

バーター／ギッテルマン症候群の医療水準の向上，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 野津 寛大 神戸大学 大学院医学研究科 教授

研究要旨

【研究目的】

未だ確立していないバーター症候群/ギッテルマン症候群の診断基準の作成および遺伝子診断体制の整備、偽性ギッテルマン症例との鑑別をするための診断法の確立を行う。

【研究方法】

遺伝学的検査で異常が見つからない症例においてイントロン領域を含めたゲノムシーケンスを行い、その診断に有用であるかを明らかにする。また臨床データから偽性例を鑑別できるようなアルゴリズムを作成する。

【結果】

2022年度は計78例のバーター症候群/ギッテルマン症候群の疑われる患者で遺伝子診断を行った。ギッテルマン症候群が疑われ、SLC12A3 遺伝子にヘテロ接合性バリエーションのみを検出した13症例に対しゲノムシーケンスを行ったが、イントロン内に病的バリエーションを検出したのは1例のみであり、有用性は限定的であった。偽性ギッテルマン症候群を鑑別するため国際共同研究での研究を行い、ギッテルマン症候群ではFENa0.251%以上、かつ、HCO₃値は25.5-38.5mmol/Lであり、これらの基準を外れる場合は偽性である可能性が高いことを明らかにした。

【考察】

臨床において鑑別が非常に難しい偽性ギッテルマン症候群を鑑別するための研究成果を発出できた。

【結論】

比較的まれであるこれらの疾患に関して、その疾患の全貌を明らかにしつつある。医師および患者への疾患の啓発にも力を入れている。

A. 研究目的

バーター症候群／ギッテルマン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。また、ギッテルマン症候群は軽症の疾患と広く考えられているが、実際は倦怠感、多尿、夜間尿などによりQOLが著しく低下するが、その臨床像が医療者も含めて正しく理解されていないことが知られている。さらに様々な原因により偽性ギッテルマン症候群を発症するが、その鑑別方法はこれまでなかった。今回、私たちは偽性ギッテルマン症候群の診断方法の開発に関する研究を行った。さらに、医師および患者に同疾患を正しく理解してもらえよう活動を行った。

B. 研究方法

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。また、正しく理解されていないギッテルマン症候群・偽性ギッテルマン症候群の遺伝学的特徴の解明、鑑別方法の開発に関して、研究を行った。

（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

78例のバーター症候群/ギッテルマン症候群の疑われる患者において遺伝子診断を行った。ギッテルマン症候群が疑われ、SLC12A3 遺伝子にヘテロ接合性バリエーションのみを検出した13症例に対しゲノムシーケンスを行ったが、イントロン内に病的バリエーションを検出したのは1例のみであり、その解析方法の効果は限定的であった。この結果から、SLC12A3 遺伝子のヘテロバリエーション保因者においても二次的要因により低カリウム血症を起こしうる可能性があることが示された。さらに、臨床データから偽性ギッテルマン症候群を鑑別するため国際共同研究での研究を行った。ギッテルマン症候群291例と偽性ギッテルマン症候群128例で比較検討を行った。その結果、ギッテルマン症候群ではFENa0.251%以上、かつ、HCO₃値は25.5-38.5mmol/Lであり、これらの基準を外れる場合は偽性である可能性が高いことを明らかにした。

E. 結論

ギッテルマン症候群は常染色体潜性遺伝性疾患で

あるが、ヘテロ接合性バリエーション保有者でも低カリウム血症を発症しうる可能性が示された。さらに偽性ギッテルマン症候群患者を簡便に鑑別するための指標の確立に成功した。

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Bartter 症候群・Gitelman 症候群 近藤淳
野津寛大 別冊日本臨床 腎臓症候群 242-246, 2022
2. 偽性バーター症候群・偽性ギッテルマン症候群症候群 野津寛大 別冊日本臨床 腎臓症候群 283-286, 2022
3. 尿細管機能異常症 野津寛大 小児科臨床 765-768, 2022
4. Wan ER, Iancu D, Ashton E, Siew K, Mohidin B, Sung CC, Nagano C, Bockenhauer D, Lin SH, Nozu K, Walsh SB: Machine Learning to Identify Genetic Salt-Losing Tubulopathies in Hypokalemic Patients. *Kidney Int Rep*, 8: 556-565, 2023 10.1016/j.ekir.2022.12.008
5. Rossanti R, Horinouchi T, Sakakibara N, Yamamura T, Nagano C, Ishiko S, Aoto Y, Kondo A, Nagai S, Awano H, Nagase H, Matsuo M, Iijima K, Nozu K: Detecting pathogenic deep intronic variants in Gitelman syndrome. *Am J Med Genet A*, 188: 2576-2583, 2022 10.1002/ajmg.a.62885

2. 学会発表

1. 平川 潤, 齊宮 真理, 守田 弘美, 野津 寛大, 楠原 浩一: 不定愁訴と低カリウム血症よりGitelman症候群の診断に至った1例. 日本小児腎臓病学会雑誌, 35: 182, 2022
2. 渡邊 友香, 石田 裕貴, 菅枝 茜, 山本 絃子, 福見 アウエイスシャフイク, 前田 広太郎, 寺柿 万理子, 高見 洋太郎, 嶋田 博樹, 岩成 祥夫, 池田 昌樹, 田中 麻理, 野津 寛大, 竹岡 浩也: 診断に苦慮した偽性Bartter-Gitelman症候群の一例. 日本腎臓学会誌, 64: 718, 2022
3. 篠原 嶺, 吉田 真, 野津 寛大, 濱田 陸, 幡谷 浩史: 重度脱水の入院から学校復帰に時間を要したGitelman症候群の10歳男児. 日本小児腎臓病学会雑誌, 35: 179, 2022
4. 篠原 嶺, 志村 和馬, 吉川 遥菜, 柴田 有里, 吉田 真, 野津 寛大: 誘因のない摂食不良、重度脱水で発症したGitelman症候群の10歳男児. 日本小児科学会雑誌, 126: 1198, 2022
5. 野津 寛大: 遺伝子診断の臨床応用 ギッテルマン症候群. 日本腎臓学会誌, 64: 180, 2022
6. 野津 寛大: 電解質異常から発見する小児遺伝性腎疾患 バーター症候群・ギッテルマン症候群. 日本小児科学会雑誌, 126: 215, 2022