

令和 2 年 9 月 8 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10157

研究課題名(和文) Lowe症候群とその類縁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) Genotype-phenotype correlation of Lowe syndrome

研究代表者

藪内 智朗 (Yabuuchi, Tomoo)

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号：60791936

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：Lowe症候群は、先天性白内障、精神運動発達遅滞、腎尿細管機能障害を3主徴とし、OCRL遺伝子異常により発症する疾患である。これまで、Lowe症候群の腎機能の解析は小児期に限られており、成人期以降の腎予後に関しては不明な点が多かった。小児期から成人期にかけて、推定糸球体濾過量(eGFR)は年齢とともに直線的に減少し、30-40代で末期腎不全に至る傾向が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Lowe症候群の一般的な生命予後は40代とされ、主な死因は進行性の腎不全と腎不全関連合併症とされていたが、腎予後に関しては小児期のデータに限られており、成人期に関しては不明な点が多かった。今回の研究の結果により、Lowe症候群は成人期の30-40代で末期腎不全に至る傾向が示された。このことから、本邦におけるLowe症候群のより正確な長期予後を含めた臨床像の把握が可能となったと考える。

研究成果の概要(英文)：Lowe syndrome, which is a genetic disorder caused by mutations in the OCRL gene, is characterized by congenital cataract, developmental delay and renal tubular dysfunction. Previous studies have reported the serial change in renal function during childhood, while long-term renal prognosis into adulthood remains unclear. Our study suggested that eGFR declines in a linear fashion from childhood to adulthood and that end-stage renal disease occurs at around thirties in Lowe syndrome.

研究分野：小児科

キーワード：Lowe症候群

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Lowe 症候群は白内障・精神運動発達遅滞・腎障害(慢性腎臓病)を三主徴とする X 連鎖性遺伝疾患である。腎障害は進行性であり、近位尿細管の全般性障害すなわち Fanconi 症候群(尿細管性蛋白尿、尿細管性アシドーシス、汎アミノ酸尿、低リン血症)を呈し、成人期に末期腎不全に至る希少難治性疾患である。白内障は早期の手術を要し、精神運動発達遅滞に関しては通常の就学・就職は困難で、大きな社会支援を要する。しかし、Lowe 症候群の頻度は世界的にも不明であり、その全体的な長期期予後を含めた臨床像は明らかになっていない。

2. 研究の目的

- (1) Lowe 症候群の長期予後を含めた臨床像の解析を行う。
- (2) Lowe 症候群の遺伝子解析と臨床像の解析を行い、genotype-phenotype correlation を検討する。

3. 研究の方法

- (1) Lowe 症候群については、平成 27~28 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「尿細管性蛋白尿を呈する遺伝性疾患の全国調査(H27-難治等(難)-一般-037)(研究代表者:三浦健一郎)」で収集した患者情報をベースとして、追加調査および新規症例の調査を行った。
- (2) 臨床所見は、性別、血族婚の有無、OCRL 遺伝子検査結果、診断時年齢・発見契機、腎症状(腎石灰化、腎・尿路結石、アルカリ療法、腎代替療法の有無)、眼症状(白内障・緑内障)、中枢神経症状(精神発達遅滞、行動異常)を調査した。eGFR は、直近の血清クレアチニン値を用いて、17 歳以下は改訂された Schwartz の推算式を、18 歳以上 26 歳以下は改訂された Schwartz の推算式と CKD-EPI 式の平均値を、27 歳以上は CKD-EPI 式を用いた。データは中央値(四分位範囲)で記載した。
- (3) 遺伝子解析を希望された症例に対しては、OCRL の全エクソン部位に対して Sanger 法による直接シーケンシングを施行の施行、もしくは、次世代シーケンサーによる全エクソーム解析を行い、OCRL 遺伝子について検索した。
- (4) Lowe 症候群の追加調査は同大学の倫理委員会の承認を得て行い(承認番号 5059)、遺伝子解析は同大学の遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会の承認を得て行った(承認番号 380B)。

4. 研究成果

- (1) Lowe 症候群の 69 例 63 家系の臨床像を示す(表 1)。

表1 69例63家系の臨床症状

男:女	69:0	低分子蛋白尿	51/51 (100%)
家族歴あり	15/64 (23%)	U-β ₂ MG >5000 μg/L	51/51 (100%)
診断時月齢(月)	9 (IQR 6, 17)	高カルシウム尿	39/47 (83%)
発見契機		腎石灰化	25/53 (47%)
白内障	40/61(66%)	くる病/骨軟化症	25/54 (46%)
精神発達遅滞	18/61(30%)	代謝性アシドーシス	37/63 (59%)
低緊張	17/61(28%)	精神発達遅滞	67/67 (100%)
蛋白尿	12/61(20%)	行動異常	24/51 (47%)
遺伝子検査施行例	48/69(70%)	白内障	65/65 (100%)
OCRL 遺伝子異常	45/48(94%)	緑内障	12/49 (24%)

- (2) eGFR が検討可能であったのは 47 例で、年齢の中央値は 14 歳 (IQR 7-26) であった。年齢と eGFR は強い負の相関を示し ($r^2=0.64$, $p<0.0001$) 30-40 代で末期腎不全に至る例が多いことが示唆された(図 1)。末期腎不全(慢性腎臓病ステージ 5、eGFR 15 mL/min/1.73m²未満)に至ったのは 5 名で、うち 3 名で腎代替療法が行われ、その内訳は血液透析 2 名、腎移植 1 名であった。
- (3) 経時的な eGFR の推移が追跡可能であった 31 例の eGFR の中央値を示す(図 2)。図 1 と同様に年齢を経るにつれ eGFR の低下を認めた。

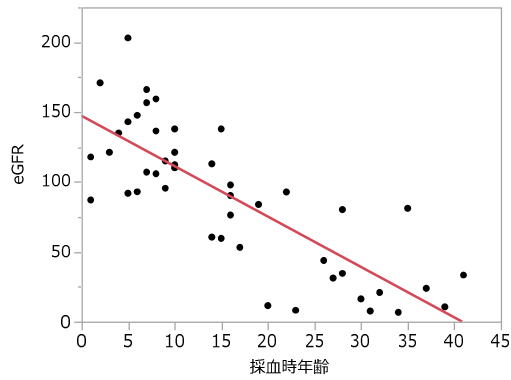


図1 Lowe 症候群の年齢と eGFR の関係

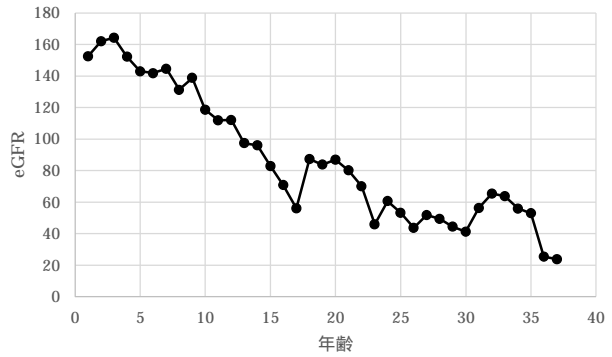


図2 経時的な eGFR の推移

- (4) 遺伝子解析は 48 例で施行され、うち 45 例 (94%) に *OCRL* 遺伝子変異が同定された。このうち、詳細が判明しているのが 40 例で、ミスセンス変異 13 例、ナンセンス変異 6 例、スプライスサイト変異 2 例、フレームシフト変異 11 例で、いずれも既報通りにエクソン 8 以降の変異であった。残りの 8 例は広範囲欠失であった (図 3)。遺伝子変異部位と臨床像に明らかな相関はみられなかった (図 4)。

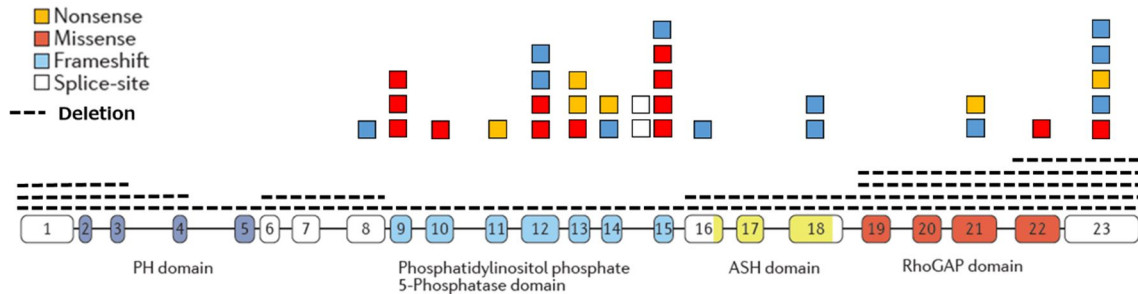


図3 *OCRL* 遺伝子変異の場所と種類

- (5) Lowe 症候群の遺伝子解析と臨床像の解析は国際的にも報告されている (Zaniew, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2018)。しかし、小児期に限られたコホートであり、成人後の腎機能の推移については検討されていない。今回の検討では小児から成人期に至るまでの年齢による eGFR の推移を解析することができた。その結果、年齢と eGFR は強い負の相関を示し、30-40 代において末期腎不全に至る例が多いことが示唆された。遺伝子変異の部位による臨床像の違いは明らかではなく、既報と同様であった。

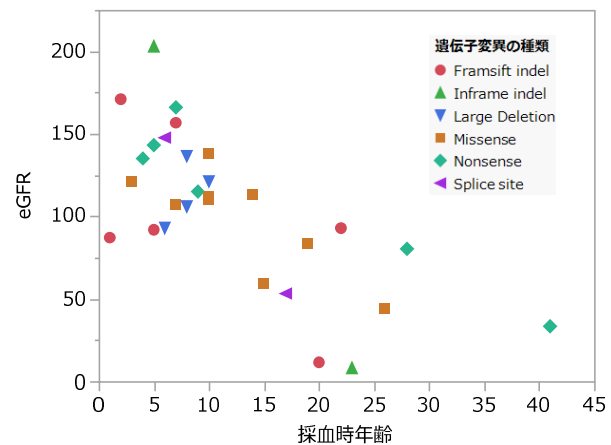


図4 遺伝子変異の種類と eGFR の関係

< 引用文献 >

Zaniew M, Bökenkamp A, Kolbus M, et al. Long-term renal outcome in children with *OCRL* mutations: retrospective analysis of a large international cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33: 85-94.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ban Hideki, Miura Kenichiro, Ishizuka Kiyonobu, Kaneko Naoto, Taniguchi Yohei, Nagasawa Takeshi, Shirai Yoko, Yabuuchi Tomoo, Takagi Yoko, Goto Aeko, Hattori Motoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Clinical characteristics of Campylobacter enteritis after pediatric renal transplantation: A retrospective analysis from single center	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transplant Infectious Disease	6. 最初と最後の頁 e13040 ~ e13040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/tid.13040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 藪内智朗, 三浦健一郎, 服部元史	4. 巻 81
2. 論文標題 ロウ (Lowe) 症候群	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 診断と治療社	6. 最初と最後の頁 1739-1743
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 藪内智朗, 服部元史	4. 巻 84 (増刊)
2. 論文標題 蛋白質 7) ハプトグロビン	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 86-88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三浦健一郎, 服部元史	4. 巻 IV
2. 論文標題 Lowe症候群	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 別冊日本臨牀 内分泌症候群 (第3版)	6. 最初と最後の頁 488-491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三浦健一郎, 服部元史	4. 巻 31
2. 論文標題 遺伝性尿細管機能異常症のup to date	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日児腎誌	6. 最初と最後の頁 12-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三浦健一郎, 服部元史	4. 巻 84 (増刊)
2. 論文標題 2ミクログロブリン	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 89-90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三浦健一郎, 服部元史	4. 巻 59
2. 論文標題 遺伝性尿細管機能異常症のup to date	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 小児科	6. 最初と最後の頁 1573-1581
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 久富隆太郎, 三浦健一郎, 滝澤慶一, 藪内智朗, 金子直人, 佐藤泰征, 石塚喜世伸, 戸津五月, 内山温, 中西秀彦, 鶴田敏久, 金子岩和, 清水幹夫, 花房規男, 土谷健, 岩崎由佳, 藤野修平, 加藤元博, 世川修, 服部元史	4. 巻 38
2. 論文標題 胎児水腫、腫瘍崩壊症候群を呈し急性血液浄化療法を施行した先天性白血病の1例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本小児腎不全学会雑誌	6. 最初と最後の頁 186 189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 服部元史, 石塚喜世伸, 藪内智朗, 金子直人, 三浦健一郎, 白井陽子, 谷口洋平, 長澤武, 伴英樹, 高木陽子, 滝澤慶一, 久富隆太郎, 佐藤泰征, 中務秀嗣, 竹下暁子, 世川修, 平野大志	4. 巻 38
2. 論文標題 腹膜透析を導入した4p-症候群の1歳女児例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本小児腎不全学会雑誌	6. 最初と最後の頁 182 - 185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 白井陽子, 三浦健一郎, 谷口洋平, 長澤武, 久富隆太郎, 伴英樹, 高木陽子, 藪内智朗, 金子直人, 石塚喜世伸, 近本裕子, 秋岡祐子, 服部元史	4. 巻 10
2. 論文標題 無尿の乳幼児腹膜透析症例における体液量正常型低ナトリウム血症の発症機序	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本小児体液研究会誌	6. 最初と最後の頁 45-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 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	4. 巻 122
2. 論文標題 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 of 臨床的意義	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本小児科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 638-643
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 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	4. 巻 37
2. 論文標題 糸球体に脂質沈着を認め末期腎不全に至った小児例	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本小児腎不全学会誌	6. 最初と最後の頁 226-229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 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	4. 巻 37
2. 論文標題 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	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本小児腎不全学会誌	6. 最初と最後の頁 132-135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 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	4. 巻 37
2. 論文標題 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	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本小児腎不全学会誌	6. 最初と最後の頁 267-270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 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	4. 巻 5
2. 論文標題 小児移植腎に偶発的に発見されたpapillary adenoma with foamy cell changeの1例	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本臨床腎移植学会誌	6. 最初と最後の頁 43-46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 6. 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	4. 巻 121
2. 論文標題 二次的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	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日児誌	6. 最初と最後の頁 1846-1851
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 YABUUCHI Tomoo, MIURA Kenichiro, TANIGUCHI Yohei, NAGASAWA Takeshi, HISATOMI Ryutaro, BAN Hideki, TAKAGI Yoko, SHIRAI Yoko, KANEKO Naoto, KANDA Shoichiro, ISHIDUKA Kiyonobu, Chikamoto Hiroko, AKIOKA Yuko, HATTORI Motoshi
2. 発表標題 Cancer after pediatric kidney transplantation: a long-term single-center experience in Japan
3. 学会等名 ISN Frontiers Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藪内智朗, 三浦健一郎, 谷口洋平, 長澤武, 久富隆太郎, 伴英樹, 高木陽子, 白井陽子, 金子直人, 石塚喜世伸, 近本裕子, 秋岡祐子, 服部元史
2. 発表標題 小児腎移植後がん発症の検討
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藪内智朗, 三浦健一郎, 谷口洋平, 長澤武, 久富隆太郎, 伴英樹, 高木陽子, 白井陽子, 金子直人, 石塚喜世伸, 近本裕子, 秋岡祐子, 服部元史
2. 発表標題 小児腎移植におけるレシピエント年齢・ドナー年齢からみた腎予後の検討
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藪内智朗, 三浦健一郎, 服部元史
2. 発表標題 複合障害を有する乳幼児のPD導入
3. 学会等名 第24回日本腹膜透析医学会学術集会・総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 ISHIZUKA Kiyonobu, MIURA Kenichiro, HARITA Yutaka, IIDA Takaya, TANIGUCHI Yohei, NAGASAWA Takeshi, BAN Hideki, , TAKAGI Yoko, SHIRAI Yoko, YABUUCHI Tomoo, KANEKO Naoto, HASHIMOTO Taeko, HATTORI Motoshi
2 . 発表標題 Clinicopathological Discrimination of Primary and Genetic Focal Segmental Glomerulosclerosis in Children
3 . 学会等名 American Society of Nephrology 2018 (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Yabuuchi T, Miura K, Kanda S, Taniguchi Y, Nagasawa T, Hisatomi R, Ban H, Shirai Y, Takagi Y, Kaneko N, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Hattori M
2 . 発表標題 Cancer after pediatric kidney transplantation: a long term single-center experience in Japan
3 . 学会等名 American Society of Nephrology Kidney Week 2017 (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Tomii Y, Miura K, Kaneko N, Hashimoto T, Takizawa K, Sasada Y, Miyabe R, Yabuuchi T, Sato Y, Ishizuka K, Chikamoto H, Kashiwagi Y, Kanda S, Harita Y, Okumi M, Ishida H, Tanabe K, Nakanishi K, Nagashima Y, Hattori M
2 . 発表標題 A case of congenital nephrotic syndrome with a heterozygous WT1 mutation complicated by bilateral multiple renal cysts mimicking polycystic kidney disease
3 . 学会等名 The 15th Japan-Korea-China Pediatric Nephrology Seminar (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Ishizuka K, Miura K, Takizawa K, Tomii Y, Miyabe R, Sasada Y, Hashimoto T, Sato Y, Kaneko N, Yabuuchi T, Hisano M, Chikamoto H, Akioka Y, Okumi M, Ishida H, Tanabe K, Hattori M
2 . 発表標題 Outcome of pediatric ABO-incompatible living kidney transplantation with desensitization protocol based on plasmapheresis and rituximab: a single center experience
3 . 学会等名 The 11th International Society for Apheresis Congress (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 Kaneko N, Miura K, Tomii Y, Takizawa K, Miyabe R, Sasada Y, Yabuuchi T, Sato Y, Hashimoto T, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Hattori M
2. 発表標題 Prophylactic pretransplantation plasmapheresis combined with rituximab for pediatric recipients with primary focal segmental glomerulosclerosis to prevent post-transplant recurrence
3. 学会等名 The 11th International Society for Apheresis Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Miura K, Harita Y, Ishizuka K, Yabuuchi T, Kaneko N, Kanda S, Sato A, Isojima T, Igarashi T, Hattori M
2. 発表標題 Clinical overview and long-term prognosis of Dent disease and Lowe syndrome in Japan
3. 学会等名 American Society of Nephrology Kidney Week 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 数内智朗、三浦健一郎、神田祥一郎、谷口洋平、長澤武、久富隆太郎、伴英樹、白井陽子、高木陽子、金子直人、石塚喜世伸、近本裕子、秋岡祐子、服部元史
2. 発表標題 当院における小児腎移植後悪性腫瘍の検討
3. 学会等名 第39回日本小児腎不全学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 数内智朗、金子直人、三浦健一郎、富井祐治、橋本多恵子、石塚喜世伸、種田積子、本田一穂、飯田厚子、尾田高志、山口裕、服部元史
2. 発表標題 長期透析を要した半月体形成を伴う溶連菌感染後糸球体腎炎の1例
3. 学会等名 第47回日本腎臓学会東部学術大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	三浦 健一郎 (Miura Kenichiro) (70408483)	東京女子医科大学・医学部・准教授 (32653)	
研究 分担者	張田 豊 (Harita Yutaka) (10451866)	東京大学・医学部附属病院・准教授 (12601)	
研究 分担者	服部 元史 (Hattori Motoshi) (50192274)	東京女子医科大学・医学部・教授 (32653)	