

ネイルパテラ症候群／LMX1B関連腎症の医療水準の向上，診断基準，診療ガイドの整備と普及に関する研究
研究分担者 張田 豊 東京大学・医学部附属病院・准教授

研究要旨

【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。LMX1Bの遺伝子異常が原因である。

一部の患者では蛋白尿や血尿を呈する腎症を発症し、まれに末期腎不全に進行する。腎予後が本症候群のQOLに多大な影響を及ぼすが、腎症の進展と関連する因子については不明な点が多かった。指定難病として本疾患の遺伝学的検査が普及しつつあり、診断基準の改定に向け腎機能高度低下あるいは末期腎不全と関連する因子を解析した。

【研究方法】

ネイルパテラ症候群腎症の Genotype-Phenotype 相関および臨床像を解析した。

【結果】

重篤な腎症を呈したネイルパテラ症候群患者で認められた変異は LMX1B と DNA との結合に重要なホメオドメインの特定の Helix 構造に存在しており、また腎機能低下症例では全例で高度蛋白尿を呈していたことを明らかにした。

【考察・結論】

重症腎症症例の遺伝的臨床的特徴を明らかにした。一方で同じ変異を有していても表現型には個人差が存在するため、変異の種類以外にも腎予後を規定する因子が存在することも判明した。この知見をもとに現行の診断基準の修正が望まれた。また本疾患概念の周知を目標として、英語版の診断基準の作成や総説論文を発表した。

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。原因はLMX1Bの遺伝子異常である。

ネイルパテラ症候群患者の約半数は蛋白尿や血尿を呈する腎症を発症し、その一部は末期腎不全に進行する。腎不全に至る症例の割合は高くはないものの、腎予後は本症候群のQOLに多大な影響を及ぼす。腎機能が高度に低下した症例あるいは腎不全症例の報告は限られており、どのような因子が重症腎症の発症と関係するかについては不明な点が多い。

本邦のネイルパテラ症候群症例について、腎機能高度低下あるいは末期腎不全となる症例の遺伝子変異の特徴を明らかにし、それを用いて診断基準等の修正を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1) 症例の集積

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。

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。PCR 産物を用いてダイレクトシーケンス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) 重症腎症合併ネイルパテラ症候群の原因となる

LMX1Bの遺伝子変異および臨床像の特徴

高度腎機能低下(CKD Stage4および末期腎不全)症例で同定されたLMX1B p.V262fs, p.V265F, p.V265L, p.V265F, c819+1G>Aの変異を変異バリエーションのデータベースであるLOVD (<https://database.s.lovd.nl/shared/genes>)、およびClinVar (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)に登録した。

これらの変異のほとんどはホメオドメインの一部に集積していた。末期腎不全に陥った既報症例で遺伝子変異が同定されている症例は少ないものの、LIMドメインに存在するp.C59Y, p.E57Xを除いて他の変異(p.A236P, c.741+1G>A, p.V263D)もホメオドメインに存在した。同定された変異は第3および第4ヘリックスに集積しており、第3ヘリックスはDNA二重らせん構造の主溝(Major groove)と最も接する領域に存在し、DNAの塩基配列を特異的に認識する上で中心的な役割を果たすと考えられた。

臨床的には本邦の症例のうち若年者で末期腎不全に至っている症例は3例あった。蛋白尿発症年齢、蛋白尿の程度などに着目すると、これらの症例はいずれもネフローゼレベルあるいは高度蛋白尿を呈していた。既報のそのほかの変異を有する症例でも同様に小児期から若年期に末期腎不全となっていた。

また同一変異を有する家系の検討では、蛋白尿や腎機能に家族間でも大きな違いがあること、すなわち変異だけが重症度を規定するわけではないことが判明した。

これらの結果について英文誌に報告した (Harita Y et al. Eur J Hum Genet 2020)。

2) 診断ガイドの普及をめざした情報提供

2)-1 英語版診断基準の作成

ネイルパテラ症候群およびLMX1B関連腎症の診断基準については国際的に学術的に広く用いられているものは存在しない。本邦の診断基準の広い周知を目的として、英語版の疾患概要と診断基準を作成した。診断基準は以下の通りである。

(1) Diagnostic criteria for nail-patella syndrome

A. Primary criterion:

Nail hypoplasia or dysplasia

(It is often present in the fingers,

prominently on the thumb side. If it is present in the toes, the condition is more prominent in the little toe side. Severity varies from complete absence to hypoplasia. In some individuals, minor abnormality such as triangular lanulae, spoon nail, discoloration, or splits are the only feature. The condition is often observed from birth. The mild abnormalities can be easily missed.)

B. Secondary criteria:

1. Patellar aplasia/hypoplasia
2. Elbow deformities
3. Iliac horns

C. Genetic testing

Heterozygous mutation in the LMX1B gene

D. Differential diagnosis

All the following differential diagnoses are excluded

1. Meier-Gorlin syndrome (OMIM224690)
2. Genitopatellar syndrome (OMIM606170)
3. DOOR syndrome (OMIM220500)
4. Mosaic trisomy 8
5. Coffin Siris syndrome (OMIM135900)/BOD syndrome (OMIM113477)
6. RAPADILINO syndrome (OMIM266280)

E. Referential criteria:

1. Family history of nail-patella syndrome
2. Kidney impairment (hematuria, proteinuria, or renal dysfunction)
3. Characteristic electron microscopic findings of the glomerular basement membrane (Kidney biopsy is considered in patients with kidney impairment, but it is not essential for diagnosis of nephropathy of this disease. Characteristic histopathological findings are thickening or a moth-eaten appearance of the glomerular basement membrane. The deposition of type III collagen fibers can be observed in the lamina densa in the thickened glomerular basement membrane or in the mesangial matrix. Fibril clusters in glomerular basement membrane can be stained with phosphotungstic acid, tannic acid, or uranyl acetate/lead citrate staining.)

< Diagnostic category >

Definite: (A) + (at least one criterion of B or C) + (D) (exclude differential diseases in D)

(2) Diagnostic criteria for LMX1B-associated nephropathy

A. Primary criterion:

1. Kidney impairment

(hematuria (1+ or more by dipstick), proteinuria (urinary protein greater than or equal to 0.15g/gCr), or renal dysfunction (eGFR < 90 mL/min/1.73 m²))

2. Diagnostic criteria for nail-patella syndrome are not met

B. Secondary criteria

Characteristic electron microscopic findings of the glomerular basement membrane

(Kidney biopsy is considered in patients with kidney impairment, but it is not essential for diagnosis of nephropathy of this disease. Characteristic histopathological findings are thickening or a moth-eaten appearance of the glomerular basement membrane. The deposition of type III collagen fibers can be observed in the lamina densa in the thickened glomerular basement membrane or in the mesangial matrix. Fibril clusters in glomerular basement membrane can be stained with phosphotungstic acid, tannic acid, or uranyl acetate/lead citrate staining.)

C. Genetic testing

Heterozygous mutation in the LMX1B gene (Genetic testing for the LMX1B gene mutation is considered for patients with abnormal urinary findings or renal dysfunction whose kidney biopsy demonstrates characteristic findings of the glomerular basement membrane by electron microscopy, or who have family history of kidney disease consistent with autosomal dominant inheritance.)

< Diagnostic category >

Definite: (Both criteria of A) + (at least one criterion of B or C)

Cases with other causes for kidney impairment (morphological abnormalities of kidney, or kidney diseases due to other known gene abnormalities, other than LMX1B gene) should be excluded.

< Severity classification >

Cases are categorized as “severe” by the Chronic Kidney Disease

Severity Classification or by urinary protein/creatinine ratio greater or equal to 0.5g/gCr regardless of kidney function.

2)-2 腎臓内科医に向けた情報提供として総説を作成した(腎臓内科 12巻5号, 2020)。

疾患の認知度向上を目指して総説で疾患についてわかりやすく解説を行った。

D. 考察

本研究では重症な腎症を呈する症例の遺伝学的臨床的特徴を明らかにした。2020年度の診療報酬改定によりネイルパテラ症候群(爪膝蓋骨症候群)/LMX1B関連腎症に対して遺伝学的検査が保険適用となり、その変異の解釈の必要性が増している。本研究の成果は本症候群と診断された患者の予後を判断する上で極めて重要と考えられる。

この結果を踏まえて2017年に作成されたネイルパテラ症候群の疾患概要の5. 予後の部分に「蛋白尿の程度が強い症例、特にLMX1BのLIMドメインのN末端あるいはホメオドメインに変異を有する症例で腎機能が低下する症例が多く報告されている。特にそのような場合は腎機能の低下の可能性について注意が必要である。」の加筆が望ましいと考えられた。

本症候群に関しては指定難病や小児慢性疾患としての登録が未だ少なく、未診断の症例が存在することが想定される。公的情報源として指定難病ホームページや小児慢性疾患疾病情報センターホームページは極めて重要であり、その情報のアップデートが必要と考える。小児慢性疾患疾病情報センターの情報(概要、診断の手引き)についても改訂を予定している。また広く周知するために英語版の診断基準を作成し、また小児科にとどまらず内科医向けの情報提供を行っている。今後も最新の研究成果に基づいた情報提供が重要である。

E. 結論

本研究で明らかにしたネイルパテラ症候群およびLMX1B関連腎症の知見をもとに、本疾患の診断や診療に役立つ情報の周知にむけて取り組む予定である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 1. 論文発表

Harita Y (Corresponding Author), Urae S, Akashio R, Isojima T, Miura K, Yamada T, Yamamoto K, Miyasaka Y, Furuyama M, Takemura T, Gotoh Y, Takizawa H, Tamagaki K, Ozawa A, Ashida A, Hattori M, Oka A, Kitanaka S: Clinical and genetic characterization of nephropathy in patients with nail-patella syndrome. Eur J Hum Genet. 28(10): 1414-1421, 2020

2. 張田豊：【腎臓内科医が知っておくべき遺伝性

腎疾患】ネイルパテラ症候群 腎臓内科 12巻5号, 2020

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし