

小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立に関する研究：  
遺伝性腎疾患の原因遺伝子解析と臨床遺伝専門医の関与について

研究分担者 森貞直哉 神戸大学医学研究科・客員准教授

#### 研究要旨

##### 【研究目的】

難治性腎疾患には多くの遺伝性腎疾患が含まれる。臨床遺伝専門医として本研究に参画して各種遺伝性腎疾患の遺伝子解析を施行した。さらに遺伝カウンセリング体制の構築について検討した。

##### 【研究方法】

小児慢性腎疾患(CKD)の原因となる先天性腎尿路異常(CAKUT)、ネフロン癆関連シリオパチー、多発性嚢胞腎などについて、その原因遺伝子解析を主に次世代シーケンサーを用いて包括的に施行した。

##### 【結果】

平成30年度は遺伝性腎疾患114家系の遺伝子解析を施行し、46家系で遺伝子変異を同定した。CAKUT16家系、ネフロン癆関連シリオパチー15家系、多発性嚢胞腎12家系、その他3家系であった。

##### 【考察】

今回の解析ではCAKUT以外にもネフロン癆や多発性嚢胞腎などさまざまな遺伝性腎疾患の原因遺伝子を同定できた。うち3家系は血族婚であり、血族婚家系でのリスク評価に重要な知見が得られた。

##### 【結論】

包括的な遺伝子解析は原因遺伝子の同定および遺伝カウンセリングに有用であり、その啓発を進めていく。

#### A. 研究目的

本研究（小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立）の対象疾患である難治性腎疾患には多くの遺伝性腎疾患が包含されている。研究分担者（森貞）はH30年度も引き続き臨床遺伝専門医として本研究に参加し、小児の慢性腎疾患（chronic kidney disease, CKD）の原因となる各種腎疾患の遺伝子解析を施行した。その上で本邦小児CKDの遺伝学的背景を明らかにし、適切な遺伝カウンセリング体制を構築することを目的とした。

#### B. 研究方法

わが国の各医療機関から提供された患者検体（末梢血由来DNA、一部は臍帯などその他の組織由来DNA）を用いて解析を施行した。小児CKDの最大の原因疾患である先天性腎尿路異常（congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT）、常染色体優性および劣性多発性嚢胞腎、ネフロン癆および関連シリオパチーの原因遺伝子解析を、われわれが独自でデザインした次世代シーケンサー（next generation sequencing, NGS）腎疾患解析パネル（181種）を用いて包括的に施行した。一部の症例についてはアレイCGHや、さらに多数の遺伝子（4,813種）を包含したNGS解析パネルを用いて解析を行なった。

（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

2018年4月から2019年3月までに114家系の解析を行ない、そのうち46家系で原因遺伝子を同定した（同定率40.3%）。内訳は、CAKUT16家系（*PAX2* 5家系、*HNF1B* 4家系、*GATA3*および*SALL1* 各2家系、*GREB1L*、*PBX1*、*WT1* 各1家系）、ネフロン癆関連シリオパチー15家系（*NPHP1* 5家系、*BBS1*、*IQCBI*、*NPHP3* 各2、*ANKS6*、*SDCCAG8*、*TMEM67*、*WDR35*、各1家系）、多発性嚢胞腎12家系（*PKHD1* 7家系、*PKD1* 4、*TSC2-PKD1*隣接遺伝子欠失1）、その他3家系（*REN*による常染色体優性間質性腎疾患、*PEX6*によるZellweger病、染色体6p欠失による巣状糸球体硬化症各1家系）であった。*PEX6*によるZellweger病は当初ネフロン癆関連シリオパチーと考えられていたが、腎疾患パネルでの解析で異常が同定できず、他遺伝子を対象としたNGS網羅的解析パネルを用いて診断した。

#### D. 考察

今回の解析では、全体として原因遺伝子同定率は昨年の報告の37.5%から40.3%と微増した。施行した114家系のうち68家系に腎疾患解析パネルを用いたNGS解析を施行し、うち37家系（54.4%）で原因遺伝子を同定できた。NGSを用いた包括的解析が有用である可能性が示唆された。

今回の症例のうち、3家系が血族婚による常染色体劣性遺伝機序による遺伝性腎疾患であった（*ANKS6*、*BBS1*、*PEX6*）。このことは血族婚家系に対する遺伝カウンセリングを施行する上で重要な知見になると考えられる。

腎疾患に対する遺伝カウンセリング体制の構築

に向けて、分担研究者らは「腎泌尿器臨床遺伝コンソーシアム」（代表：千葉大学泌尿器科学・市川智彦教授）を組織し、2019年度から日本泌尿器科学会、日本小児腎臓病学会などでの活動を開始する予定としている。

#### E. 結論

包括的な遺伝子解析が原因遺伝子の同定および遺伝カウンセリングに有用である。今後は具体的な腎泌尿器疾患に対する遺伝カウンセリング体制を構築するための啓発活動が重要となる。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究成果の公表

##### 1. 論文発表

1. Inaguma Y, Kaito H, Morisada N, Iijima K, Tanaka R. Renal-hepatic-pancreatic dysplasia-1 diagnosed on comprehensive gene analysis. *Pediatr int.* 2019; 61(2) 210-212.
2. Ohara Y, Okada Y, Yamada T, Sugawara K, Kanatani M, Fukuoka H, Hirota Y, Maeda T, Morisada N, Iijima K, Ogawa W. Phenotypic differences and similarities of monozygotic twins with maturity-onset diabetes of the young type 5. *J Diabet Invest.* 2019
3. Fujimura J, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Nakanishi K, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Nakanishi K, Shima Y, Miyako K, Nozu Y, Morisada N, Nagase H, Ninchoji T, Kaito H, Iijima K. Clinical and Genetic Characteristics in Patients with Gitelman Syndrome. *Kidney Int Reports* 2019; 4(1) 119-125.
4. Sakakibara N, Morisada N, Nozu K, Nagatani K, Ohta T, Shimizu J, Wada T, Shima Y, Yamamura T, Minamikawa S, Fujimura J, Horinouchi T, Nagano C, Shono A, Ye MJ, Nozu Y, Nakanishi K, Iijima K. Clinical spectrum of male patients with OFD1 mutations. *J Hum Genet* 2019; 64(1) 3-9.
5. Horinouchi T, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Omori T, Nakanishi K, Fujimura J, Ashida A, Kitamura M, Kawano M, Shimabukuro W, Kitabayashi C, Imafuku A, Tamagaki K, Kamei K, Okamoto K, Fujinaga S, Oka M, Igarashi T, Miyazono A, Sawanobori E, Fujimaru R, Nakanishi K, Shima Y, Matsuo M, Ye MJ, Nozu Y, Morisada N, Kaito H, Iijima K. Detection of Splicing Abnormalities and Genotype-Phenotype Correlation in X-linked Alport Syndrome. *J Am Soc*

*Nephrol.* 2018; 29(8) 2244-2254.

6. Matsunoshita N, Nozu K, Yoshikane M, Kawaguchi A, Fujita N, Morisada N, Ishimori S, Yamamura T, Minamikawa S, Horinouchi T, Nakanishi K, Fujimura J, Ninchoji T, Morioka I, Nagase H, Taniguchi-Ikeda M, Kaito H, Iijima K. Congenital chloride diarrhea needs to be distinguished from Bartter and Gitelman syndrome. *J Hum Genet* 63(8) 887-892.
7. Ninchoji T, Iwatani S, Nishiyama M, Kamiyoshi N, Nakagawa T, Taniguchi-Ikeda M, Morisada N, Ishibashi K, Iijima K, Ishida A, Morioka I. Clinical factors associated with prehospital exacerbation of anaphylaxis in children. *Minerva pediatrica* 2018; 70(3) 212-216.
8. Ninchoji T, Iwatani S, Nishiyama M, Kamiyoshi N, Taniguchi-Ikeda M, Morisada N, Ishibashi K, Iijima K, Ishida A, Morioka I. Current Situation of Treatment for Anaphylaxis in a Japanese Pediatric Emergency Center. *Pediatric emergency care.* 2018; 34(4) e64-e67
9. Yoshioka M, Morisada N, Toyoshima D, Yoshimura H, Nishio H, Iijima K, Takeshima Y, Uehara T, Kosaki K. Novel BICD2 mutation in a Japanese family with autosomal dominant lower extremity-predominant spinal muscular atrophy-2. *Brain Dev* 2018; 40(4) 343-347.
10. 森貞直哉, 飯島一誠. 腎合併症を持つ発達障害・重症心身障害児と移行期医療, 日本腎臓学会誌, 2018, 60(7), 992-995.
11. 森貞直哉. 遺伝学的検査の実際. 小児科診療, 2018; 81(12): 1711-1715.
12. 森貞直哉, 野津寛大, 飯島一誠. 未診断疾患における網羅的ゲノム解析時代の遺伝カウンセリング 小児慢性腎臓病(CKD)の原因遺伝子解析と遺伝カウンセリング, 日本遺伝カウンセリング学会誌, 2018, 39(1), 31-36.
13. 岩城拓磨, 若林誉幸, 井上杏海, 入江加奈子, 福家典子, 近藤健夫, 小西行彦, 岡田 仁, 日下 隆, 森貞直哉, 飯島一誠. Branchio-oto-renal 症候群に脳海綿状血管腫を合併し, EYA1 の新規変異を認めた 1 例, 日本小児腎臓病学会雑誌, 2018, 31(1), 44-50.
14. 森貞直哉, 飯島一誠. 指定難病最前線 (Volume 58) 鰓耳腎(BOR)症候群の特徴と診療の実際, 新薬と臨牀, 2018, 67(4), 461-464.

##### 2. 学会発表

1. KAT6B 遺伝子変異により診断した

- Young-Simpson 症候群の一例, ポスター, 柄川剛, 森貞直哉, 飯島一誠, 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会, 2019/1/11, 国内
2. OFD1 に変異を有する生存男児 4 例の遺伝子型と臨床像, ポスター, 森貞直哉, 榊原菜々, 清水順也, 長谷幸治, 大田敏之, 和田卓三, 島友子, 中西浩一, 野津寛大, 飯島一誠, 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会, 2019/1/11, 国内
  3. 肥大型心筋症を認めた NAA10 異常の 1 男児例, ポスター, 花房宏昭, 森貞直哉, 富永健太, 春名晶子, 上村裕保, 飯島一誠, 第 41 回日本小児遺伝学会学術集会, 2019/1/11, 国内
  4. OFD1 に変異を有するシリオパチーの生存男児 3 例, 口頭, 榊原菜々, 森貞直哉, 青砥悠哉, 石河慎也, 長野智那, 南川将吾, 山村智彦, 清水順也, 和田卓三, 島友子, 中西浩一, 野津寛大, 飯島一誠, 第 40 回日本小児腎不全学会学術集会, 2018/11/8, 国内.
  5. 先天性腎尿路異常の臨床像と遺伝子変異の関連性: 単施設 64 例の解析, 口頭, 石和翔, 佐藤舞, 金森透, 西健太郎, 奥津美夏, 小椋雅夫, 佐古まゆみ, 亀井宏一, 伊藤秀一, 森貞直哉, 野津寛大, 飯島一誠, 石倉健司, 第 40 回日本小児腎不全学会学術集会, 2018/11/8, 国内.
  6. WDR35 遺伝子変異によるネフロン癆関連シリオパチーの同胞例, 口頭, 角田朋大, 柴野貴之, 西岡隆文, 寺崎英佑, 前川講平, 森貞直哉, 飯島一誠, 服部益治, 竹島泰弘, 第 40 回日本小児腎不全学会学術集会, 2018/11/8, 国内.
  7. 3 歳児検尿を契機に発見された TTC21B 変異の一例, 口頭, 白鳥孝俊, 櫻井俊輔, 阿部祥英, RiniRosanti, 長野智那, 中西啓太, 野津寛大, 飯島一誠, 森貞直哉, 山口裕, 水野克己, 第 40 回日本小児腎不全学会学術集会, 2018/11/8, 国内.
  8. 腎移植前精査中に HNF1B 異常を同定した先天性腎尿路異常の 1 例, 口頭, 久富隆太郎, 三浦健一郎, 神田祥一郎, 谷口洋平, 長澤武, 伴英樹, 白井陽子, 金子直人, 藪内智朗, 高木陽子, 石塚喜世伸, 秋岡祐子, 原太一, 森貞直哉, 飯島一誠, 服部元史, 第 40 回日本小児腎不全学会学術集会, 2018/11/8, 国内.
  9. 新規 PAX2 遺伝子変異が同定された non-syndromic CAKUT の女児例, 口頭, 櫻谷浩志, 梅田千里, 西野智彦, 富井祐治, 渡邊佳孝, 野津寛大, 森貞直哉, 飯島一誠, 藤永周一郎, 第 40 回日本小児腎不全学会学術集会, 2018/11/8, 国内.
  10. 常染色体優性間質性腎疾患 (ADTKD) の原因遺伝子と臨床像, 口頭, 森貞直哉, 榊原菜々, 長野智那, 運崎愛, 岡田絵里, 今澤俊之, 野津寛大, 飯島一誠, 第 63 回日本人類遺伝学会, 2018/10/20, 国内.
  11. *PIK3CA* の体細胞モザイク変異による CLOVES 症候群の 1 女児例, ポスター, 花房宏昭, 森貞直哉, 野村正, 運崎愛, 小林大介, 森健, 野津寛大, 中尾秀人, 飯島一誠, 第 63 回日本人類遺伝学会, 2018/10/19, 国内.
  12. *GRIN1* 変異による重度知的障害にてんかんを伴った 1 女児例, ポスター, 運崎愛, 花房宏昭, 石田悠介, 徳元翔一, 山口宏, 豊嶋大作, 丸山あずさ, 森貞直哉, 飯島一誠, 第 63 回日本人類遺伝学会, 2018/10/19, 国内.
  13. WDR35 遺伝子変異によるネフロン癆関連シリオパチーの同胞例, ポスター, 西岡隆文, 柴野貴之, 角田朋大, 寺崎英佑, 前川講平, 森貞直哉, 飯島一誠, 服部益治, 竹島泰弘, 第 48 回日本腎臓学会西部学術大会, 2018/9/29, 国内.
  14. 腎生検と遺伝子検査にて診断できた髄質嚢胞腎の一例, ポスター, 藤原光史, 森貞直哉, 嶋津啓二, 服部洗輝, 長谷川申治, 楠田梨沙, 飯島一誠, 田中敬雄, 第 48 回日本腎臓学会西部学術大会, 2018/9/29, 国内.
  15. 遺伝子解析にて診断しえた ARPKD の成人例, ポスター, 木下千春, 松田航一, 河合裕美子, 岡田あかね, 森貞直哉, 飯島一誠, 第 48 回日本腎臓学会西部学術大会, 2018/9/29, 国内.
  16. KAT6B 異常による Genitopatellar 症候群の 1 女児例, 口頭, 森貞直哉, 運崎愛, 坂田亮介, 杉多良文, 田中敏克, 田中亮二郎, 飯島一誠, 第 275 回日本小児科学会兵庫県地方会, 2018/9/29, 国内.
  17. Copy Number Variations 解析により遺伝

学的診断が臨床診断と異なる結果を得た 4 症例の検討, 口頭, 長野智那, 野津寛大, 森貞直哉, 松村千恵子, 榊原菜々, 中西啓太, 藤村順也, 堀之内智子, 山村智彦, 南川将吾, 貝藤裕史, 飯島一誠, 第 53 回日本小児腎臓病学会, 2018/6/29, 国内.

18. 次世代シーケンサーによるネフロン瘻関連シリオパチーの包括的遺伝子解析, 口頭, 榊原菜々, 森貞直哉, 長野智那, 藤村順也, 堀之内智子, 中西啓太, 南川将吾, 山村智彦, 貝藤裕史, 野津寛大, 飯島一誠, 第 53 回日本小児腎臓病学会, 2018/6/29, 国内.
19. 新規 BICD2 遺伝子変異を持つ下肢優位型常染色体優性脊髄性筋萎縮症の一日本人家系, 口頭, 吉岡三恵子, 森貞直哉, 豊嶋大作, 西尾久英, 飯島一誠, 竹島泰弘, 上原朋子, 小崎健次郎, 第 60 回日本小児神経学会, 2018/6/2, 国内.
20. 小児遺伝性疾患に対するゲノム医療体制の構築に向けて, 口頭, 森貞直哉, 第 274 回日本小児科学会兵庫県地方会, 2018/5/19, 国内

#### 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  
特記事項なし