

ネイルパテラ症候群（爪膝蓋骨症候群）／*LMX1B*関連腎症 に関する研究

研究分担者 張田 豊 東京大学・医学部附属病院・講師

研究要旨

我が国の慢性透析患者数は増加し続けている。巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)は緩徐に腎機能が進行する代表的な慢性糸球体疾患である。FSGSのごく一部は遺伝子異常を原因とするが、多くの原因は未だ不明である。

ネイルパテラ症候群（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。約半数は蛋白尿や血尿を呈する腎症を発症、その一部は末期腎不全に進行し、腎予後がQOLに多大な影響を及ぼす。原因は*LMX1B*の遺伝子異常である。

*LMX1B*変異はまたネイルパテラ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孤発性腎症(*nail-patella-like renal disease*(NPLRD))や家族性FSGSの原因となる。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、このような腎症は*LMX1B*関連腎症という一つの疾患概念として定義される。

本研究は爪膝蓋骨症候群と*LMX1B*関連腎症の診断基準等についての情報提供を進めるとともに、登録票による全国的な症例の集積を行っている。本年度は現在研究班で把握しているネイルパテラ症候群症例において、特にQOLと関連する腎症の臨床病理学的検討、また臨床像と遺伝子変異の関係について解析を行った。この検討により若年期から腎不全に至る症例が少なからず存在すること、ほとんどの症例で特徴的な病理学的所見を呈すること、重度の腎症を呈する患者では*LMX1B*のホメオドメイン領域の極く狭い領域に変異を有する場合は多いことが明らかになった。

A. 研究目的

ネイルパテラ症候群（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。

*LMX1B*はホメオドメインと一対のLIMドメインを持つ、LIMホメオドメイン蛋白のをコードしている。ヒト*LMX1B*は402個のアミノ酸よりなり、そのmRNAは胎児、成人とも腎臓に強く発現している。胎児期には*LMX1B*は膝蓋骨や手指の背側組織、特に母指側に強く見られ、爪膝蓋骨症候群の表現型の部位と一致する。*Lmx1b*ノックアウトマウスのホモ接合体欠失個体で爪の低形成、膝蓋骨の欠損、腎の異常などの類似の症状を呈す

る(Chen et al., 1998)。*LMX1B*変異によって腎症が発症するメカニズムとしては腎糸球体上皮細胞機能障害と考えられる。腎糸球体上皮細胞特異的な*Lmx1b*ノックアウトマウスが蛋白尿を呈することがその根拠である(Burghardt et al., 2013; Suleiman et al., 2007)。

爪膝蓋骨症候群腎症の腎組織所見としては、光学顕微鏡レベルでは腎不全の程度に応じた所見であり、FSGS、増殖性糸球体腎炎など多様で特徴的な所見がない(Bongers et al., 2002)。しかし電子顕微鏡で不規則に肥厚した糸球体基底膜、その緻密層に認められる虫食い像(moth-eaten appearance)、タンニン酸染色やリンタングステン酸染色などの特殊染色により基底膜とメサンギウム基質にコラーゲン線維束が認められる。また免疫染色では沈着するコラーゲン線維はIII型コラーゲンである。

一方、ネイルパテラ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。近年私達は NPLRD の原因を *LMX1B* 変異と同定した(Isojima et al., 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(R246Q)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を引き起こすことが報告されている(Boyer et al., 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。我々はこれまで *LMX1B* を原因とするこれらの腎疾患を *LMX1B* 関連腎症として提唱し、診断基準の作成を行った (*LMX1B* 関連腎症の実態調査と診断基準の確立班 (H26-27 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治疾患政策研究事業))(Harita et al., 2017)。その結果本疾患は H29 年 4 月に指定難病となった。

本研究では、ネイルパテラ症候群および *LMX1B* 関連腎症の全体像を明らかにするために、登録票を送付し全国調査を実施する。また、症例の集積と合わせて *LMX1B* 遺伝子検査を行い、遺伝子変異と病像との関係を明らかにする。また患者および医療従事者への情報提供を行い、疾患病態についての理解の推進を図る。

指定難病への登録を受け、H29 年度はまず難病情報センターへのホームページでの情報提供を行った。また H26-27 年に行った実態調査以降の症例の集積をさらに進め、特にネイルパテラ症候群において腎機能が低下する症例の臨床的および遺伝的特徴を検討した。また医療機関への登録票を送付し、今後の調査に該当する症例の抽出を行った。

## B. 研究方法

### 1) ネイルパテラ症候群腎症の臨床病理学的解析

H26-27 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治疾患政策研究事業(*LMX1B* 関連腎症の実態調査と診断基準の確立)およびその後研究班で把握した患者について、主治医への二次調査の解析を行った。臨床情報は、カルテより抽出を行った。主要観察項目は以下の通りである。

1. 対象症例の基本情報：診断名、生年月、性別、年齢、
2. 家族歴：爪膝蓋骨症候群の家族歴、腎疾患(検尿異常、腎機能障害、末期腎不全)の家族歴、血族婚の有無

3. 診断にまつわる状況：診断の契機となった症状、診断年齢

4. 爪、膝蓋骨、腸骨、肘関節異常の有無

5. 検査：レントゲン所見での特徴的な所見の有無、尿検査、腎機能検査(血清クレアチニン、eGFR、GFR 区分は CKD1:  $\geq 90$ , CKD2: 60-89, CKD3: 30-59, CKD4: 15-30, CKD5:  $<15$  それぞれ mL/min/1.73m<sup>2</sup>)

6. 遺伝子検査：同定された *LMX1B* 変異の有無、その他の遺伝子変異の有無

7. 腎生検所見 (特に特徴的な基底膜変化の有無)

8. 経過中の状況：治療内容、維持透析の有無、腎移植の有無

また、病理所見に関しては可能な限り病理サンプルあるいはその画像を改めて研究班として検討した。

### 2) *LMX1B* 遺伝子変異解析

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. *PediatrRes* 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。

(倫理面への配慮)

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に従って行った。実態調査(疫学研究)、および遺伝子解析それぞれについて東京大学医学部倫理委員会の承認を得た。

遺伝子解析については各医療機関でネイルパテラ症候群および *LMX1B* 関連腎症疑いの患者を診断し、本人、家族の同意が得られた場合に、解析の同意を得た上で検体採取を行った。

## C. 研究結果

### 1) 難病情報センターへの情報提供

指定難病315として難病情報センターホームページ([www.nanbyou.or.jp](http://www.nanbyou.or.jp)) に病気の解説、診断・治療指針、FAQを掲載した。

## 2) ネイルパテラ症候群腎症の臨床病理学的解析

研究班で把握しているネイルパテラ症候群症例のうち、腎症を呈した症例は22例であった(表1)。腎症の発症年齢(尿所見異常あるいは浮腫等の臨床症状)は0歳から20歳、学校検尿や三歳時検尿などの検尿で見つかる例が多い。しかし中には小児期に蛋白尿に気づかれていても腎外症状を見落とされ、成人期に初めてネイルパテラ症候群の診断がなされた症例も存在した(Case10, (Nakata et al., 2017))。

腎生検が行われた症例は22例中13例、微小変化あるいは微小糸球体病変(Minor glomerular abnormalities)とされる症例が多いが、糸球体の硬化病変を巣状分節性糸球体硬化症(Focal Segmental Glomerulosclerosis: FSGS)認める症例も2例あった。

また電子顕微鏡所見としては本症候群に特徴的な糸球体基底膜の虫食い像(Moth-eaten appearance)や、糸球体基底膜へのコラーゲン繊維の沈着がみられる症例がほとんどであった(電顕施行症例9症例中8例)。一例(Case10)に関しては研究班で改めて病理所見を検討したものの、明らかな虫食い像や繊維沈着物を認めず、所々基底膜が菲薄化している所見のみを認めた(Nakata et al., 2017)。

22例のうち、末期腎不全に至った症例(CKD5)が4例、高度腎機能低下症例(CKD4)が2例あった。60代後半になり腎機能低下した症例(Case19)以外はいずれも10代から20代に腎機能が低下していた。またこれらの症例ではネフローゼレベルの蛋白尿を呈していた。

## 3) ネイルパテラ症候群腎症のLMX1B遺伝子解析

腎症を呈した22症例のうち、腎症の重症度が高い症例を中心に、同意が得られた12症例にLMX1B遺伝子解析を行なった。

1例では新規変異(c.783\_784insC)、10例で既知の変異(p.R223Q, c.819+1 G>A, p.V265L, p.V265F, p.E57X)を認めた。この中にはすでに論文で発表済みの症例も含まれる(Case 10(Nakata et al., 2017), Case 6,14 (Sato et al., 2005))。1例(Case 8)では明らかなネイルパテラ症候群による腎症を呈していたものの、サンガー法ではLMX1B遺伝子の異常を検出しなかった。

## D. 考察

## ネイルパテラ症候群腎症の自然歴と腎病理所見

今回の検討により、ネイルパテラ症候群腎症の多くの症例では小児期から検尿異常が存在していた(表)。最終観察時においても小児例を多く含むため、長期的な腎予後を推定することはできないものの、成人例、特に50歳以上であっても腎機能が保たれる症例も存在したが、これらの症例では血尿のみあるいは蛋白尿が軽度であった。

診断に関しては腎外所見が軽微な場合には巣状糸球体硬化症など腎症のみの診断がなされていて、長期の経過後に本症候群と診断される例(Case10, (Nakata et al., 2017))が存在した。また病理学的にCase10をのぞいた全ての電顕検討例で特徴的な基底膜病変が存在していた(表)。

本症の診断のためには検尿異常を呈する症例の診療に立って、腎外症状を適切に評価すること、また電顕所見を含めた病理学的検討が重要であると考えられる。

## 高度腎機能障害を呈するネイルパテラ症候群腎症症例の特徴

ネイルパテラ症候群において腎症はQOLに大きな影響を及ぼすが、その腎症の予後は必ずしも悪くないとする報告も存在する(Lemley, 2009)。しかし、集団の腎症の予後についてはネイルパテラ症候群の母集団の性質に大きく影響される。H26-27の研究班で集積した症例を中心とした今回の検討では、日本腎臓学会や日本小児腎臓病学会などを中心とした患者データを基盤としており、国外の既報に比べて腎症として重症な例が多く集積されていると考えられる。この点については国外のこれまでの検討と比較しても貴重なデータと考えられる。

本検討により、ネイルパテラ腎症には若年期より高度な腎機能障害を呈する一群の症例が存在することが明らかになった(表)。これらの症例の発症時期は幼少期から小児期であり、蛋白尿の程度としては全例高度蛋白尿であった。腎生検の施行時期は症例でまちまちではあるものの、病理学的には、高度腎機能低下症例において必ずしも硬化病変が顕著というわけではなかった。なお60代後半から腎機能が悪化した症例については腎生検が行われておらず、ネイルパテラ症候群腎症の悪化なのか、他の要因なのかについては不明である。

蛋白尿の程度と予後が相関する可能性が考えられ、高度蛋白尿を呈する症例では腎機能悪化の可能

性が高く、注意深く経過を観察する必要がある。また本症の蛋白尿に対するレニンアンジオテンシン阻害薬などの治療はエビデンスに乏しいものの、他疾患への介入として認められている腎保護作用がある可能性もある。今後本症の長期的な進展を抑制するための蛋白尿抑制治療法の開発が待たれる。

#### ネイルパテラ症候群腎症のGenotype-Phenotype Correlation (遺伝子変異・表現型相関)

爪膝蓋骨症候群および*LMX1B*関連腎症としてはこれまでに180を超えるヘテロ接合体変異が報告されている (Bongers et al., 2005; Boyer et al., 2013; Ghomid et al., 2016)。父または母からの遺伝あるいはde novo変異が原因である。約20%の患者で変異が認められず、そのうち一部にはMLPA法などにより遺伝子の部分的な欠失が検出される症例や、プロモーター領域の変異や関連する別の遺伝子に起因する可能性が示唆される症例も存在する。ただしすべての患者に*LMX1B*を含めた遺伝子異常が認められる訳ではないため(Ghomid et al., 2016)、遺伝子検査は診断に必須ではなく、また異常がない場合でも診断を除外することはできない。

*LMX1B*のナンセンス変異は遺伝子の様々な部分に見られるのに対してミスセンス変異はLIMドメインおよびホメオドメインに集中している (Clough et al., 1999)。腎外症状については明らかな遺伝子変異・表現型相関は認められないが、ホメオドメインに変異を持つ症例では蛋白尿を有する頻度が有意に高いと報告されている(Bongers et al., 2008)。興味深い事に*LMX1B*関連腎症で認められる変異 (R246, R249, A278) は全てホメオドメインに存在する(Harita et al., 2017)。

腎症の中で、末期腎不全や高度腎機能障害に至る症例の遺伝学的特徴は不明であった。今回の調査には特に若年期に腎機能が低下する症例を含んでおり、それらの症例ではホメオドメインの極く狭い領域(アミノ酸262~274)に変異が集中していた(表)。しかし同一家系内で同一変異を有する患者であっても(Case 1, 3, 18, あるいはCase 4, 5, 13)、腎機能障害が若年期に進行する症例と、成人期まで腎機能が保たれる症例が存在し、家族内での臨床的重症度の多様性が示された。これは*LMX1B*以外の遺伝子の多型や環境因子などの関与が考えられる。またまたホメオドメイン以外の部位の変異(p.R223Q, p.E57X)も同定されたが、現在のところこれらの症例では腎機能は保たれていた。

ホメオドメインの一部の領域に変異を有する症例は腎症、特に重度の腎症を合併する可能性があり、注意が必要と考えられる。

#### 疾患についての情報提供と今後の解析

本症候群の診断のためには腎臓専門医、小児腎臓専門医のみではなく、一般小児科診療においてこの疾患の理解を広めることが重要と考えられる。難病情報センターに提供した本症候群の診断基準やFAQを通じて医療従事者や患者へ今後ますます正しい理解が広がると期待される。またH30年度に実施された登録票を用いた全国調査においてネイルパテラ症候群および*LMX1B*関連腎症の症例の診療の有無は22施設で「あり」との回答を得ており、そのうち*LMX1B*関連腎症の実態調査(2014-2015)で報告されたことが明らかになっている症例は7症例のみとの結果であった。このためそれ以外の症例は指定難病とされたあとの新たな症例か、前回の実態調査に含まれない症例と考えられる。これらの症例についても今後詳細な調査を行い、さらに網羅的な疾患の解析を行う予定である。

#### E. 結論

ネイルパテラ症候群症例について臨床病理学的特徴を行い、またQOLと関連する腎症と遺伝子変異の関係について解析を行った。その結果若年期から腎不全に至る症例が少なからず存在すること、ほとんどの症例で病理学的には特徴的な糸球体基底膜の変化を伴うこと、重度の腎症を呈する患者は*LMX1B*のホメオドメインの中で極く狭い領域に変異を有する例が多いことが明らかになった。今後本疾患についてのさらなる検討を進めることで、ネイルパテラ症候群や*LMX1B*関連腎症の特異的治療法の開発へつなげる病態解明が進展することが期待される。

#### 【参考文献】

- Bongers, E.M., de Wijs, I.J., Marcelis, C., Hoefsloot, L.H., and Knoers, N.V. (2008). Identification of entire *LMX1B* gene deletions in nail patella syndrome: evidence for haploinsufficiency as the main pathogenic mechanism underlying dominant inheritance in man. *Eur J Hum Genet* 16, 1240-1244.
- Bongers, E.M., Gubler, M.C., and Knoers, N.V. (2002). Nail-patella syndrome. Overview on clinical and molecular findings. *Pediatr Nephrol* 17, 703-712.
- Bongers, E.M., Huysmans, F.T., Levtchenko, E., de

- Rooy, J.W., Blickman, J.G., Admiraal, R.J., Huygen, P.L., Cruysberg, J.R., Toolens, P.A., Prins, J.B., *et al.* (2005). Genotype-phenotype studies in nail-patella syndrome show that LMX1B mutation location is involved in the risk of developing nephropathy. *Eur J Hum Genet* *13*, 935-946.
- Boyer, O., Woerner, S., Yang, F., Oakeley, E.J., Linghu, B., Gribouval, O., Tete, M.J., Duca, J.S., Klickstein, L., Damask, A.J., *et al.* (2013). LMX1B mutations cause hereditary FSGS without extrarenal involvement. *J Am Soc Nephrol* *24*, 1216-1222.
- Burghardt, T., Kastner, J., Suleiman, H., Rivera-Milla, E., Stepanova, N., Lottaz, C., Kubitz, M., Boger, C.A., Schmidt, S., Gorski, M., *et al.* (2013). LMX1B is essential for the maintenance of differentiated podocytes in adult kidneys. *J Am Soc Nephrol* *24*, 1830-1848.
- Chen, H., Lun, Y., Ovchinnikov, D., Kokubo, H., Oberg, K.C., Pepicelli, C.V., Gan, L., Lee, B., and Johnson, R.L. (1998). Limb and kidney defects in Lmx1b mutant mice suggest an involvement of LMX1B in human nail patella syndrome. *Nat Genet* *19*, 51-55.
- Clough, M.V., Hamlington, J.D., and McIntosh, I. (1999). Restricted distribution of loss-of-function mutations within the LMX1B genes of nail-patella syndrome patients. *Hum Mutat* *14*, 459-465.
- Ghoumid, J., Petit, F., Holder-Espinasse, M., Jourdain, A.S., Guerra, J., Dieux-Coeslier, A., Figeac, M., Porchet, N., Manouvrier-Hanu, S., and Escande, F. (2016). Nail-Patella Syndrome: clinical and molecular data in 55 families raising the hypothesis of a genetic heterogeneity. *Eur J Hum Genet* *24*, 44-50.
- Harita, Y., Kitanaka, S., Isojima, T., Ashida, A., and Hattori, M. (2017). Spectrum of LMX1B mutations: from nail-patella syndrome to isolated nephropathy. *Pediatr Nephrol* *32*, 1845-1850.
- Isojima, T., Harita, Y., Furuyama, M., Sugawara, N., Ishizuka, K., Horita, S., Kajihyo, Y., Miura, K., Igarashi, T., Hattori, M., *et al.* (2014). LMX1B mutation with residual transcriptional activity as a cause of isolated glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* *29*, 81-88.
- Lemley, K.V. (2009). Kidney disease in nail-patella syndrome. *Pediatr Nephrol* *24*, 2345-2354.
- Nakata, T., Ishida, R., Mihara, Y., Fujii, A., Inoue, Y., Kusaba, T., Isojima, T., Harita, Y., Kanda, C., Kitanaka, S., *et al.* (2017). Steroid-resistant nephrotic syndrome as the initial presentation of nail-patella syndrome: a case of a de novo LMX1B mutation. *BMC Nephrol* *18*, 100.
- 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.
- Suleiman, H., Heudobler, D., Raschta, A.S., Zhao, Y., Zhao, Q., Hertting, I., Vitzthum, H., Moeller, M.J., Holzman, L.B., Rachel, R., *et al.* (2007). The podocyte-specific inactivation of Lmx1b, Ldb1 and E2a yields new insight into a transcriptional network in podocytes. *Dev Biol* *304*, 701-712.
- F. 健康危険情報  
なし
- G. 研究成果の公表
- 論文発表
    - Harita Y, Kitanaka S, Isojima T, Ashida A, Hattori M. Spectrum of *LMX1B* mutations: from nail-patella syndrome to isolated nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 32(10):1845-1850, 2017
    - Harita Y. Application of next-generation sequencing technology to diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Exp Nephrol.* in press
    - Udagawa T, Harita Y, Miura K, Mitsui J, Ode KL, Morishita S, Urae S, Kanda S, Kajihyo Y, Tsurumi H, Ueda HR, Tsuji S, Saito A, Oka A. Amnionless-mediated glycosylation is crucial for cell surface targeting of cubilin in renal and intestinal cells. *Sci Rep.* 5:8(1):2351, 2018.
    - 張田豊： ネイルパテラ症候群(爪膝蓋骨症候群)/LMX1B関連腎症の特徴と治療の実際 新薬と臨牀 66巻12号 Page1592-1596, 2017
    - 張田豊： ネフローゼの病因論 小児内科 49巻4号 Page479-483, 2017
    - 張田豊： Fetomaternal Alloimmunity 腎臓内科・泌尿器科 5巻4号 Page408-412, 2017
    - 張田豊： 【小児臨床検査のポイント2017】尿一般検査 尿量、尿pH、尿比重、尿浸透圧、尿潜血、尿蛋白、尿沈渣 小児内科49巻増刊 Page13-17, 2017
    - 張田豊： Developmental Origin of Health and Disease(DOHaD)学説と腎臓 日本腎臓学会誌 59巻8号 Page1240-1243, 2017
  - 学会発表
    - 張田豊： 妊娠と新生児糸球体疾患 (シンポジウム) 第60回日本腎臓学会学術総会 仙台、2017年5月27日
    - 張田豊： ゲノム情報を臨床へ～遺伝性腎疾患へのアプローチ～ 変異の病原性判断と家族への説明(シンポジウム) 第52回日本小児腎

臓病学会学術集会、東京、2017年6月1日

なし

3. 張田豊：早産・低出生体重の腎臓に及ぼす影響「DOHaDと腎疾患」(シンポジウム) 第39回腎臓セミナー Nexus Japan、東京、2017年8月26日
4. 張田豊：遺伝子から見た嚢胞性腎疾患(講演) 神奈川県予防医学協会、横浜、2017年9月30日
5. 張田豊：小児腎不全医療の新たな診断・取り組み(シンポジウム) 腎疾患における遺伝子解析の実際 第39回日本小児腎不全学会学術集会、淡路、2017年9月22日
6. 滝澤慶一、富井裕治、宮部瑠美、笹田洋平、金子直人、藪内智朗、佐藤泰征、石塚喜世伸、近元祐子、堀田茂、張田豊、三浦健一郎、服部元史 低形成腎に合併した膜性腎症の検討 第52回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2017年6月1~3日
7. 橋本多恵子、張田豊、三浦健一郎、秋岡祐子、久野正貴、堀江弘、荻野大助、三井哲夫、田宮元、山口裕、早坂清、服部元史 孤発性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群として発症したLAMB2遺伝子変異例 第52回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2017年6月1~3日
8. 金子直人、三浦健一郎、富井祐治、柏木保代、神田祥一郎、張田豊、橋本多恵子、藪内智朗、石塚喜世伸、近本裕子、秋岡祐子、田邊一成、服部元史 WT1変異には非典型的な多発腎嚢胞を認めた先天性ネフローゼ症候群の1女兒例、第60回日本腎臓学会学術集会 仙台、2017年5月26~28日
9. Tomohiro Udagawa, Kenichiro Miura, Shoichiro Kanda, Akihiko Saito, Yutaka Harita: Mutations of Amnionless gene cause tubular proteinuria through defect in complex formation with cubilin 第52回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2017年6月1~3日

#### 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



Case	Sex	LMX1B mutation	Age at onset	Diagnosis at onset	Kidney Histology		Unique GBM changes by EM	Age at the last follow-up	CKD Stage
					LM	EM			
1	M	p.R223Q	0	Hematuria	ND	ND	ND	9	1
2	M	ND	1	Hematuria	ND	ND	ND	7	1
3	F	p.R223Q	2	Proteinuria	MCD	Moth-eaten appearance	+	10	1
4	M	p.V265F	3	Proteinuria	ND	ND	ND	17	5
5	F	p.V265F	3	Proteinuria	ND	ND	ND	15	1
6	F	p.N269_Q270del	3	Hematuria/Proteinuria	MCD	Collagen fibrils in GBM	+	11	1
7	M	ND	3	Hematuria/Proteinuria	MCD	ND	ND	5	1
8	M	No mutation found	4	NS	Diffuse thickening of GBM	ND	ND	24	5
9	M	ND	7	Hematuria	ND	ND	ND	8	1
10	F	c.819+1 G>A	7	NS	FSGS	Focal thickening of GBM	-	25	4
11	M	c.783_784insC, p.V262fs	7	Proteinuria	Mesangial proliferation	Moth-eaten appearance	+	15	5
12	M	ND	8	Hematuria/Proteinuria	MCD	Moth-eaten appearance	+	8	1
13	M	p.V265F	8	Proteinuria	ND	ND	ND	44	2
14	M	p.V265L	9	Proteinuria	MCD	Moth-eaten appearance	+	23	4
15	M	ND	9	Proteinuria	MCD	Collagen fibrils in GBM	+	21	1
16	M	ND	12	Proteinuria	ND	ND	ND	12	1
17	M	ND	15	Hematuria/Proteinuria	MCD	ND	ND	18	1
18	F	p.R223Q	17	Proteinuria	ND	ND	ND	34	ND
19	F	ND	18	Proteinuria	ND	ND	ND	74	5
20	F	ND	20	Hematuria/Proteinuria	Focal / Global Sclerosis	Moth-eaten appearance	+	59	1
21	M	p.E57X	20	Hematuria	FGO	ND	ND	56	2
22	F	ND	ND	ND	MCD / Deposition of IgA	Moth-eaten appearance	+	20	1

LM, light microscopy; EM, electron microscopy; MCD, minimal change disease; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; FGO, focal glomerular obsolescence; ND, not determined; GBM, glomerular basement membrane