

厚労科学研究補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ギャロウェイ・モワト症候群、小児慢性腎臓病・小児腎領域指定難病の全国調査体制の構築に関する研究

研究分担者	上村 治	一宮医療療育センター 小児科 センター長
研究協力者	佐藤 舞	国立成育医療研究センター 腎臓リウマチ膠原病科 医員
研究協力者	笠原克明	あいち小児保健医療総合センター 腎臓科 医長
研究協力者	塚口裕康	関西医科大学附属病院 臨床遺伝センター センター長

研究要旨

【研究目的】

本研究班の先行研究において、ギャロウェイ・モワト症候群の診断基準（1. 小頭症、2. 治療抵抗性か治療抵抗性と考えられる高度蛋白尿（尿蛋白/クレアチニン比 $\geq 1.0\text{g/gCr}$ 、または一日尿蛋白量 $\geq 1\text{g}$ ）、3. 耳介など顔貌の形態異常の3 症状を必須とすること）を策定し、小児慢性特定疾病ホームページに掲載した。代表的な原因遺伝子である *WDR73*、KEOPS complex をコードする遺伝子群（などの過去の報告症例の臨床経過や予後が異なり、追加二次調査が本疾患の原因・病態の解明につながる可能性がある。

【研究方法】

ギャロウェイ・モワト症候群（GAMOS）の代表的遺伝子異常である *WDR73* 変異と KEOPS complex などの過去の報告症例の臨床経過や予後を整理する。特に顔貌の Dymorphism の詳細について焦点を当て、総説を作成する。

【結果】

過去の GAMOS 症例の原因遺伝子の報告の論文を再度レビューしたところ、代表的遺伝子異常である *WDR73* 変異と KEOPS complex の臨床像に相違があり、中でも顔貌の特徴には疾患遺伝子の特異性を反映する可能性が示唆された。全世界的に GAMOS 報告は 100 数例あり、OMIM に登録されている原因 11 遺伝子の検出率について総説にまとめた。

【考察】

顔貌の特徴（特に耳介）は、原因遺伝子変異ごとに異なっており、臨床経過や予後の異なる疾患を包含している可能性が明らかとなり、さらなる二次調査が本疾患の原因・病態について解明につながる可能性がある。

【結論】

ギャロウェイ・モワト症候群について、既報論文で報告されている原因遺伝子別に、顔貌を含めた臨床症状を整理した。今後遺伝学的診断により、疾患が分子機序を軸に再編されることが望まれる。

A. 研究目的

ギャロウェイ・モワト症候群（GAMOS）は、臨床的に腎糸球体硬化症（ネフローゼ症候群）と小頭症（難治性てんかん、精神運動発達遅滞）を2主徴とし、様々な顔貌・四肢の小奇形を合併する疾患である。近年、臨床症状および脳、腎病理組織学的にも多様性のある疾患群であることが認識されるようになってきている。GAMOS類似例も多く報告され、鑑別が困難な例も経験することから、診断基準の策定が必要となっている。

GAMOSの原因病態は、腎糸球体上皮細胞と中枢神経ニューロンに共通する細胞機能障害があり、腎糸球体と脳の器官形成プロセスに異常を来すと、理解されている。

難病情報センターの診断基準の概略を述べると、「主症状（①中枢神経症状（難治性てんかん 精神運動遅滞）、②腎障害（糸球体硬化症）が必須で、

何らかの副症状（外表奇形、筋症状）を有するものとなっている。これは暫定的なもので幅広く患者情報を収集することを目的としているため、腎障害と中枢神経症状を合併する他の疾患（例えばミトコンドリア病）も含むものとなっている。やや曖昧なこの基準をもとに疾患調査を行うよりも、中核をなす症状で調査を行うことで、疾患概念が明確になり遺伝学的検査などにも貢献できるのではないかと考えた。

本研究班の先行研究（2013-2016）において、GAMOSの診断基準（1. 小頭症、2. 治療抵抗性か治療抵抗性と考えられる高度蛋白尿（尿蛋白/クレアチニン比 $\geq 1.0\text{g/gCr}$ 、または一日尿蛋白量 $\geq 1\text{g}$ ）、3. 耳介など顔貌の形態異常の3 症状を必須とする）を策定し、小児慢性特定疾病ホームページ掲載した。GAMOSの代表的遺伝子異常である *WDR73* 変異と KEOPS complex 変異（*OSGEP*, *TPRKB*, *TP53RK*, *LAGE3*）の既報告症例においては臨床経過や予後の相違が

あるが、その本邦における二次調査は本疾患の原因・病態について解明につながる可能性が考えられた。

#### B. 研究方法

論文調査をもとに、GAMOSの代表的な原因遺伝子である*WDR73*変異とKEOPS complex変異などの既報の症例報告の臨床経過や予後を整理し、疾患表現型の多様性を理解し、単一疾患と考えるか否かを考察する。そのために、まず日常診療で簡単に把握できる顔貌的特徴について焦点を当てる。顔貌特徴と疾患遺伝子を紐付け、疾患の理解を深め、情報を広く啓蒙することを目的とし、総説を作成する。

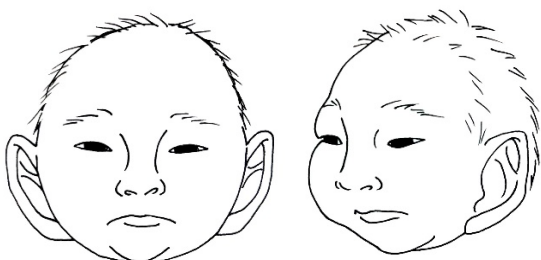
#### C. 研究結果

過去の遺伝子異常の報告のある論文について再度検討したところ、代表的な遺伝子異常である微小管調節因子*WDR73*変異と、tRNAの翻訳後修飾を担うKEOPS complexの臨床像に異なる点が多く存在し、特に今回の研究では顔貌的特徴が大きく異なることに注目した。それぞれの臨床的特徴を列記すると、*WDR73*変異では、出生後に進行する小頭症で、小脳低形成が必須であり、腎症の発症は遅く末期腎不全への進行は緩やかな例があり、耳介形成異常は報告なく、GAMOS診断基準を満たす症例は少ない。一方、KEOPS complexでは、出生時からの小頭症、脳回形成異常が多く、出生後早期にネフローゼ症候群を発症し末期腎不全に至り、耳介の形成異常（耳介低位、柔らかく、大きな耳など）が多く、GAMOS診断基準を満たす症例が多い、など特徴は大きく異なった。現在特徴的な顔貌を試験的に図示したものを以下に示す。

WDR73 ;



KEOPS complex ;



#### D. 考察

GAMOSの診断基準を、1. 小頭症、2. 治療抵抗性か治療抵抗性と考えられる高度蛋白尿（尿蛋白/クレアチニン比 $\geq 1.0$ g/gCr、または一日尿蛋白量 $\geq 1$ g）、3. 耳介など顔貌の形態異常の3症状を必須としたことにより、診断の基準はより明確化できたと考える。今後、顔貌の特徴を含めたDysmorphismsの情報の集積が必要である。臨床経過や予後の異なる疾患を包含している可能性が明らかとなり、その追及が本疾患の原因・病態について解明につながる可能性が考えられた。全世界でGAMOSの報告は100数例あり、疾患頻度には、民族差はないと考えられる。GAMOSの原因となる11遺伝子は、海外では全症例の40%に検出されている。今後の研究により、海外で主因と目されている報告KEOPS複合体の変異が、本邦でどれぐらい関与しているのかを解明していく必要がある。

#### E. 結論

ギャロウェイ・モワト症候群については、国際的にもまだ統一された診断基準はない。過去の論文で報告されている原因遺伝子を整理し、遺伝子別の顔貌特徴を整理し、臨床特徴から本症を鑑別疾患として想起できた遺伝子については過去の報告を整理し総説にまとめた。現在の研究班の提唱する診断基準であっても、臨床経過や予後の異なる疾患を包含するHeterogeneousな疾患群である可能性が高い。遺伝学的診断を取り入れた、原因分子に基づく疾患範疇の整理が行われることに期待が集まる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 塚口 裕康, 佐藤 舞, 笠原 克明, 上村 治, 石倉 健司. 先天性・遺伝性腎疾患 先天奇形症候群 Galloway-Mowat 症候群(脳・腎糸球体異形成). 日本臨床(別冊)腎臓症候群II 2022;129-134.
- Nishi K, Uemura O, Harada R, Yamamoto M, Okuda Y, Miura K, Gotoh Y, Kise T, Hirano D, Hamasaki Y, Fujita N, Uchimura T, Ninchoji T, Isayama T, Hamada R, Kamei K, Kaneko T, Ishikura K. Early predictive factors for progression to kidney failure in infants with severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2022 Aug 11. doi: 10.1007/s00467-022-05703-1. Online ahead of print.
- Hamada R, Kikunaga K, Kaneko T, Okamoto S, Tomotsune M, Uemura O, Kamei K, Wada N, Matsuyama T, Ishikura K, Oka A, Honda M. Ultrasonographic reference values and a simple yet practical formula for estimating average kidney length in Japanese children. *Pediatr Nephrol.* 2022 May 19. doi: 10.1007/s00467-022-05577-3. Online ahead of print.
- Fujita N, Uemura O, Harada R, Matsumura

- C, Sakai T, Hamasaki Y, Kamei K, Nishi K, Kaneko T, Ishikura K, Gotoh Y. Ultrasonographic reference values and a simple yet practical formula for estimating average kidney length in Japanese children. *Clin Exp Nephrol.* 2022; 26: 808-818.
- Gotoh Y, Uemura O, Fujita N, Hamasaki Y, Honda M, Ishikura K. Validation of the estimated glomerular filtration rate equation for Japanese children younger than 2 years. *Clin Exp Nephrol.* 2022; 26: 266-271.
  - Nagai Y, Mizutani Y, Nomura K, Uemura O, Saitoh S, Iwata O. Diagnostic rate of autism spectrum disorder in a high-survival cohort of children born very preterm: A cross-sectional study. *Int J Dev Neurosci.* 2022; 82: 188-195.
  - Nishimura T, Uemura O, Hibino S, Tanaka K, Kitagata R, Yuzawa S, Kasagi T, Fujita N. Serum albumin level is associated with mycophenolic acid concentration in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr.* 2022; 181: 1159-1165.
  - Uemura O, Ishikura K, Kamei K, Hamada R, Yamamoto M, Gotoh Y, Fujita N, Sakai T, Sano T, Fushimi M, Iijima K. Comparison of inulin clearance with 2-h creatinine clearance in Japanese pediatric patients with renal disease: open-label phase 3 study of inulin. *Clin Exp Nephrol.* 2022; 26: 132-139.
  - Inoki Y, Kamei K, Nishi K, Sato M, Ogura M, Ishiguro A. Incidence and risk factors of rituximab-associated hypogammaglobulinemia in patients with complicated nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2022; 37: 1057-1066.
  - Nishi K, Ogura M, Ishiwa S, Kanamori T, Okutsu M, Yokota S, Nada T, Sato M, Kamei K, Ishikura K, Ito S. Glucocorticoid discontinuation in pediatric-onset systemic lupus erythematosus: a single-center experience. *Pediatr Nephrol.* 2022; 37: 2131-2139.
  - Ishiwa S, Sato M, Kamei K, Nishi K, Kanamori T, Okutsu M, Ogura M, Sako M, Ito S, Orihashi Y, Ishikura K. Risks and renal outcomes of severe acute kidney injury in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol.* 2022; 26: 700-708.
  - Inoki Y, Nishi K, Sato M, Ogura M, Kamei K. The association between hypogammaglobulinemia severity and infection risk in rituximab-treated patients with childhood-onset idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2022; 38: 451-460.
  - Kamei K, Ogura M, Sato M, Nishi K, Shoji K, Funaki T, Ogimi C, Ito S. Immunogenicity and safety of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with nephrotic syndrome receiving immunosuppressive agents. *Pediatr Nephrol* 2022; 38: 1099-1106.
  - Kamei K, Ogura M, Sato M, Nishi K, Shoji K, Funaki T, Ogimi C, Ito S. Immunogenicity and safety of SARS-CoV-2 vaccine with immunosuppressive agents. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e15331.
  - Takao H, Nishi K, Funaki T, Inoki Y, Osaka K, Nada T, Yokota S, Sato M, Ogura M, Ishikura K, Ishiguro A, Kamei K. Changes in Patterns of Infection Associated with Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome: A Single-Center Experience in Japan. *J Pediatr.* 2023 Mar;254:11-16.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.10.005. Epub 2022 Oct 9.
  - Uchida H, Sakamoto S, Kodama T, Nakao T, Yanagi Y, Shimizu S, Fukuda A, Sato M, Kamei K, Kasahara M. Preemptive liver transplant in two patients with primary hyperoxaluria type 1: Clinical significance of nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *Pediatr Transplant.* 2022 Dec;26(8):e14380. doi: 10.1111/petr.14380. Epub 2022 Aug 18.
  - Sekine A, Hidaka S, Moriyama T, Shikida Y, Shimazu K, Ishikawa E, Uchiyama K, Kataoka H, Kawano H, Kurashige M, Sato M, Suwabe T, Nakatani S, Otsuka T, Kai H, Katayama K, Makabe S, Manabe S, Shimabukuro W, Nakanishi K, Nishio S, Hattanda F, Hanaoka K, Miura K, Hayashi H, Hoshino J, Tsuchiya K, Mochizuki T, Horie S, Narita I, Muto S. Cystic Kidney Diseases That Require a Differential Diagnosis from Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). *J Clin Med.* 2022 Nov 3;11(21):6528. doi: 10.3390/jcm11216528.PMID: 36362756
2. 学会発表  
なし  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- 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