等の可能性を考慮した別の手法による解析や連鎖解析や全エクソン解析などによる新規の原因についての探索などの必要が有ると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Harita Y, Isojima T, Kitanak S, Ashida A, Hattori M. Clinical and genetic features of nail-patella-like renal disease. ISN (International Society of Nephrology) Forefronts Boston, Boston, September 11-14, 2014
2. 菅原 典子, 張田 豊, 磯島 豪, 徐 東博, 浅野 達雄, 西山 慶, 宮井 貴之, 神田 祥一郎, 石塚 喜世伸, 末廣 真美子, 久野 正貴, 近本 裕子, 秋岡 祐子, 北中 幸子, 服部 元史: Nail-patella-like renal disease が疑われる、急速に末期腎不全へ進行した巣状分節性糸球体硬化症の姉弟例 日本小児腎臓病学会 秋田 2014 年 6 月 5 日～7 日

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

表 LMX1B 遺伝子検査結果

疾患	症例	性別	家族歴	LMX1B変異	発症時 年齢	発症時 診断	腎外症状の 把握	経過中合併症	腎生検診断	特徴的 基底膜変化	最終 GFR区分
爪膝蓋骨症候群	N1	F	無	IVS5ds+1G>A	12	ネフローゼ	無	小角膜	FSGS	無	4
	N2	M	無	ND	4	ネフローゼ	有	肝癌、脳出血	EM: GBM肥厚	有	5
	N3	M	無	ND	12	蛋白尿	有	無	ND	ND	1
	N4	M	無	ND	8	血尿蛋白尿	有	無	EM: 虫食い像	有	1
	N5	F	無	ND	ND	ND	有	喘息	LM:微小変化 IgA沈着, EM: 虫食い像	有	1
	N6	F	無	ND	20	血尿蛋白尿	無	無	LM:全節性硬化 EM: 虫食い像	有	1
	N7	M	無	pV242L	9	蛋白尿	無	低身長	LM:微小変化, EM: 虫食い像	有	4
	N8	M	有	ND	9	蛋白尿	有	無	EM:GBMIにコラーゲン線維	有	1
	N9	M	有	pE57X	55	血尿	有	無	FGO	無	2
	N10	M	有	ND	15	血尿蛋白尿	ND	無	LM:微小変化	無	1
	N11	M	有	ND	3	蛋白尿	有	無	ND	ND	5
	N12	F	有	ND	3	蛋白尿	有	無	ND	ND	1
	N13	M	有	ND	0	血尿	有	無	ND	ND	1
	N14	F	有	ND	2	蛋白尿	有	無	EM: GBM肥厚	有	1
	N15	F	有	Δ 246N247Q	3	血尿蛋白尿	有	無	EM:GBMIにコラーゲン線維	有	1
	N16	M	有	ND	3	血尿蛋白尿	有	無	LM:微小変化	無	1
	N17	M	有	ND	1	血尿	有	無	ND	ND	1
LMX1B R246Q変異	R1	F	無	R246Q	3	血尿蛋白尿	無	無	LM:微小変化 EM: 虫食い像	有	1
	R2	F	有	R246Q	1	血尿蛋白尿	無	無	LM:微小変化 EM:GBMの部分的な菲薄化	無	1
	R3	F	有	R246Q	1	血尿蛋白尿	無	無	ND	ND	1
	R4	F	有	R246Q	11	血尿蛋白尿	無	無	ND	ND	1
NPLRD (LMX1B変異無し あるいは検査未施行)	L1	F	有	無	3	蛋白尿	無	無	LM:FSGS, EM:一部に虫食い像	有	5
	L2	M	有	無	3	蛋白尿	無	無	LM:FSGS, EM:一部に虫食い像	有	5
	L3	M	無	無	25	蛋白尿	無	精神運動発達遅滞 網膜色素変性	LM:FSGS, EM:一部に虫食い像	有	3
	L4	F	有	無	4	蛋白尿	無	反回神経麻痺	LM:微小変化, EM: 虫食い像	有	3
	L5	F	有	ND	10	血尿蛋白尿	無	無	LM:メサンギウム増殖, EM: GBMへコラーゲン線維の沈着	有	3
	L6	M	無	無	15	腎機能不全	無	精神運動発達遅滞	LM:メサンギウム増殖, 基底膜の不規則な肥厚、二重化	有?	3
遺伝性ネフローゼ症候群 /家族性FSGS	F1	F	無	ND	6	蛋白尿	無	無	FSGS	無	1
	F2	F	無	ND	0	蛋白尿	無	右単腎	GBM不規則な肥厚	無	5
	F3	F	無	ND	7	蛋白尿	無	無	FSGS	無	1
	F4	F	有	ND	13	蛋白尿	無	無	FSGS	無	2
	F5	M	有	ND	8	蛋白尿	無	無	MCNS	無	5
	F6	F	有	ND	8	蛋白尿	無	無	FSGS	無	5
	F7	F	有	無	0	蛋白尿	無	無	FSGS	無	2
	F8	M	有	ND	29	蛋白尿	無	無	MGA	無	ND
	F9	M	有	ND	7	蛋白尿	無	無	FSGS	無	ND
	F10	F	有	ND	3	ネフローゼ	無	無	MCNS	無	ND
	F11	M	有	ND	3	ネフローゼ	無	無	ND	無	2
	F12	M	有	ND	4	蛋白尿	無	無	ND	無	2
	F13	F	有	無	5	蛋白尿	無	無	MCNS	無	2
	F14	M	有	無	3	蛋白尿	無	無	FSGS	無	1

LM:光学顕微鏡、EM:電子顕微鏡、ND:不明

GFR区分はCKD1:≥90, CKD2:60-89, CKD3:30-59, CKD4:15-30, CKD5:<15 それぞれmL/min/1.73m²)

別紙5

研究成果の刊行に関する一覧表

なし