

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

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
研究分担者 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 医長
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（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症状を必須とすること）を策定した．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により過去の報告症例の臨床経過や予後が異なり，遺伝子解析が本疾患の原因・病態の解明に役立つと考えられた．

【研究方法】

GAMOSの原因遺伝子について過去の文献を検索して，臨床経過の違いとの関係を解明するために，今後遺伝子解析についてどのように進めるべきかを検討した．

【結果】

文献的検討で，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，顔貌的特徴も含めて疾患遺伝子の特異性を反映する可能性が示唆された．複数の報告のあるWDR73変異やKEOPS complex変異でさえもGAMOSの診断基準を満たさない症例も多く，我が国の過去の調査では既知の遺伝子異常が同定できない患者が多かった．

【考察】

臨床症状の異質性から，GAMOSの診断の中に遺伝的に異質な疾患が集まったものである可能性が考えられた．

【結論】

GAMOSの病態を明らかにするには，臨床症状の整理に加えて，既知の遺伝子についての検討ではなく全ゲノムやRNAシーケンス解析による網羅的疾患遺伝子探索が必要である．

A. 研究目的

本研究班の先行研究(2013-2016)において，ギャロウェイ・モワト症候群（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，いまだ原因となる確定的な染色体異常や遺伝子変異は見つかっていない．本疾患の原因・病態の解明に役立つ遺伝子解析研究が必要と考えられた．

B. 研究方法

GAMOSの原因遺伝子について過去の文献を検索して，臨床経過の違いとの関係を解明するために，今後遺伝子解析についてどのように進めるべきかを検討した．

C. 研究結果

文献的検討で，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，顔貌的特徴も含めて疾患遺伝子の特異性を反映する可能性が示唆された．例えば子宮内発育遅延（IUGR）の有無，腎症の重症度，小頭症の発症時期，小脳低形成や脳回形成異常などの脳形成異常の起こり方，耳介形成の有無などのさまざまな相違が見られた．複数の報告のあるWDR73変異やKEOPS complex変異でさえもGAMOSの診断基準を満たさない症例も多く，我が国の過去の調査では既知の遺伝子異常が同定できない患者が多かった．また本邦のGAMOS患者に対する先行研究ではWDR73変異は1例のみ，KEOPS complex変異は1家系のみとなっていた．

D. 考察

臨床症状の異質性から，GAMOSが遺伝的に異質な疾患が集まったものである可能性がある．GAMOS患者に既知の遺伝子異常を検討し同定できない患者も多い．GAMOSの病態を明らかにするには，既報告の遺伝子のパネル解析では困難と考えられ，全ゲノムやRNAシーケンス解析による網羅的疾患遺伝子探索が必要である．

E. 結論

GAMOSの病態を明らかにするには，全ゲノムやRNAシーケンス解析による網羅的疾患遺伝子探索

が必要である。現在遺伝子検索を行う体制を整えており、今後本邦におけるGAMOS患者、疑い患者における検索を進めていく予定である。それにより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

なし

2. 学会発表

なし

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