

Bartter 症候群／Gitelman 症候群：診断基準の作成・遺伝子診断体制の確立・日本人患者の臨床的特徴の評価に関する研究

研究分担者 野津 寛大 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野・准教授

研究要旨

【研究目的】

未だ確立していない Bartter 症候群/Gitelman 症候群の診断基準の作成および遺伝子診断体制の整備、日本人患者における臨床的特徴の解析を行う

【研究方法】

診断基準(案)を作成し、小児腎臓病学会における承認および日本腎臓学会におけるパブリックコメントの募集を行い、診断基準(案)を確定する。責任遺伝子をパネル化し、Target sequence を用いた網羅的診断体制を確立する。日本人 Gitelman 症候群患者における臨床的特徴に関する解析を行う。

【結果】

診断基準(案)の作成を行った。小児腎臓病学会理事会で承認を得た。今後、日本腎臓学会でパブリックコメントを募集する。日本人 41 例における遺伝子診断を行った。Gitelman 症候群の臨床的特徴を解析し、現在論文投稿中である。

【考察】

Bartter 症候群/Gitelman 症候群の診断基準の確立により臨床的特徴を明確とし、遺伝子診断による確定診断体制を整備し、さらに、臨床的特徴を明確にしたことで、さらに疾患に対する理解が深まることが期待され

A. 研究目的

Bartter 症候群/Gitelman 症候群は診断基準が存在せず、その診断には臨床の現場では大きな混乱を来していた。今回、私たちは未だ確立していない診断基準の作成および遺伝子診断体制の整備、日本人患者における臨床的特徴の解析を行うことにより、臨床現場での診断レベルの向上を目指すことを目的とした。

B. 研究方法

診断基準(案)を作成し、小児腎臓病学会における承認および日本腎臓学会におけるパブリックコメントの募集を行い、診断基準(案)を確定する。責任遺伝子をパネル化し、Target sequence を用いた網羅的診断体制を確立する。対象とする遺伝子は以下表 1 に示す Bartter 症候群/Gitelman 症候群を臨床的に鑑別を要するすべての遺伝子を含めた。遺伝学的に Gitelman 症候群と診断した日本人患者 185 例における臨床的特徴に関する解析を行い、その臨床的特徴を明らかにする。

1	SLC12A1 NM_000338.2	1 型 Bartter 症候群
2	KCNJ1 NM_000220.4	2 型 Bartter 症候群
3	CLCNKB NM_000085.4	3 型 Bartter 症候群 低マグネシウム血症
4	BSND NM_057176.2	4 型 Bartter 症候群
5	CLCNKA NM_004070.3	4b 型 Bartter 症候群

6	SLC12A3 NM_000339.2	Gitelman 症候群 低 マグネシウム血症
7	CASR NM_000388.3	5 型 Bartter 症候群 低マグネシウム血症
8	MAGED2 NM_177433.2	新生児一過性 Bartter 症候群
9	CLDN10 NM_006984.4	Salt-losing tubulopathy
10	CFTR NM_000492.3	Cystic fibrosis
11	CLCN5 NM_000084.4	Dent-1
12	OCRL NM_000276.3	Dent-2
13	SLC26A3 NM_000111.2	クロル下痢症
14	KCNJ10 NM_002241.4	EAST 症候群

(倫理面への配慮)

遺伝子解析は神戸大学倫理委員会において承認された研究計画書、説明書を用いて説明を行ない、書面による同意書を取得した上で施行した。

C. 研究結果

診断基準(案)の作成を行い、小児腎臓病学会理事会で承認を得た。今後、日本腎臓学会でパブリックコメントを募集する。また網羅的診断体制の確立を行い、日本人 41 例における遺伝子診断を行った。これまで遺伝学的に Gitelman 症候群と確定

診断した 185 例において、臨床的特徴を解析し、現在論文投稿中である。

D. 考察

診断基準には遺伝子診断が必須と判断し、診断基準(案)を作成した。また、それに伴い、遺伝子診断を受け入れる体制の確立を行った。また日本人Gitelman症候群患者における、低身長、甲状腺機能障害などの腎外合併症の発症頻度やgenotype-phenotypeの相関関係に関する報告を作成し、現在投稿中である。

E. 結論

Bartter症候群/Gitelman症候群の確定診断には遺伝子診断が必須であり、それにより、正確な診断を行い更なる臨床的特徴の評価を行うことが可能となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. バーター症候群 野津寛大 飯島一誠
1336 専門家による私の治療 2017-2018 年度版 日本医事新報社 543-544, 2017
2. 遺伝子診断 野津寛大 小児腎臓病学 編集 日本小児腎臓病学会 診断と治療社 135-140, 2017
3. Bartter 症候群・Gitelman 症候群・遺伝性塩類喪失性尿細管機能異常症 野津寛大 小児腎臓病学 編集 日本小児腎臓病学会 診断と治療社 255-259, 2017
4. Horinouchi T, *Nozu K, Kamiyoshi N, Kamei K, Togawa H, Shima Y, Urahama Y, Yamamura T, Minamikawa S, Nakanishi K, Fujimura J, Morioka I, Ninchoji T, Kaito H, Nakanishi K, Iijima K. Diagnostic strategy for inherited hypomagnesemia. *Clin Exp Nephrol* 2017;21(6):1003-10.
5. Nozu K, Nozu Y, Nakanishi K, Konomoto T, Horinouchi T, Shono A, Morisada N, Minamikawa S, Yamamura T, Fujimura J, Nakanishi K, Ninchoji T, Kaito H, Morioka I, Taniguchi-Ikeda M, Vorechovsky I, Iijima K. Cryptic exon activation in SLC12A3 in Gitelman syndrome. *J Hum Genet*, 2017;62:335-337
6. Nagano C, *Nozu K, Morisada N, Yazawa M, Ichikawa D, Numasawa K, Kourakata H, Matsumura C, Tazoe S, Tanaka R, Yamamura T, Minamikawa S, Horinouchi T, Nakanishi K, Fujimura J, Sakakibara N, Nozu Y, Ye MJ, Kaito H, Iijima K. Detection of copy number variations by pair analysis using next-generation sequencing data in inherited kidney diseases. *Clin Exp Nephrol* 2018. Epub

ahead of printings

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし