

論文内容要旨

論文題目

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群と巣状分節性糸球体硬化症のエクソーム解析による病因解明

指導（紹介）教授：三井哲夫
氏名：荻野大助

【内容要旨】（1，200字以内）

特発性ネフローゼ症候群は、糸球体毛細血管障害に伴い、高度蛋白尿、低アルブミン血症、全身性の浮腫を呈する腎疾患である。小児の約80%の患者はステロイド反応性で予後良好だが、20%はステロイド抵抗性ネフローゼ症候群（SRNS）を呈し予後不良であり、このうちの約半数が末期腎不全に進行する。SRNSの主な腎組織病理像は、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）である。FSGSでは末期腎不全に陥って腎移植を行っても、移植腎での同症候群再発率が高いという大きな問題を抱えている。

近年、SRNS/FSGSの病因となる多数の遺伝子が同定され、それらの遺伝子は糸球体濾過障壁の形成・維持に関わる蛋白をコードしている。我々は、日本人患者の遺伝的背景を明らかにするために、22家系、24例のSRNSまたはFSGS患者について、既報告26の病因遺伝子（*NPHS1*, *NPHS2*, *NPHS3* (*PLCE1*), *CD2AP*, *TRPC6*, *ACTN4*, *MYH9*, *ARHGAP24*, *MYO1E*, *INF2*, *WT1*, *LMX1B*, *SMARCAL1*, *LAMB2*, *MT-TL1*, *COQ6*, *COQ2*, *PDSS2*, *SCARB2*, *ZMPSTE24*, *PMM2*, *ALG1*, *PTPRO*, *GPC5*, *APOL1*, *ITGB4*)についてエクソーム解析を行い、変異の有無とその種類、臨床病態について検討した。

その結果、5家系6例に8つの病因遺伝子変異を検出した。その内訳は劣性遺伝（AR）を示す4つの変異、*NPHS2*, *LAMB2*に複合ヘテロ接合変異、優性遺伝（AD）を示す4つの変異、*TRPC6*, *INF2*, および *WT1*に2つの変異を認め、そのうち3つは新規変異であった。また血縁関係にない2家系2例に*CD2AP*の1つの発症素因となり得る新規変異を検出した。

ARの遺伝子に変異を認めた症例は低年齢でネフローゼ症候群を発症し末期腎不全に陥っていたが、腎移植後の再発は認められなかった。欧米と同様に日本人でも乳児期を含む早期発症の原因遺伝子として*NPHS2*, *LAMB2*を考慮すべきと考えられた。ADの遺伝子に変異のあった症例は、いずれもARの症例より年長の小児期に発症し末期腎不全に陥っていたが、腎移植を施行した症例では再発は認められなかった。*WT1*変異は生殖器系の異常を含むFSGSの原因遺伝子と考えられた。また、*CD2AP*の変異は2例に臨床経過の違い（1例は末期腎不全に陥り腎移植後に再発したが、1例は治療に反応して寛解する）があり、家族に罹患者がいなかったことから発症の原因ではないが、発症素因となり得ることが示唆された。

今回の解析では22.7%の家系のみには原因遺伝子は特定されず、他の病因遺伝子について更なる検討が必要である。

平成 28 年 1 月 18 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名 : 荻野 大助

論文題目 : ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群と巣状分節性糸球体硬化症のエクソーム解析による病因解明

審査委員 : 主審査委員

山川 光徳

副審査委員

土谷 順孝

副審査委員

三井 哲夫



審査終了日 : 平成 28 年 1 月 7 日

【論文審査結果要旨】

ネフローゼ症候群は糸球体毛細血管の基底膜障害で起こり、高度蛋白尿、低蛋白血症と全身性浮腫を生じる。我が国では小児 10 万人当たり 5 人/年が新規に発症する。小児ネフローゼ症候群の約 90% は原因不明の特発性ネフローゼ症候群で、初発時の第 1 選択薬は副腎皮質ステロイド薬で、この治療により約 80% が寛解に至る。残り 20% はステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(SRNS) (主な腎組織病理像は巣状分節性糸球体硬化症[FSGS]) で、約半数が予後不良で腎不全に進行する。ステロイド感受性ネフローゼ症候群でも 80% は再発し、そのうち半数が頻回再発型ネフローゼ症候群となり、肥満、成長障害、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、副腎不全等の副腎皮質ステロイド薬による薬物有害反応が発現しやすい。このように予後不良な SRNS や頻回再発型ネフローゼ症候群の治療にはさらなる病態解明が待たれている。

近年、SRNS/FSGS の原因となる多数の遺伝子が同定され、それらの遺伝子は糸球体濾過障壁の形成・維持に関わる蛋白をコードしている。著者は、日本人患者の遺伝的背景を明らかにするために 22 家系の 24 例の SRNS または FSGS の患者について、エクソーム解析を用いて病因遺伝子について検討した。その結果、劣性遺伝を示す遺伝子群の解析では、*NPHS2* p.R168H のヘテロ接合変異、*LAMB2* c.1405+lg>a (スプライス変異) のヘテロ接合変異、および *PTPRO* p.S338F (rs.200478856)、*NPHS1* p.A219V (rs.757417823)、*NPHS2* p.Q287R (rs.200042397) という 3 つの遺伝子多型を検出した。優性遺伝を示す遺伝子群の解析では、*CD2AP* p.R74M のヘテロ接合体、*TRPC6* の新規遺伝子変異 (p.E875V) のヘテロ接合体、新規遺伝子変異 (*WT1* p.[K141Q; P249T] 変異のヘテロ接合体) と *INF-2* p.E184K 変異のヘテロ接合体を検出した。

以上の結果から、日本人小児における SRNS と FSGS の一部の症例における病因遺伝子を明らかにすることができた。

本研究には重要な新知見が含まれており、こられの結論を導き出す過程についても熟慮され、結果に対する十分な考察もなされていた。本研究で得られた成果は、特に SRNS と FSGS の病態解明に有用な情報を与えるものである。本審査委員会では、全員一致して、博士 (医学) 論文にふさわしいものと判断し、合格とした。

(1200 字以内)