

平成30年5月5日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09682

研究課題名(和文) 遺伝性尿細管疾患の遺伝子異常の探索と臨床像の解析

研究課題名(英文) Genetic and clinical analyses of hereditary renal tubular disorders

研究代表者

三浦 健一郎 (Miura, Kenichiro)

東京女子医科大学・医学部・講師

研究者番号：70408483

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：Dent病11家系、Lowe症候群6家系で遺伝子解析を行い、既報と同等の割合でCLCN5、OCRL遺伝子の変異を認めた。Dent病とLowe症候群の中間的な症候を呈する3家系も解析し、OCRL異常を有するDent病とLowe症候群は臨床症候として一つのスペクトラム上にあることが示唆された。遠位尿細管性アシドーシスは21家系の解析を行い、ATP6V1B1変異(9.5%)とATP6V0A4変異(24%)が全例乳児期発症であったのに対し、SLC4A1変異例(19%)は中央値2.5歳で発症していた。最終観察時に慢性腎臓病ステージ2～5を41%の患者に認め、長期的な腎機能フォローの重要性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Genetic analyses of 11 families with Dent disease and 6 families with Lowe syndrome identified pathogenic mutations in the CLCN5 and the OCRL genes in a similar proportion of patients compared with previous reports. In addition, genetic analyses in 3 families with intermediate phenotypes of Dent disease and Lowe syndrome suggested that there is a phenotypic continuum within patients with Dent disease and Lowe syndrome who carry OCRL mutations. Genetic and clinical analyses were also performed in 21 families with distal renal tubular acidosis (dRTA). Age at onset in all the patients with mutations in the ATP6V1B1 gene (9.5%) and the ATP6V0A4 gene (24%) was in infancy, while the median age at onset of patients with mutations in the SLC4A1 gene was 2.5 years. At last follow ups, chronic kidney disease stages 2-4 were noted in 41% of the patients, which warrants long-term monitoring of renal function in patients with dRTA.

研究分野：小児腎臓病学

キーワード：遺伝性尿細管機能異常症 遺伝子解析 尿細管性蛋白尿 尿細管性アシドーシス

1. 研究開始当初の背景

小児の尿細管疾患のうち、Dent 病・Lowe 症候群や尿細管性アシドーシスは小児期に発症し、腎予後が不良な例を含むことから小児科の臨床的にきわめて重要な疾患である。いずれの疾患もほとんどが遺伝的な原因により発症すると考えられるが、原因が明らかになっている症例は一部にとどまっている。

2. 研究の目的

遺伝性尿細管疾患の遺伝子異常とその臨床像を解析し、遺伝子型と臨床像の関連性を解明すること、および新規の責任分子を同定することである。

3. 研究の方法

全国調査等を通じて Dent 病/Lowe 症候群および遺伝性尿細管性アシドーシスの家系を集積し、遺伝子解析を行い、臨床像との関係を明らかにし、予後予測や遺伝カウンセリングに結びつける。また、変異のない症例を蓄積してゲノムワイド関連解析の手法を用いて新規疾患遺伝子の同定を行う

4. 研究成果

(1)Dent 病

11 家系 24 人 (健常な家族を含めて) を対象に CLCN5 および OCRL 遺伝子の解析を行った。6 家系で CLCN5 遺伝子に変異を認め (ミセンス変異 3、ナンセンス変異 1、フレームシフト変異 1、全欠失 1)、1 家系で OCRL 遺伝子に変異を認めた (フレームシフト変異 1)。4 家系では両者の遺伝子に異常を認めなかった。既報では Dent 病では CLCN5 異常を 60% に、OCRL 異常を 15% に認めるとされるが、本研究でも同様の結果であった。

(2)Lowe 症候群

6 家系 10 人 (健常な家族を含めて) を対象に OCRL 遺伝子の解析を行った。全家系に変異を認め、フレームシフト変異 4、ミセンス変異 2 であった。また、Dent 病と Lowe 症候群の中間的な症候を呈する 3 家系 (白内障を認めるが精神発達遅滞が軽度) も解析し、3 家系とも OCRL 遺伝子のミセンス変異を認めた。すなわち、OCRL 異常を有する Dent 病と Lowe 症候群は臨床症候として一つのスペクトラム上にあることが示唆された。

(3)遠位尿細管性アシドーシス(dRTA)

21 家系 26 例を対象としてサンガーシーケンス、定量 PCR、エクソーム解析を行った。遺伝子変異を 11 家系 (52%) に認め、内訳は常染色体劣性型の ATP6V1B1 変異 2 家系 (9.5%)、ATP6VOA4 変異 5 家系 (24%)、同優性型の SLC4A1 変異 4 家系 (19%) であった。前 2 者は全例乳児期発症で、SLC4A1 変異は中央値 2.5 歳で発症していた。初発症状は 18 例 (69%) が体重増加不良であった。全例アルカリ治療が行われ、発症時と最終観察時において身長は - 1.35SD から - 0.65SD へ有意に改善した (p=0.016)。最終観察時年齢の中央値は 13 歳で、CKD ステージ 2 ~ 5 を 9 例 (41%) に認めた。既報では一次性 dRTA の 7 ~ 8 割に遺伝子変異を認めるが、本邦ではその割合が

低く、他の遺伝子異常の検索が必須である。幼児期以降の発症では SLC4A1 異常が第一候補となる。長期的には CKD への進行割合が高く、慎重なフォローが必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 22 件)

1. Udagawa T, Harita Y, Miura K, Mitsui J, Ode KL, Morishita S, Urae S, Kanda S, Kajiho Y, Tsurumi H, Ueda HR, Tsuji S, Saito A, Oka A. Amnionless-mediated glycosylation is crucial for cell surface targeting of cubilin in renal and intestinal cells. *Sci Rep* 8:2351, 2018 (査読有)
2. Kanai T, Akioka Y, Miura K, Hisano M, Koike J, Yamaguchi Y, Hattori M. Predominant but silent C1q deposits in mesangium on transplanted kidneys - long-term observational study. *BMC Nephrology* 19:82, 2018 (査読有)
3. 大原信一郎、三浦健一郎、秋岡祐子、吉田雅樹、金子直人、藪内智朗、苗代有鈴、多田憲正、宮井貴之、神田祥一郎、菅原典子、石塚喜世伸、近本裕子、川崎幸彦、服部元史 . 小児期発症常染色体優性多発性嚢胞腎における早期診断と腎容積測定の臨床的意義 . *日児誌* 122:638-643, 2018 (査読有)
4. Kamei K, Ishikura K, Sako M, Aya K, Tanaka R, Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Ohtomo Y, Miura K, Takahashi S, Morimoto T, Kubota W, Ito S, Nakamura H, Iijima K, on behalf of the Rituximab for Childhood-Onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group. Long-term outcome of childhood-onset complicated nephrotic syndrome after a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab. *Pediatr Nephrol* 32:2071-2078, 2017 (査

- 読有)
5. Udagawa T, Jo T, Yanagihara T, Shimizu A, Mitsui J, Tsuji S, Morishita S, Onai R, Miura K, Kanda S, Kajiho Y, Tsurumi H, Oka A, Hattori M, Harita Y: Altered expression of Crb2 in podocytes expands a variation of CRB2 mutations in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 32:801-809, 2017 (査読有)
 6. 滝澤慶一, 三浦健一郎, 富井祐治, 金子直人, 藪内智朗, 笹田洋平, 佐藤泰征, 石塚喜世伸, 近本裕子, 秋岡祐子, 家後理枝, 服部元史. 移植後顕在化した神経因性膀胱により尿路感染症のコントロールに難渋した一例. *日本小児腎不全学会誌* 37: 132-135, 2017 (査読有)
 7. 滝澤慶一, 三浦健一郎, 富井祐治, 金子直人, 藪内智朗, 笹田洋平, 佐藤泰征, 石塚喜世伸, 近本裕子, 秋岡祐子, 奥見雅由, 小池淳樹, 長嶋洋治, 黒田直人, 服部元史. 小児移植腎に偶発的に発見された papillary adenoma with foamy cell change の 1 例. *日本臨床腎移植学会誌* 5: 43-46, 2017 (査読有)
 8. 佐藤泰征, 三浦健一郎, 滝澤慶一, 富井祐治, 笹田洋平, 藪内智朗, 金子直人, 石塚喜世伸, 近本裕子, 秋岡祐子, 苗代有鈴, 末廣真美子, 久野正貴, 三宮彰仁, 小山一郎, 中島一朗, 淵之上昌平, 服部元史. 副甲状腺摘出術後遷延する低 Ca 血症が献腎移植後早期に軽快した 1 小児例. *日本小児体液研究会誌* 9:53-57, 2017(査読有)
 9. 笹田洋平, 三浦健一郎, 滝澤慶一, 富井祐治, 藪内智朗, 金子直人, 佐藤泰征, 石塚喜世伸, 近本裕子, 秋岡祐子, 多田憲正, 服部元史. 腎移植後サイトメガロウイルス感染にヒトヘルペスウイルス 6 感染症の関与が疑われた 1 女児例. *日本小児腎不全学会誌* 37: 267-270, 2017 (査読有)
 10. 藪内智朗, 三浦健一郎, 秋岡祐子, 富井祐治, 滝澤慶一, 宮部瑠美, 笹田洋平, 金子直人, 佐藤泰征, 橋本多恵子, 石塚喜世伸, 近本裕子, 服部元史. 糸球体に脂質沈着を認め末期腎不全に至った小児例. *日本小児腎不全学会誌* 37: 226-229, 2017 (査読有)
 11. 苗代有鈴, 三浦健一郎, 石塚喜世伸, 神田祥一郎, 金子直人, 藪内智朗, 多田憲正, 宮井貴之, 菅原典子, 近本裕子, 秋岡祐子, 服部元史. 二期の生体肝腎移植を施行した常染色体劣性多発性嚢胞腎の 2 例. *日児誌* 121: 1846-1851, 2017 (査読有)
 12. 三浦健一郎, 服部元史. 小児科ケースカンファレンス Dent 病. *小児科診療* 80 増: 331-333, 2017 (査読無)
 13. 三浦健一郎, 服部元史. 全身性疾患としての遺伝性腎疾患. *小児内科* 49: 497-503, 2017 (査読無)
 14. Tsurumi H, Kurihara H, Miura K, Tanego A, Ohta Y, Igarashi T, Oka A, Horita S, Hattori M, Harita Y. Afadin is localized at cell-cell contact sites in mesangial cells and regulates migratory polarity. *Lab Invest* 96: 49-59, 2016 (査読有)
 15. Ando T, Miura K, Harita Y. Large abdominal protrusion. *Pediatr Int* 58: 1356-1357, 2016 (査読有)
 16. Kamiyoshi N, Nozu K, Fu XJ, Morisada N, Nozu Y, Ye MJ, Imafuku A, Miura K, Yamamura T, Minamikawa S, Shono A, Ninchoji T, Morioka I, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kaito H, Iijima K. Genetic, clinical, and pathologic backgrounds of patients with autosomal dominant Alport syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*

- 11: 1441-1449, 2016 (査読有)
17. 石塚喜世伸、三浦健一郎、浅野達雄、西山慶、宮井貴之、神田祥一郎、菅原典子、近本裕子、秋岡祐子、中野栄治、久野正貴、清水順也、奥見雅由、石田英樹、田邊一成、藤枝幹也、服部元史：エベロリムスを用いた新規免疫抑制プロトコールによる小児腎移植3例の経験。日本小児腎不全学会雑誌 36: 111-116, 2016 (査読有)
 18. 金子直人、三浦健一郎、滝澤慶一、富井祐治、藪内智朗、多田憲正、神田祥一郎、石塚喜世伸、近本裕子、秋岡祐子、服部元史：LDL アフェレシスを用いたコンディショニングにより不完全寛解を得た難治性 FSGS の小児例。日本小児腎不全学会誌 36: 288-291, 2016 (査読有)
 19. 三浦健一郎、濱浩隆、滝澤慶一、富井祐治、藪内智朗、金子直人、中野栄治、多田憲正、神田祥一郎、石塚喜世伸、近本裕子、秋岡祐子、富松宏文、服部元史：腎移植後、上室性不整脈を新たに認めた1例。日本小児腎不全学会雑誌 36: 306-309, 2016 (査読有)
 20. 滝澤慶一、三浦健一郎、富井祐治、金子直人、藪内智朗、濱浩隆、中野栄治、多田憲正、神田祥一郎、石塚喜世伸、近本裕子、秋岡祐子、小池淳樹、本田一穂、服部元史。ドナー年齢を層別化して検討した小児腎移植における移植腎機能と病理像。日本臨床腎移植学会誌 4: 221-226, 2016 (査読有)
 21. 三浦健一郎、服部元史：蛋白尿：病態と治療 Dent 病。腎と透析 81: 116-120, 2016 (査読無)
 22. 三浦健一郎、服部元史：慢性疾患児の一生を診る 腎尿細管性アシドーシス。小児内科 48: 1621-1624, 2016 (査読無)

〔学会発表〕(計 12 件)

1. 三浦健一郎、服部元史：小児腎移植と遺

伝子検査 FSGS の再発リスク評価。第 51 回日本臨床腎移植学会，神戸，2018

2. Miura K, Harita Y, Ishizuka K, Kanda S, Sato A, Isojima T, Igarashi T, Hattori M. Nation-wide survey of genetic disorders with low molecular weight proteinuria-proposal of Japanese diagnostic criteria. The 52nd Japanese Society for Pediatric Nephrology, Tokyo, June 2, 2017
3. Miura K, Harita Y, Takahashi N, Tsurumi H, Yasudo H, Isojima T, Hirata Y, Inuzuka R, Takizawa K, Toyofuku E, Nishimoto H, Takamizawa M, Sugawa M, Yanagisawa A, Inatomi J, Nogimori Y, Kinumaki A, Namai Y, Hattori M, Oka A. Mechanism of hyponatremia in Kawasaki disease: A role of nonosmotic ADH secretion and salt loss. The 13th Congress of Asian Society for Pediatric Research, Hong Kong, October 7, 2017
4. 三浦健一郎、石塚喜世伸、浅野達雄、滝澤慶一、富井祐治、宮部瑠美、笹田洋平、橋本多恵子、佐藤泰征、金子直人、藪内智朗、久野正貴、近本裕子、秋岡祐子、石田英樹、田邊一成、服部元史。リツキシマブを用いた小児 ABO 血液型不適合生体腎移植の検討。第 50 回日本臨床腎移植学会，神戸，2017
5. 三浦健一郎：遺伝性尿細管機能異常症の up to date。第 52 回日本小児腎臓病学会 学術集会，東京，2017
6. 三浦健一郎、服部元史：水・電解質の controversy ネフローゼ症候群に対して“アルブミン+ラシックス”は有効か。第 47 回日本腎臓学会東部学術大会，横浜，2017
7. 三浦健一郎、張田豊、鶴見晴子、安戸裕貴、磯島豪、滝澤慶一、豊福悦史、西本

創、高見澤勝、須川正啓、柳澤敦広、稲富淳、野木森宜嗣、絹巻暁子、生井良幸、岡明：川崎病における低 Na 血症の発症機序の検討 .第 51 回日本小児腎臓病学会学術集会，名古屋，2016

8. Miura K. Genetics of RTA. 17th Congress of International Pediatric Nephrology Association. Iguazu, Brazil, 2016
9. Miura K. Dent disease: Molecular pathogenesis, genetics & clinical spectrum. 17th Congress of International Pediatric Nephrology Association. Iguazu, Brazil, 2016
10. Miura K, Igarashi T, Harita Y, Tsurumi H, Morisada N, Iijima K, Oka A. A nation-wide survey of primary renal tubular acidosis. The 11th Congress of Asian Society for Pediatric Research, Osaka, 2015
11. Udagawa T, Miura K, Saito A, Harita Y. Defect of interdependent membrane targeting and endocytosis of cubilin and amnionless leads to Imlerslund-Gräsbeck syndrome. American Society of Nephrology Kidney Week 2015, San Diego, USA, 2015
12. 三浦健一郎，張田豊，鶴見晴子，藤澤佑介，設楽佳彦，西村力，土田晋也，高橋尚人，岡明：Angiotensinogen 欠損による renal tubular dysgenesis におけるレニン・アンジオテンシン系動態解析．第 50 回日本小児腎臓病学会学術集会，神戸，2015

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：

番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三浦 健一郎 (MIURA, Kenichiro)
東京女子医科大学・医学部・講師
研究者番号：70408483

(2) 研究分担者

張田 豊 (HARITA, Yutaka)
東京大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：10451866