

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・モワト症候群の遺伝子検査も含む全国調査体制の構築

研究分担者 佐藤 舞 国立成育医療研究センター 小児内科系専門診療部 腎臓・リウマチ・膠原病科 医長
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 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】

ギャロウェイ・モワト症候群（Galloway Mowat 症候群；以下 GAMOS）は、腎糸球体硬化症（ネフローゼ症候群）と小頭症（てんかん、精神運動発達遅滞）を 2 主徴とし、顔面・四肢奇形を合併する指定難病である。近年、GAMOS は臨床症状および病理組織学的に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おり、GAMOS 類似の疾患も報告され、鑑別が困難な例も散見されている。常染色体潜性の遺伝形式が推測されているが、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。

【研究方法】

GAMOS の原因遺伝子について過去の文献を検索し、今後原因遺伝子解明のためにどのような方法が望まれるか検討した。

【結果】

2014 年に Colin らが *WDR73* 遺伝子変異を報告して以来、*WDR4*, *NUP107*, *NUP133*, KEOPS complex (kinase, endopeptidase and other proteins of small size) の遺伝子変異が GAMOS の原因遺伝子として報告されていた。*WDR73* 変異を同定された患者における GAMOS の診断基準を満たす患者は 2 割程度と少なく、KEOPS complex 変異を有する患者で GAMOS の診断基準を満たす患者は半数程度、また、*WDR4*, *NUP107*, *NUP133* については、GAMOS の原因としての報告は 1 報告のみとなっていた。GAMOS として遺伝子解析を行い、既知の遺伝子異常が同定できない患者も多くいた。

【考察】

臨床症状の異質性から、GAMOS と診断された患者の中で、遺伝的に異質な症候群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、全ゲノムや RNA シークエ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

ギャロウェイ・モワト症候群（Galloway Mowat 症候群；以下 GAMOS）は、腎糸球体硬化症（ネフローゼ症候群）と小頭症（てんかん、精神運動発達遅滞）を 2 主徴とし、顔面・四肢奇形を合併する指定難病である。1968 年に Galloway と Mowat がネフローゼ症候群、小頭症、食道裂孔ヘルニアの 3 主徴を伴った同胞例を報告し、以降 100 数例の GAMOS が報告がされている。近年、GAMOS は臨床症状および病理組織学的に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おり、GAMOS 類似の疾患も報告され、鑑別が困難な例も散見される。

原因としては、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推測されている。常染色体潜性の遺伝形式が推測され

ているが、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。

B. 研究方法

ギャロウェイ・モワト症候群の原因遺伝子の文献検討をおこなった。

C. 研究結果

2014 年に Colin らが *WDR73* 遺伝子変異を報告して以来、*WDR4*, *NUP107*, *NUP133* 遺伝子変異が GAMOS の原因遺伝子として報告されている。近年、Braun らが *LAGE3*, *OSGEP*, *TP53RK*, *TPRKB* の 4 つのサブユニットから構成される KEOPS complex (kinase, endopeptidase and other proteins of small size) の遺伝子変異を GAMOS の原因遺伝子として報告している。

WDR73 変異を同定された患者における

GAMOS の診断基準を満たす患者は2割程度と少なく、KEOPS complex 変異を有する患者で GAMOS の診断基準を満たす患者は半数程度、また、*WDR4*, *NUP107*, *NUP133* については、GAMOS の原因としての報告は1報告のみとなっていた。GAMOS として遺伝子解析を行い、既知の遺伝子異常が同定できない患者も多くいた。

現在遺伝子変異が報告されている GAMOS の症例報告のうち、複数の報告がある *WDR73* 遺伝子変異と KEOPS complex の遺伝子変異について報告されている臨床的特徴をまとめた。*WDR73* 遺伝子変異では周産期の異常は報告されていないが、KEOPS complex では多くの症例で子宮内発育遅延 (IUGR) を認めていた。また、*WDR73* 遺伝子変異ではネフローゼの発症は平均5歳で末期腎不全への進行は緩やかなのに対して、KEOPS complex の遺伝子変異では出生後早期にネフローゼ症候群を発症し、早期に末期腎不全に至っていた。*WDR73* 遺伝子変異では出生後に進行する小頭症がみられるのに対して、KEOPS complex の遺伝子変異では出生時から小頭症がみられ、*WDR73* 変異では小脳低形成が多いのに対し、KEOPS complex の遺伝子変異では脳回形成異常を多く認めていた。また、*WDR73* 変異では耳介の異常は報告されていないが、KEOPS complex の遺伝子変異では耳介の形成が多く見られていた。

腎症と中枢神経障害について、軽度蛋白尿からネフローゼ状態、出生後早期に見られるものから、年長になって見られるもの、出生時からの小頭症から後天的にみられる小頭症、大脳萎縮や小脳萎縮、脳回形成異常などが報告されていた。また、外表奇形においても、耳介の異常や四肢の異常が特徴的な症例と、そのような異常はない症例もあ

った。

D. 考察

臨床症状の異質性から、GAMOS が遺伝的に異質な症候群が集まったものである可能性がある。GAMOS 患者では GAMOS として遺伝子解析を行い、既知の遺伝子異常が同定できない患者も多い。

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 変異も1家系のみとなっていた。このため、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。今回、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。

F. 健康危険情報

なし

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

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし