

- Hultenby, K., De Val, S., Betsholtz, C., and Tryggvason, K. (2014). *Lmx1b* and *FoxC* combinatorially regulate podocin expression in podocytes. *J Am Soc Nephrol* 25, 2764-2777.
- Heidet, L., Bongers, E.M., Sich, M., Zhang, S.Y., Loirat, C., Meyrier, A., Broyer, M., Landthaler, G., Faller, B., Sado, Y., Knoers, N.V., and Gubler, M.C. (2003). In vivo expression of putative LMX1B targets in nail-patella syndrome kidneys. *Am J Pathol* 163, 145-155.
- Isojima, T., Harita, Y., Furuyama, M., Sugawara, N., Ishizuka, K., Horita, S., Kajiho, Y., Miura, K., Igarashi, T., Hattori, M., and Kitanaka, S. (2014). LMX1B mutation with residual transcriptional activity as a cause of isolated glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 29, 81-88.
- Konomoto, T., Imamura, H., Orita, M., Tanaka, E., Moritake, H., Sato, Y., Fujimoto, S., Harita, Y., Hisano, S., Yoshiura, K.I., and Nuno, H. (2016). Clinical and histological findings of autosomal dominant renal-limited disease with LMX1B mutation. *Nephrology (Carlton)*.
- Lemley, K.V. (2014). LMX1B mutations with nails and kneecaps: a new paradigm? *Nephrol Dial Transplant* 29, 9-12.
- Miner, J.H., Morello, R., Andrews, K.L., Li, C., Antignac, C., Shaw, A.S., and Lee, B. (2002). Transcriptional induction of slit diaphragm genes by *Lmx1b* is required in podocyte differentiation. *J Clin Invest* 109, 1065-1072.
- Miyake, N., Tsukaguchi, H., Koshimizu, E., Shono, A., Matsunaga, S., Shiina, M., Mimura, Y., Imamura, S., Hirose, T., Okudela, K., Nozu, K., Akioka, Y., Hattori, M., Yoshikawa, N., Kitamura, A., Cheong, H.I., Kagami, S., Yamashita, M., Fujita, A., Miyatake, S., Tsurusaki, Y., Nakashima, M., Saitsu, H., Ohashi, K., Imamoto, N., Ryo, A., Ogata, K., Iijima, K., and Matsumoto, N. (2015). Biallelic Mutations in Nuclear Pore Complex Subunit NUP107 Cause Early-Childhood-Onset Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Am J Hum Genet* 97, 555-566.
- Morello, R., and Lee, B. (2002). Insight into podocyte differentiation from the study of human genetic disease: nail-patella syndrome and transcriptional regulation in podocytes. *Pediatr Res* 51, 551-558.
- Morello, R., Zhou, G., Dreyer, S.D., Harvey, S.J., Ninomiya, Y., Thorner, P.S., Miner, J.H., Cole, W., Winterpacht, A., Zabel, B., Oberg, K.C., and Lee, B. (2001). Regulation of glomerular basement membrane collagen expression by LMX1B contributes to renal disease in nail patella syndrome. *Nat Genet* 27, 205-208.
- Suleiman, H., Heudobler, D., Raschta, A.S., Zhao, Y., Zhao, Q., Hertting, I., Vitzthum, H., Moeller, M.J., Holzman, L.B., Rachel, R., Johnson, R., Westphal, H., Rasche, A., and Witzgall, R. (2007). The podocyte-specific inactivation of *Lmx1b*, *Ldb1* and *E2a* yields new insight into a transcriptional network in podocytes. *Dev Biol* 304, 701-712.
- 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.
- F. 健康危険情報  
なし
- G. 研究発表

論文発表

1. 張田豊： 特発性ネフローゼ症候群の発症機序(総説) 日本小児腎臓病学会誌 Vol28. No2, 120-128, 2015
2. 張田豊： 遺伝的腎疾患 (爪膝蓋骨症候群および *LMX1B* 関連腎症) 腎と透析, 2016, in press
3. Konomoto T, Imamura H, Orita M, Tanaka E, Moritake H, Sato Y, Fujimoto S, Harita Y, Hisano S, Yoshiura KI, Nunoi H. Clinical and histological findings of autosomal dominant renal-limited disease with *LMX1B* mutation. *Nephrology*. doi: 10.1111/nep.12666, 2015
4. Yamamoto T, Tagawa A, Eguchi M, Ohashi N, Yasuda H, Harita Y, Hattori M, Yamaguchi Y, Ohyama K. Glomerulopathy with distinctive fibrillar deposits but lacking glomerular deposition of type III collagen. *CEN Case Report*, 2016 in press
5. Hattori M, Iwano M, Sako M, Honda M, Okada H, Akioka Y, Ashida A, Kawasaki Y, Kiyomoto H, Terada Y, Hirano D, Fujieda M, Fujimoto S, Masaki T, Maruyama S, Mastuo S. Transition of adolescent and young adult patients with childhood-onset chronic kidney disease from pediatric to adult renal services: a nationwide survey in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2016 Jan 19. [Epub ahead of print]
6. Ogino D, Hashimoto T, Hattori M, Sugawara N, Akioka Y, Tamiya G, Makino S, Toyota K, Mitsui T, Hayasaka K. Analysis of the genes responsible for steroid-resistant nephrotic syndrome and/or focal segmental glomerulosclerosis in Japanese patients by whole-exome sequencing analysis. *J Hum Genet*. 2016 Feb;61(2):137-41. doi: 10.1038/jhg.2015.122.
7. Miyake N, Tsukaguchi H, Koshimizu E, Shono A, Matsunaga S, Shiina M, Mimura Y, Imamura S, Hirose T, Okudela K, Nozu K, Akioka Y, Hattori M, Yoshikawa N, Kitamura A, Cheong HI, Kagami S, Yamashita M, Fujita A, Miyatake S, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saito H, Ohashi K, Imamoto N, Ryo A, Ogata K, Iijima K, Matsumoto N. Biallelic Mutations in Nuclear Pore Complex Subunit *NUP107* Cause Early-Childhood-Onset Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2015 Oct 1;97(4):555-66. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.08.013.
8. Hattori M, Sako M, Kaneko T, Ashida A, Matsunaga A, Igarashi T, Itami N, Ohta T, Gotoh Y, Satomura K, Honda M, Igarashi T. End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006-2011. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Oct;19(5):933-8. doi: 10.1007/s10157-014-1077-8.
9. Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Yuzawa Y, Takemura T, Sugiyama S, Nishizawa Y, Ogahara S, Yorioka N, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Iino Y, Imai E, Matsuo S, Saito T. Immediate therapeutic efficacy of low-density lipoprotein apheresis for drug-resistant nephrotic syndrome:

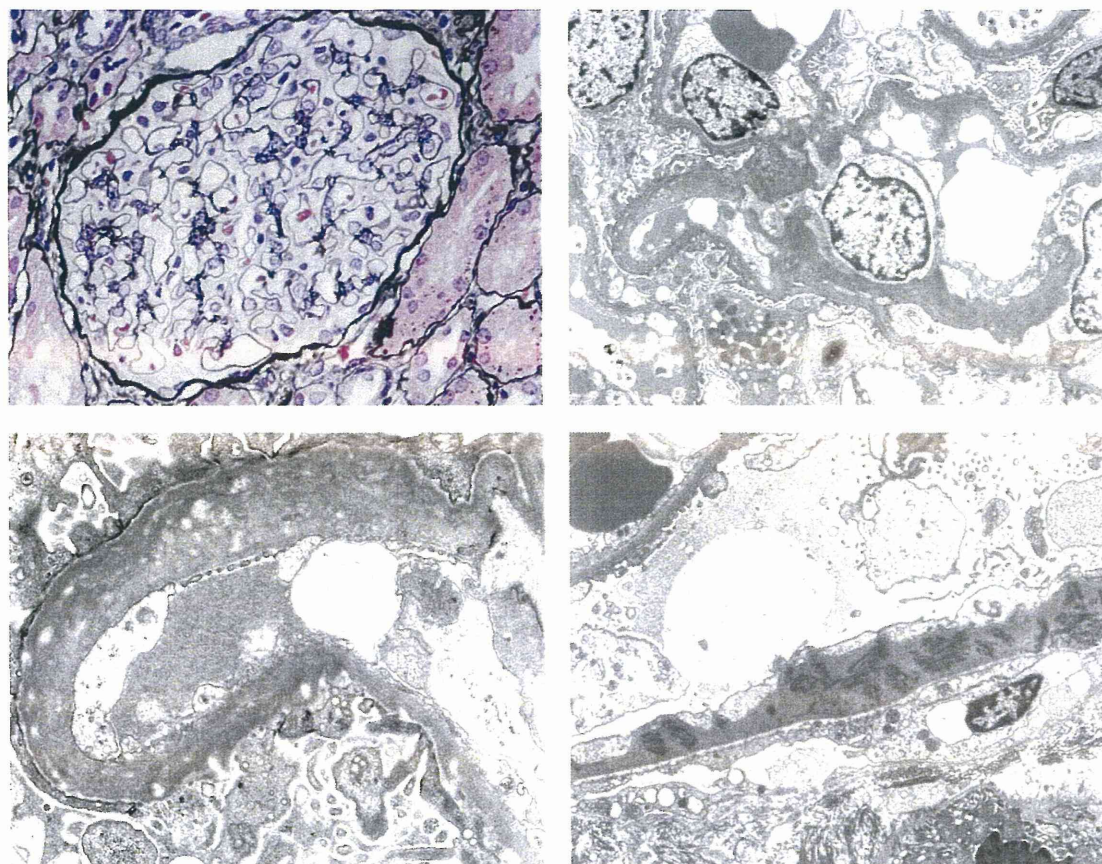
- evidence from the short-term results from the POLARIS Study. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Jun;19(3):379-86. doi: 10.1007/s10157-014-0996-8.
10. Yamagata K, Yagisawa T, Nakai S, Nakayama M, Imai E, Hattori M, Iseki K, Akiba T. Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage G5 in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Feb;19(1):54-64. doi: 10.1007/s10157-014-0978-x.
11. Harita Y, Ishizuka K, Tanego A, Sugawara N, Chikamoto H, Akioka Y, Tsurumi H, Miura K, Gotoh Y, Tsujita M, Yamamoto T, Horike K, Takeda A, Oka A, Igarashi T, Hattori M. Decreased glomerular filtration as the primary factor of elevated circulating suPAR levels in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*. 2014 Sep;29(9):1553-60. doi: 10.1007/s00467-014-2808-5.
12. Satoh D, Hirose T, Harita Y, et al. aPKC $\lambda$  maintains the integrity of the glomerular slit diaphragm through trafficking of nephrin to the cell surface. *J Biochem*. 2014 Aug;156(2):115-28.
- 学会発表
1. Harita Y, Isojima T, Kitanak S, Ashida A, Hattori M. Clinical and genetic features of nail-patell-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 張田豊: 蛋白尿の成因 日本腎臓学会 横浜 2014年7月5日
3. 張田豊: ネフローゼ症候群の遺伝子解析 遺伝医学研究会、東京、2014年7月25日
4. 張田豊: 蛋白尿の分子生理学 近畿小児腎臓病研究会 大阪、2015年3月28日
5. 張田豊: 特発性ネフローゼ症候群の発症機序 日本小児腎臓病学会 神戸 2015年6月18-20日
6. 張田豊: 蛋白尿はなぜ出るのか? —ネフローゼ症候群の血中因子と遺伝的素因— 第7回千葉小児腎フォーラム 浦安市 2015年10月15日
7. 張田豊、北中幸子、磯島豪、芦田明、服部元史 LMX1B 関連腎症の実態調査による疾患概念の確立 日本小児腎臓病学会 神戸 2015年6月18-20日
8. 張田豊、北中幸子、磯島豪、芦田明、服部元史 LMX1B 関連腎症の実態調査 名古屋 日本腎臓学会学術集会 2015年6月5-7日
9. 中田 智大, 石田 良, 藤井 敦子, 三原 悠, 富田 彩, 草場 哲郎, 磯島 豪, 張田 豊, 北中 幸子, 玉垣 圭一 巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)治療中に LMX1B 遺伝子変異を同定した1例 日本腎臓学会西部学術集会 金沢 2015年10月23-24日
- 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

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。

表1 遺伝性ネフローゼ症候群／家族性巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の原因遺伝子

これまでに報告された蛋白尿・ネフローゼ症候群の原因となる遺伝子を示す(特発性ネフローゼ症候群の発症機序(張田豊、小児腎臓病学会誌 2015年)より)。

	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>ARHGDI A</i>	17q25.3	AR	601925	DMS/FSGS	RhoGDI	細胞骨格	
	<i>ADCK4</i>	19q13.2	AR	615567	FSGS	ADCK4	酵素	
	<i>EMP2</i>	16p13.13	AR	602334	MCD	EMP2	膜蛋白	
	<i>CRB2</i>	9q33.3	AR	609720	FSGS	Crumbs2	膜蛋白	
	<i>COQ2</i>	4q21-22	AR	609825	FSGS/CG	COQ2	ミトコンドリア酵素	
	<i>LMX1B</i>	9q34.1	AD	161200	FSGS/MCNS	LMX1b	転写因子	
	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>ARHGAP24</i>		4q21	AD	610586	FSGS	Filgap	Rho蛋白質	
<i>ANLN</i>		7p14.2	AD	616027	FSGS	Anilin	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/MCNS	LMX1b	転写因子
	脳室拡大	<i>CRB2</i>	9q33.3	AR	609720	FSGS	Crumbs2	膜蛋白
	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	?
	間質性肺疾患、表皮水疱症	<i>ITGA3</i>	17q21.33	AR	605025	FSGS	Integrinα3	基底膜/細胞接着
	血小板異常	<i>MYH9</i>	22q11.2	AD	160775	FSGS	Myosin Heavy Chain 9	足突起-細胞骨格
	4. 疾患関連遺伝子	<i>GPC5</i>	13q31.3		602446	NS	GPC5	?
<i>HLADQA1</i>		6p21.32		146880	SSNS	HLA-DQA1	T細胞シグナル	
<i>PLCG2</i>		16q23.3		600220	SSNS	Phospholipase C γ2	Caシグナル	
<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>CUBN</i>	10p13		602997		Cubilin	受容体	

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 2 *LMX1B* 関連腎症の実態調査の概念図

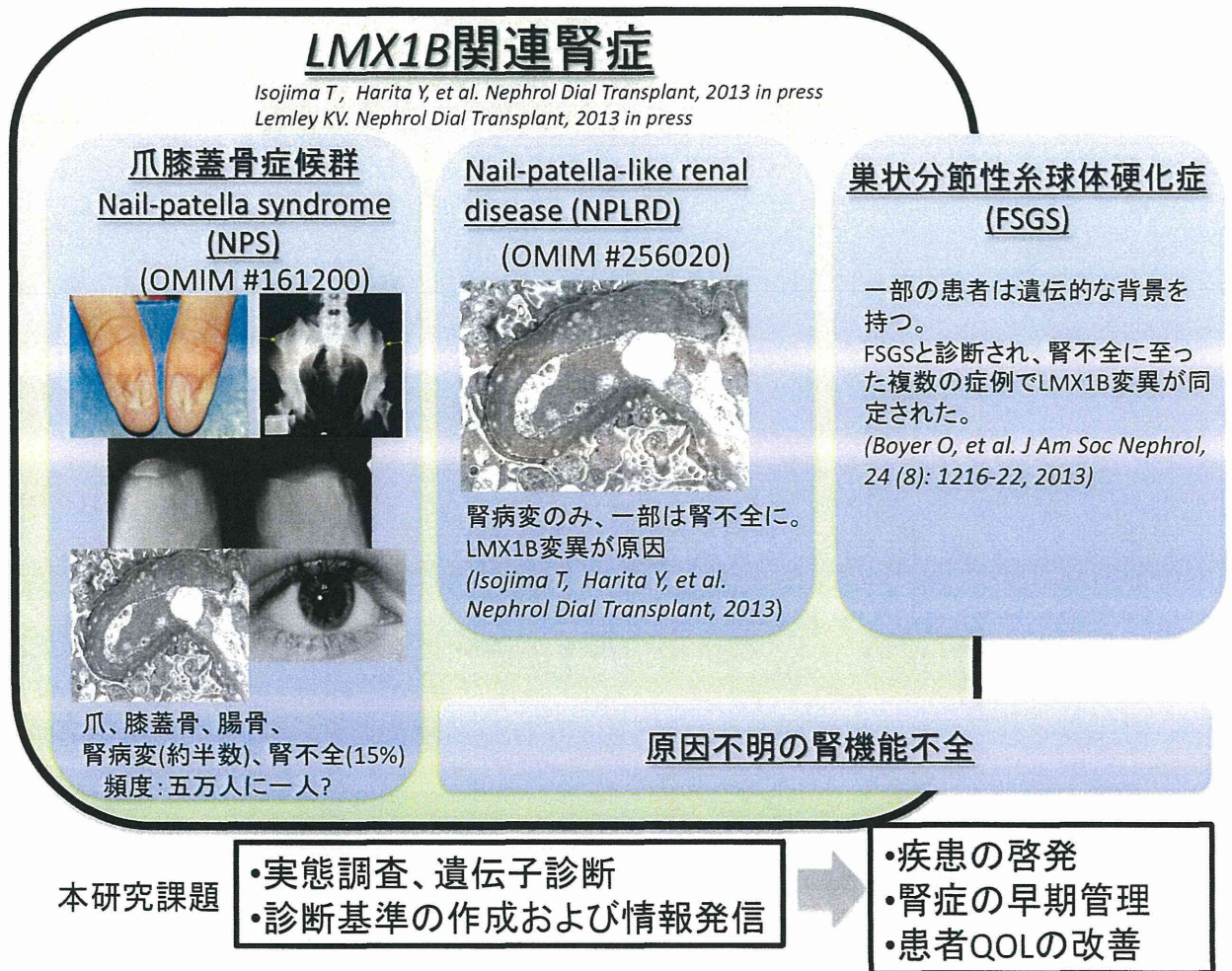


表2 爪膝蓋骨症候群 17 例の臨床データ

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	7	5	ND	ネフローゼ	無	24	FSGS	無	ステロイド、CyA	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/1.73m<sup>2</sup>)



表3 *LMX1B*R246Q 変異症例7例の臨床データ

*LMX1B* 関連腎症の実態調査に含まれた R246Q 変異7症例についての臨床病理学的検討を示す。R1を除いて特徴的な糸球体基底膜の変化が認められた症例は無かった。また成人期に腎機能が低下した2症例(R5, R7)を含んでいる。

症例	性別	<i>LMX1B</i> 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	最終 年齢	最終 GFR区分
R1	F	R246Q	3	3+	3+	血尿蛋白尿	無	6	LM:微小変化 EM:虫食い像	有	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	18	1
R3	F	R246Q	1	2+	1+	血尿蛋白尿	無	ND	ND	ND	11	1
R4	F	R246Q	11	2+	-	蛋白尿	無	14	ND	ND	15	1
R5	F	R246Q	6	3+	1+	血尿蛋白尿	無	45	LM:微小変化 EM:施行せず不明	無	39	5
R6	F	R246Q	13	3+	-	蛋白尿	無	41	LM:FSGS EM:足突起癒合	無	43	1
R7	M	R246Q	ND	ND	ND	ND	無	40	ND	ND	40	5

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/1.73m<sup>2</sup>)

表 4 孤発性腎症の原因として報告された *LMX1B* 変異

LMX1B変異	患者数	発症年齢	腎組織像	特徴的基底膜変化	文献
p.R246Q	10	6-70	FSGS:4 Terminal kidney:1	0/1	Boyer O, et al. J Am Soc Nephrol 2013
	2	17-25	FSGS:2	0/0	Boyer O, et al. J Am Soc Nephrol 2013
	1	6	MCD:1	1/1	Isojima T, et al. Nephrol Dial Transplant 2014
	6	1-13	MCD:3 FSGS:1	0/3*	Konomoto T, et al. Nephrology (Carlton) 2016
p.R246P	2	5-35	MCD:2	0/0	Boyer O, et al. J Am Soc Nephrol 2013
p.R249Q	9	15-53	Non-diagnostic:3 MPG::2	0/0	Edwards N, et al. Clin Kidney J 2015
p.A278V	1	7	N.D.	N.D.	Giglio Set al. J Am Soc Nephrol 2015

MCD: Minimal Change Disease, MPG: Mesangial Proliferative Glomerulonephritis,

N.D.: Not Determined

\* 一人の患者で部分的な糸球体基底膜の菲薄化のみを認めた。

図3 R246Q 変異症例における年齢と腎機能の相関

本邦の R246Q 変異 7 症例及びこれまでに Boyer らにより報告された R246Q 変異 12 症例のうち腎機能が明らかになった症例の年齢及び eGFR の相関を示す。

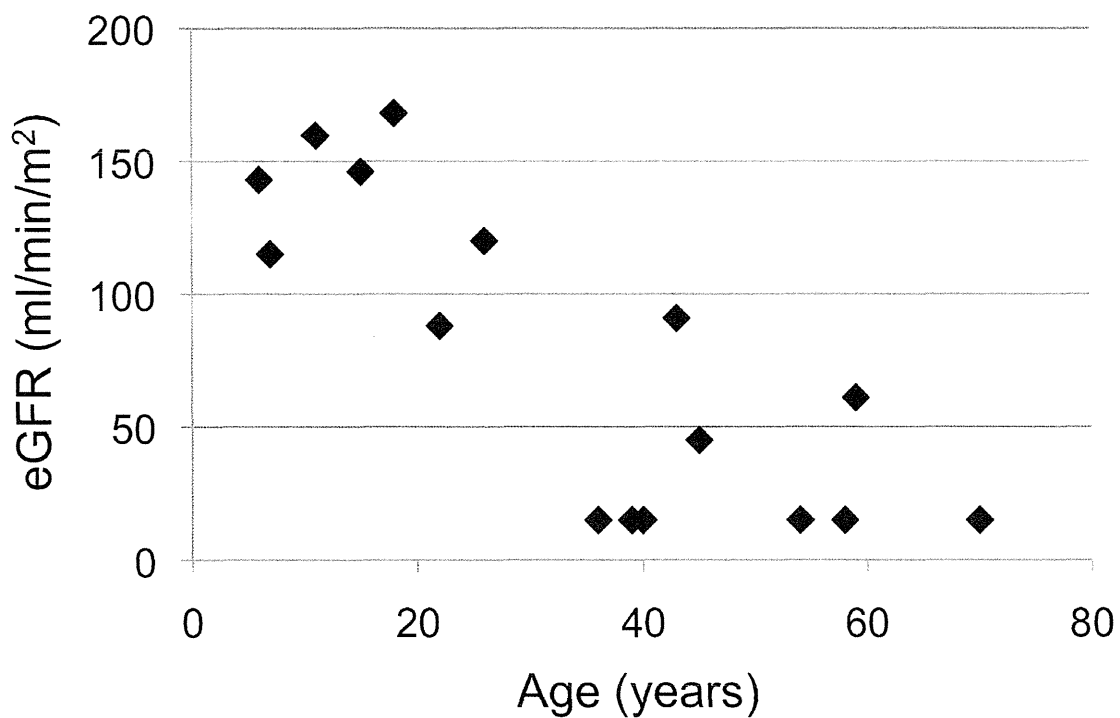


表5 Nail-Patella-Like Renal Disease 症例6例の臨床データ

このうち、L1 および L2 には *LMX1B* 以外の原因遺伝子変異(*NUP107*)が同定された。

25

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					15	3	1	ND	腎機能不全	無	基底膜の不規則な肥厚		無	精神運動発達遅滞	15	

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/1.73m<sup>2</sup>)

図4 *NUP107*変異患者に見られた糸球体基底膜の変化

NPLRD と登録されたが *NUP107*変異が同定された症例の腎病理所見。

電子顕微鏡像として爪膝蓋骨症候群腎症で認められる基底膜の虫食い様変化および膠原線維の沈着を認める。*LMX1B*変異による特徴的基底膜変化との差異を同定する事は困難である。

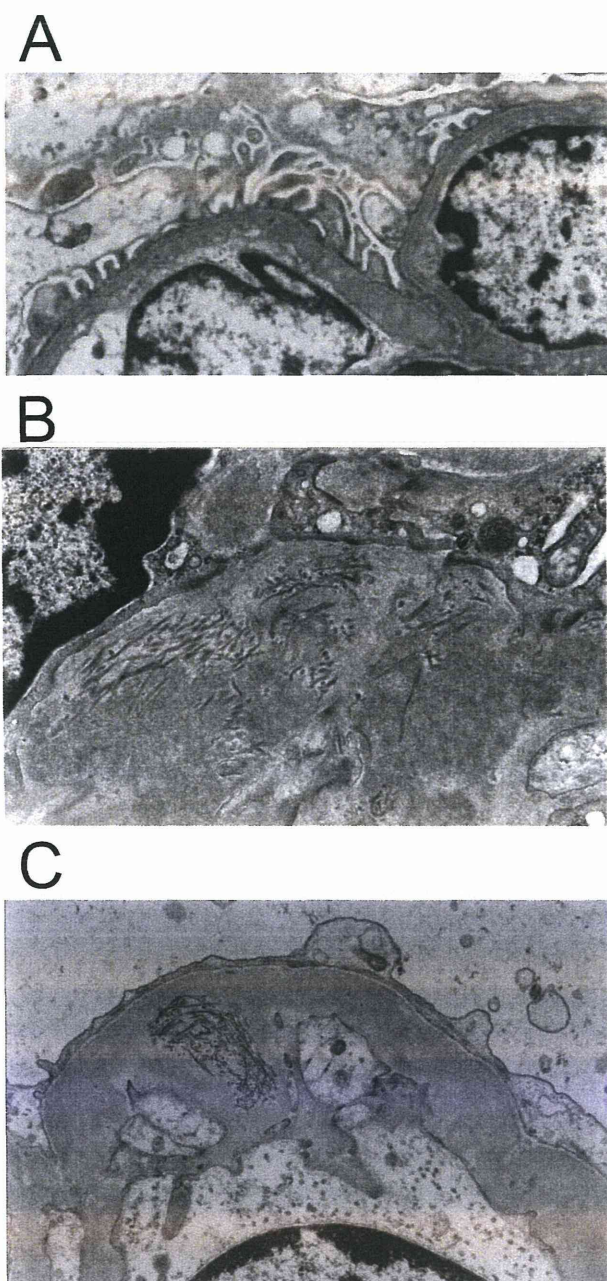


表 6 遺伝性ネフローゼ症候群／家族性巣状糸球体硬化症症例 14 例の臨床データ

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/1.73m<sup>2</sup>)

表7 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/1.73m<sup>2</sup>)

図5 *LMX1B* 関連腎症における *LMX1B* 変異

孤発性腎症の原因となる変異として *LMX1B* の homeodomain に存在する特定の変異が報告されている。

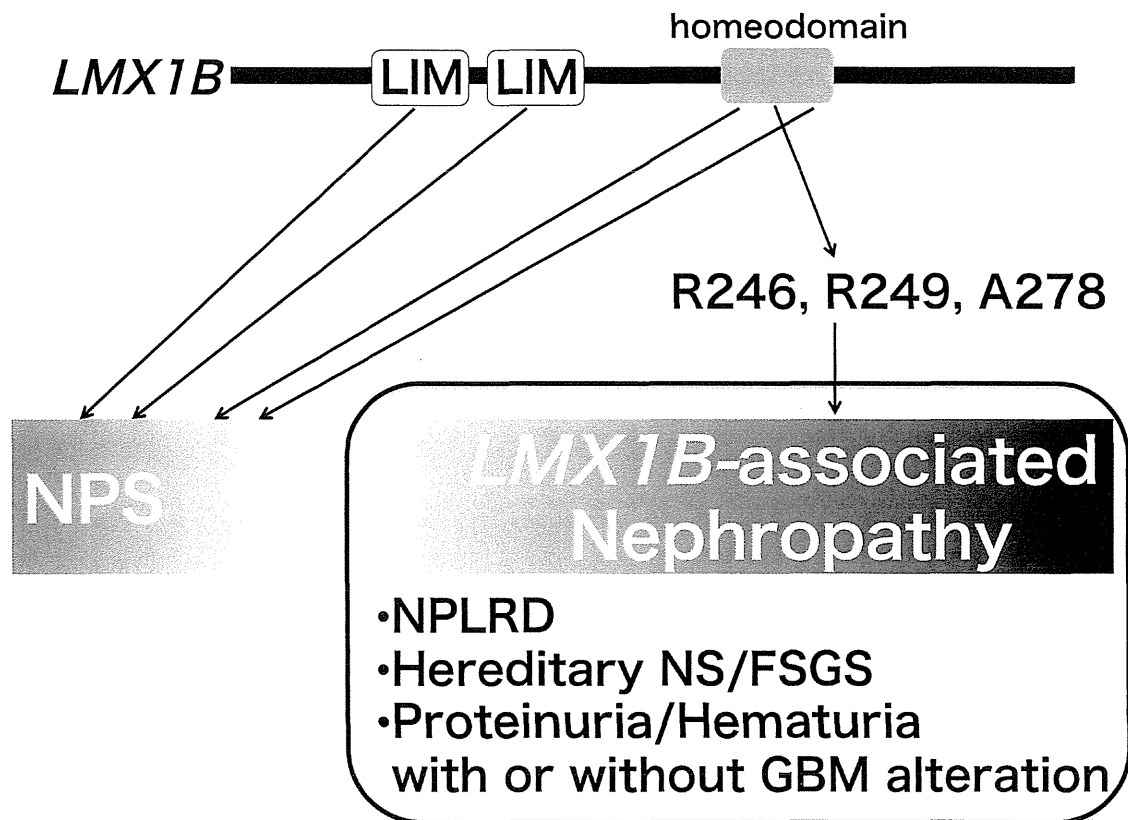
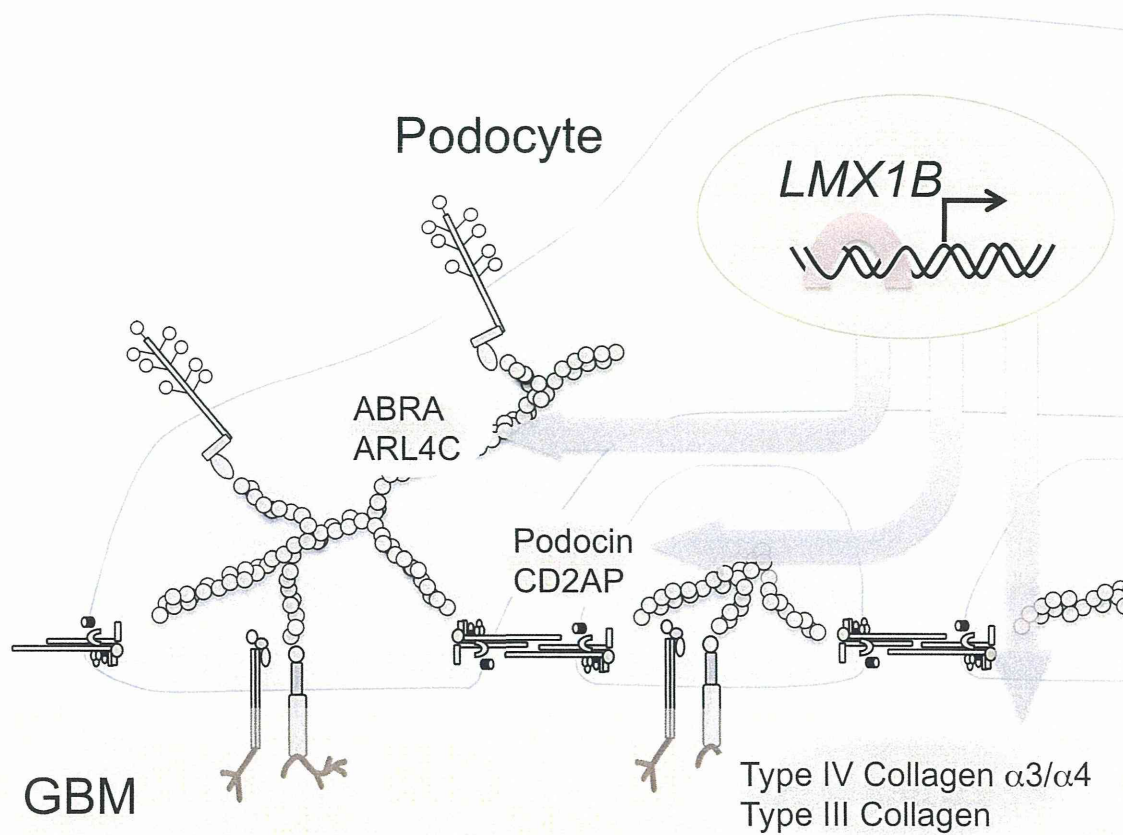




図6 *LMX1B*による糸球体上皮細胞形態制御機構

*LMX1B* の下流経路の候補として糸球体上皮細胞のアクチン骨格制御因子やスリット膜関連分子あるいは基底膜成分の発現や局在の制御が想定されている。



### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍  
雑誌

発表者指名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
張田豊	遺伝的腎疾患 (爪膝蓋骨症候群および <i>LMX1B</i> 関連腎症)	腎と透析	In press		2016
Konomoto T, I mamura H, Orita M, Tanaka E, Moritake H, Sato Y, Fujimoto S, <u>Harita Y</u> et al.	Clinical and histological findings of autosomal dominant renal-limited disease with <i>LMX1B</i> mutation.	Nephrology	In press		2016
Yamamoto T, Tagawa A, Eguchi M, Ohashi N, Yasuda H, <u>Harita Y</u> , <u>Hattori M</u> , et al.	Glomerulopathy with distinctive fibrillar deposits but lacking glomerular deposition of type III collagen.	CEN Case Report,	In press		2016
<u>Hattori M</u> , Iwano M, Sako M, et al.	Transition of adolescent and young adult patients with childhood-onset chronic kidney disease from pediatric to adult renal services: a nationwide survey in Japan.	Clin Exp Nephrol.	In press		2016
Ogino D, Hashimoto T, <u>Hattori M</u> , et al.	Analysis of the genes responsible for steroid-resistant nephrotic syndrome and/or focal segmental glomerulosclerosis in Japanese patients by whole-exome sequencing analysis.	J Hum Genet.	61	137-41	2016
張田豊	特発性ネフローゼ症候群の発症機序(総説)	日本小児腎臓病学会誌	28	120-128	2015
Miyake N, Tsukaguchi H, Koshimizu E, Shono A, Matsunaga S, Shiina M, Mimura Y, Imamura S, Hirose T, Okudela K, Nozu K, Akio ka Y, <u>Hattori M</u> , et al.	Biallelic Mutations in Nuclear Pore Complex Subunit <i>NUP107</i> Cause Early-Childhood-Onset Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome.	Am J Hum Genet.	97	555-66	2015
<u>Hattori M</u> , Sako M, Kaneko T, <u>Ashida A</u> , et al.	End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006-2011. Resistant Nephrotic Syndrome.	Clin Exp Nephrol.	19	933-8	2015
Muso E, Mune M, Hirano T, <u>Hattori M</u> , et al.	Immediate therapeutic efficacy of low-density lipoprotein apheresis for drug-resistant nephrotic syndrome: evidence from the short-term results from the POLARIS Study.	Clin Exp Nephrol.	19	54-64	2015
Yamagata K, Yagisawa T, Nakai S, Nakayama M, Imai E, <u>H</u>	Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage G5 in Japan.	Clin Exp Nephrol.	19	54-64	2015

attori M, et al.					
Harita Y, Ishizuka K, Tanego A, Sugawara N, et al.	Decreased glomerular filtration as the primary factor of elevated circulating suPAR levels in focal segmental glomerulosclerosis.	Pediatr Nephrol.	29	1553-60	2014
Satoh D, Hirose T, Harita Y, et al.	aPKC $\lambda$ maintains the integrity of the glomerular slit diaphragm through trafficking of nephrin to the cell surface.	J Biochem.	156	115-28	2014