

遺伝学的検査の実施および遺伝カウンセリングなどの倫理的配慮、常染色体優性（顕性）尿細管間質性腎疾患および HNF1β 関連疾患の医療水準の向上、診断基準、診療ガイドの整備と普及

研究分担者 森貞 直哉 神戸大学 大学院医学研究科 非常勤講師（客員准教授）

研究要旨

【研究目的】

小児難治性遺伝性腎疾患での遺伝学的検査の必要性、有用性について検討した。

【研究方法】

遺伝性腎疾患患者検体について、次世代シーケンサー（NGS）腎疾患解析パネルなどを用いて遺伝子解析を施行した。本研究は神戸大学医学倫理委員会の承認を受けた。

【結果】

2023年4月から2024年3月までに79家系の患者検体を採取し、先天性腎尿路異常、ネフロン癆、多発性嚢胞腎、間質性腎疾患など30家系について原因遺伝子を同定した（同定率38.0%）。

【考察】

今回解析した内、1例は海外からの症例であった（HNF1Bを含む17q12欠失例）。海外協力によって貴重な症例を診断できたとともに、本研究で得られた知見を国際的にも役立てることができた。

【結論】

NGSを用いた包括的な遺伝子解析は有用であるが、さらに技術的な改良を行って遺伝学的診断率を高めたい。

A. 研究目的

本研究（小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築）は、小児難治性腎疾患への理解を深め、本疾患領域における診療および研究体制を確立することが目的である。小児の慢性腎臓病（chronic kidney disease, CKD）はさまざまな遺伝子異常による腎疾患（以下遺伝性腎疾患）が原因となる。腎疾患は非特異的な臨床症状を呈することも多く、その正確な診断には臨床検査や腎組織学的所見にあわせて、家系情報の収集や遺伝子解析などの遺伝学的診断手法の併用が有用である。

研究分担者（森貞）は引き続き本分野での遺伝学的診断の有用性を検討・啓発するため、本研究班での遺伝子解析を担当し、小児難治性腎疾患での遺伝学的検査の重要性、有用性について検討した。さらにHNF1B腎症、常染色体顕性（優性）尿細管間質性腎疾患（autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease, ADTKD）についての検討も行った。

B. 研究方法

国内の各医療機関から提供された患者検体（末梢血由来DNA）を用いて遺伝性腎疾患の遺伝子解析を施行した。

遺伝子解析の対象は、小児CKDの最大の原因疾患である先天性腎尿路異常（congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT）のほか、常染色体顕性（優性）または潜性（劣性）多発性嚢胞腎（autosomal dominant or recessive polycystic kidney disease, ADPKD or ARPKD）、ネフロン癆（nephronophthisis, NPHP）および関連シリオパチー（NPHP related ciliopathy, NPHP-RC）、ADTKDなどの嚢胞性腎疾患とした（いずれも検尿異常に乏しい腎疾患であるため、学校検

尿などでの発見が難しい）。

原因遺伝子解析は、主に神戸大学でデザインした次世代シーケンサー（next generation sequencing, NGS）腎疾患解析パネルを用いた。一部の症例は臨床診断からサンガー法やMLPA法による遺伝子解析を施行した。

（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（承認番号301）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

2023年4月から2024年3月までに79家系の患者検体を採取し、遺伝子解析を施行した。59家系はNGSパネルを使用した。79家系のうち30家系について原因遺伝子を同定した（同定率38.0%）。内訳は、CAKUT関連遺伝子（HNF1B 3家系、GREB1L 2家系、PAX2, SALL1, JAG1 各1家系）、多発性嚢胞腎関連遺伝子（PKD1 6家系、PKHD1 3家系、PKD2 2家系、TSC2-PKD1隣接遺伝子欠失 1家系）、NPHP-RC関連遺伝子（NPHP3, ANKS6, WDR19 各1家系）、ADTKD（MUC1 2家系、UMOD 3家系）、高尿酸血症をともなうLesch-Nyhan症候群（HPRT1 1家系）、遺伝性巣状糸球体硬化症（INF2 1家系）であった。

D. 考察

今回の解析では、全体として原因遺伝子同定率は昨年の報告の31.9%から38.0%と大きな変化はなかった。この数年の解析結果から、CKDに対する網羅的遺伝子解析による診断率はおおむね30-50%程度と予想される。今後はさらに診断率を向上できるように技術的改良が必要と考えられる。

今回解析した内、1例は海外（インドネシア）からの症例であった（17q12欠失症候群）。*HNF1B*腎症は本領域では極めて重要な疾患で、腎疾患のほか2型糖尿病も発症するため適切なfollow upが重要である。また17q12欠失では*HNF1B*単独遺伝子異常よりも知的障害の頻度が高いためトータルサポートが必要になる。これらの知見を伝えることで国際的にも本研究を役立てることができた。

ADTKDについては今回*UMOD*と*MUC1*変異を同定できた。*MUC1*は配列内に繰り返し領域が存在するため解析が難しいが我々は複数症例を診断することができた。今後さらなる技術改良を検討している。

分担研究者らは遺伝性腎泌尿器疾患に対する遺伝リテラシーの向上を目的に「腎泌尿器臨床遺伝コンソーシアム」（代表：千葉大学泌尿器科学・市川智彦教授）を組織している。令和5年度は日本泌尿器科学会でロールプレイング実習を開催し、また日本小児腎臓病学会では教育講演を行った。引き続き幅広い分野での遺伝カウンセリングの必要性を啓発していく。

E. 結論

包括的な遺伝子解析は原因遺伝子の同定および遺伝カウンセリングに有用であるが、適切な臨床診断が最も重要であり、遺伝学的診断と臨床情報の同時活用、および遺伝カウンセリングの必要性を啓発していく。さらに技術開発を行って診断率の向上に努めたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hiromoto K, Morisada N, Tairaku S, Nozu K, Iijima K, Funakoshi T. Genetic autopsy and genetic counseling for a case of fatal oligohydramnios due to de novo 17q12 deletion syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023; 49: 1624-1627.
2. Kawanami Y, Horinouchi T, Morisada N, Kato T, Nozu K. 4q25 Microdeletion with Axenfeld-Rieger Syndrome and Developmental Delay. *Case Rep Genet.* 2023: 4592114.
3. Hanafusa H, Yamaguchi H, Kondo H, Nagasaka M, Juan Ye M, Oikawa S, Tokumoto S, Tomioka K, Nishiyama M, Morisada N, Matsuo M, Nozu K, Nagase H. Dravet syndrome and hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome associated with an intronic deletion of *SCN1A*. *Brain Dev.* 2023; 45: 317-323.
4. 村越由佳, 櫻谷浩志, 遠藤翔太, 横田俊介, 権田裕亮, 森貞直哉, 野津寛大, 藤永周一郎. 乳児期に急速に末期腎不全に至った WDR19 変

異による Senior-Loken 症候群の女児例. *日本小児腎不全学会雑誌.* 2023; 43: 96-99.

5. 花房宏昭, 森貞直哉, 長坂美和子, 叶明娟, 野口裕子, 長野智那, 野津寛大, 栗野宏之. Basalicata-Akhtar syndrome derived from a nullisomy of the MSL3 region in a Japanese boy. *脳と発達.* 2023; 55: 279-282.
6. 辻本泰貴, 山本直希, 福満隼人, 坂東弘教, 山本雅昭, 廣田勇士, 田中敬子, 森貞直哉, 長坂美和子, 福岡秀規, 小川渉. 骨粗鬆症を契機に診断に至った Loey-Dietz 症候群の一例. *日本内分泌学会雑誌.* 2023; 99 Suppl.: 29-31.
7. 森貞直哉. 【腎・泌尿器疾患・血尿から移植まで】病因研究・遺伝子診断の進歩 先天性腎尿路異常,ネフロン癆. *小児内科.* 2023; 55: 1197-1202.
8. 森貞直哉, 洪本加奈. 【腎臓病外来:マネジメントとコツ】疾患別外来(初診・再診含めて) 遺伝性腎疾患. *腎と透析.* 2023; 94: 577-581.
9. 松本培世, 内山美穂子, 平久進也, 小阪嘉之, 森貞直哉, 篠澤圭子, 木内英, 船越徹. 前児の頭蓋内出血を契機に判明した重症型血友病 B 確定保因者の妊娠・分娩管理. *産婦人科の実際.* 2023; 72: 437-443.
2. 学会発表
10. 洪本加奈, 森貞直哉, 野津寛大, 大津雅秀, 小林大介. Frontometaphyseal dysplasia type 1 の遺伝学的診断と遺伝カウンセリング. 骨系統疾患研究会, 2023年11月24日、神戸
11. 森貞直哉. 臨床遺伝科の役割・小児泌尿器科への提言. 第32回日本泌尿器科学会、2023年7月19-21日、神戸
12. 位田敬明, 青谷大介, 森貞直哉, 加藤春佳, 浜田けい子, 伊藤隆彦, 竹田勝志, 服部麗, 小山博之, 野津寛大, 田中智洋. 学校検診での尿糖陽性を契機に MODY5 の診断に至った一例. 第96回日本内分泌学会学術総会 2023年6月1-3日、名古屋

13. 兵頭さやか, 秋定直宏, 森健, 岸本健治, 石田敏章, 森貞直哉, 長谷川大一郎, 田中敏克, 芳本誠司, 小阪嘉之. 6番染色体部分欠失による多発奇形を合併した先天性 XIII 因子欠乏症. 第 65 回日本小児血液・がん学会学術集会. 2023 年 9 月 29-10 月 1 日、札幌
14. 山口宏, 花房宏昭, 老川静香, 徳元翔一, 富岡和美, 西山将広, 森貞直哉, 野津寛大, 永瀬裕朗. 有熱性てんかん重積・急性脳症に対する疾患関連遺伝子の探索. 第 65 回日本小児神経学会学術集会. 2023 年 5 月 25-27 日、岡山
15. 山崎陽子, 小林靖子, 田端洋太, 岩脇史郎, 武井麻里子, 池内由果, 森貞直哉, 野津寛大, 滝沢琢己. 6歳で保存期腎不全の INVS 遺伝子変異による乳児ネフロン癆の一例. 第 58 回日本小児腎臓病学会学術集、2023 年 6 月 29 日-7 月 1 日、高槻
16. 山田祐子, 木下亮, 藤森大輔, 横山浩己, 河場康郎, 森貞直哉, 野津寛大, 難波範行. 原因不明の腎機能障害から ADTKD-REN と診断した一例. 第 58 回日本小児腎臓病学会学術集、2023 年 6 月 29 日-7 月 1 日、高槻
17. 服部晃久, 白井俊明, 中島健太郎, 原田拓也, 秋山知希, 角田亮也, 岡田絵里, 甲斐平康, 間瀬かおり, 森戸直記, 斎藤知栄, 白井丈一, 森貞直哉, 野津寛大. ADPKD の診断基準を満たしたが遺伝子検査で ADTKD の確定診断に至った一例. 第 53 回日本腎臓学会東部学術大会 2023 年 9 月 16-17 日、仙台市
18. 松谷恵里, 小田桐紫野, 中道龍哉, 瀬戸俊之, 馬場遥香, 森貞直哉, 濱崎考史. 低身長精査を契機に副腎不全合併が判明した Hardikar 症候群の一例. 第 33 回臨床内分泌代謝 Update. 2023 年 11 月 3-4 日、横浜市
19. 横山浩己, 木下亮, 室賀千佳, 藤森大輔, 山田祐子, 岡西徹, 森貞直哉, 野津寛大, 難波範行. 小児重症 ADPKD に対するトルバプタン治療. 第 58 回日本小児腎臓病学会学術集、2023 年 6 月 29 日-7 月 1 日、高槻
20. 田中悠, 平田優, 木越隆晶, 池田洋一郎, 榊原菜々, 市川裕太, 上田知佳, 北角英晶, 近藤淳, 堀之内智子, 南裕佳, 平本龍吾, 稲垣徹史, 森貞直哉, 野津寛大. 当科で診断した MAFB 異常 5 例と腎症に関する考察. 第 58 回日本小児腎臓病学会学術集、2023 年 6 月 29 日-7 月 1 日、高槻
21. 田中悠, 平田優, 木越隆晶, 榊原菜々, 市川裕太, 北角英晶, 近藤淳, 堀之内智子, 南裕佳, 平本龍吾, 稲垣徹史, 森貞直哉, 野津寛大. 当院で診断した MAFB 異常 4 例と腎症に関する考察. 第 66 回日本腎臓学会学術総会 2023 年 6 月 9-11 日、横浜
22. 花房宏昭, 山口宏, 老川静香, 徳元翔一, 富岡和美, 西山将広, 長坂美和子, 近藤秀仁, 森貞直哉, 松尾雅文, 野津寛大, 永瀬裕朗. 出血性ショック脳症症候群をきたした Dravet 症候群に SCN1A のイントロンに新規の 21 塩基欠失を認め minigene 解析を実施した 1 例. 第 65 回日本小児神経学会学術集会. 2023 年 5 月 25-27 日、岡山
23. 藤川朋子, 植村優, 長谷川大一郎, 兵頭さやか, 神前愛子, 齋藤敦郎, 岸本健治, 石田敏章, 森健, 森貞直哉, 薬師神公和, 片山義雄, 山下大紀, 若松学, 濱田太立, 村松秀城, 高橋義行, 小阪嘉之. 新規 KIF23 遺伝子変異を有する Congenital dyserythropoietic anemia type III 例. 第 85 回日本血液学会学術集会 2023 年 10 月 13-15 日、東京
24. 郷田聡, 大田敏之, 市場啓嗣, 藤原信, 藤村清香, 福原里恵, 森貞直哉, 野津寛大. 胎児期から腎腫大を認めた常染色体優性多発性嚢胞腎の女兒. 第 58 回日本小児腎臓病学会学術集、2023 年 6 月 29 日-7 月 1 日、高槻
25. 野崎晴花, 榊原菜々, 田中悠, 市川裕太, 北角英晶, 上田知佳, 近藤淳, 堀之内智子, 猪野木雄太, 亀井宏一, 森貞直哉, 野津寛大. In vitro splicing assay により病原性を確定した ARPKD の 1 例. 第 58 回日本小児腎臓病学会学術集、2023 年 6 月 29 日-7 月 1 日、高槻
26. 金川温子, 沖田空, 西山敦史, 森貞直哉, 野津寛大, 豊嶋大作. GABRB3 変異を有する発達性てんかん性脳症の 1 例. 第 58 回日本小児腎臓病学会学術集、2023 年 6 月 29 日-7 月 1 日、高槻

27. 森貞直哉. 遺伝性腎疾患の診断と遺伝カウンセリング 第58回日本小児腎臓病学会学術集、2023年6月29日-7月1日、高槻
 28. 森貞直哉,叶明娟,野津寛大,飯島一誠. 神戸大学でのCAKUT・嚢胞性腎疾患遺伝子解析の総括 第58回日本小児腎臓病学会学術集、2023年6月29日-7月1日、高槻
 29. Rini Rossanti, Naoya Morisada, Ahmedz Widiasta, Yunia Sribudiani, Purboyo Solek, Irawati Irfani, Dedi Rachmadi1, Dany Hilmanto, Kandai Nozu, Kazumoto Iijima. Bardet-Biedl syndrome caused by a novel homozygous deletion in BBIP1 presenting with kidney failure in one sibling. Human Genetics Asia 2023, October 11-14, 2023, Tokyo
 30. Naoya Morisada, Ming Juan Ye, Yu Tanaka, Eri Okada, Kazumoto Iijima, Kandai Nozu. The comprehensive genetic analyses of cystic kidney disease in Japan. Human Genetics Asia 2023, October 11-14, 2023, Tokyo
- 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