

令和 6 年 6 月 23 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16233

研究課題名（和文）成人慢性腎臓病患者におけるネフロン癆の臨床的特徴と病態生理の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the clinical features and pathophysiology of nephronophthisis in adult patients with chronic kidney disease

研究代表者

藤丸 拓也（Fujimaru, Takuya）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・非常勤講師

研究者番号：40880547

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：のべ1100名以上が通院する複数の透析病院において、20歳から49歳の間に腎代替療法を開始し、慢性腎臓病の原因となる腎疾患が明らかでない患者90名を対象に、我々が開発した298個の遺伝性腎疾患の原因遺伝子の網羅的解析を行った。その結果、10名(11%)が遺伝性腎疾患と診断された。さらに、これらの患者は透析導入時に正確な臨床診断がされていなかった。本研究で診断された遺伝性腎疾患の中にはネフロン癆だけでなく、ファブリー病やアルポート症候群など、早期診断および早期治療にて慢性腎臓病の進行を抑えられる疾患も含まれていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は慢性腎臓病を対象とした網羅的遺伝子解析として本邦で初めての臨床研究である。本研究の結果、本邦における成人慢性腎臓病患者の中に多くの遺伝性腎疾患が、診断されないまま潜在していることが明らかになった。小児と異なり、成人期に慢性腎臓病として発見される遺伝性腎疾患は、臨床診断が難しいことが示唆されており、網羅的な遺伝子解析が有効であることが示された。また、本研究では早期治療で慢性腎臓病の進行を抑えられる疾患も含まれていた。慢性腎臓病の原疾患が不明な場合、慢性腎臓病が進行する前に、遺伝子解析を行うことで正確な診断と適切な治療ができ、ひいては透析患者の減少につながる可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：Of the 1164 patients who attended 4 dialysis clinics in Japan, we first selected patients who started RRT between the ages of 20 and 49 years. After excluding patients with apparent causes of chronic kidney disease (CKD), 90 patients with CKD of unknown cause were included. The 298 genes associated with CKD were analyzed using capture-based targeted next-generation sequencing. Of the 90 patients, 10 (11.1%) had pathogenic variants in CKD-causing genes. Three patients had PKD1 pathogenic variants, and 1 patient had PKD1 and COL4A4 pathogenic variants. In addition, 2 patients were diagnosed with atypical hemolytic uremic syndrome due to C3 or CFHR5. One patient each was diagnosed with Alport syndrome due to COL4A4 and COL4A3 variants, nephronophthisis due to NPHP1 variants, Fabry disease due to GLA variants, and autosomal-dominant tubulointerstitial kidney disease due to UMOD variants. Genetic diagnoses were not concordant with clinical diagnoses, except for patients with PKD1 variant.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：慢性腎臓病 遺伝性腎疾患 末期腎不全 血液透析 腎代替療法 遺伝子解析

1. 研究開始当初の背景

慢性腎臓病は腎機能障害が持続する疾患であり、進行すると末期腎不全となり維持透析療法や腎移植術が必要となる。本邦において末期腎不全により維持透析療法を受けている患者総数は2019年末で34万人と増加し続けており、医療経済的に大きな問題となっている。さらに本邦における慢性腎臓病患者数は約1330万人(成人の8人に1人)と推計され、慢性腎臓病は国民病の1つとなっている。

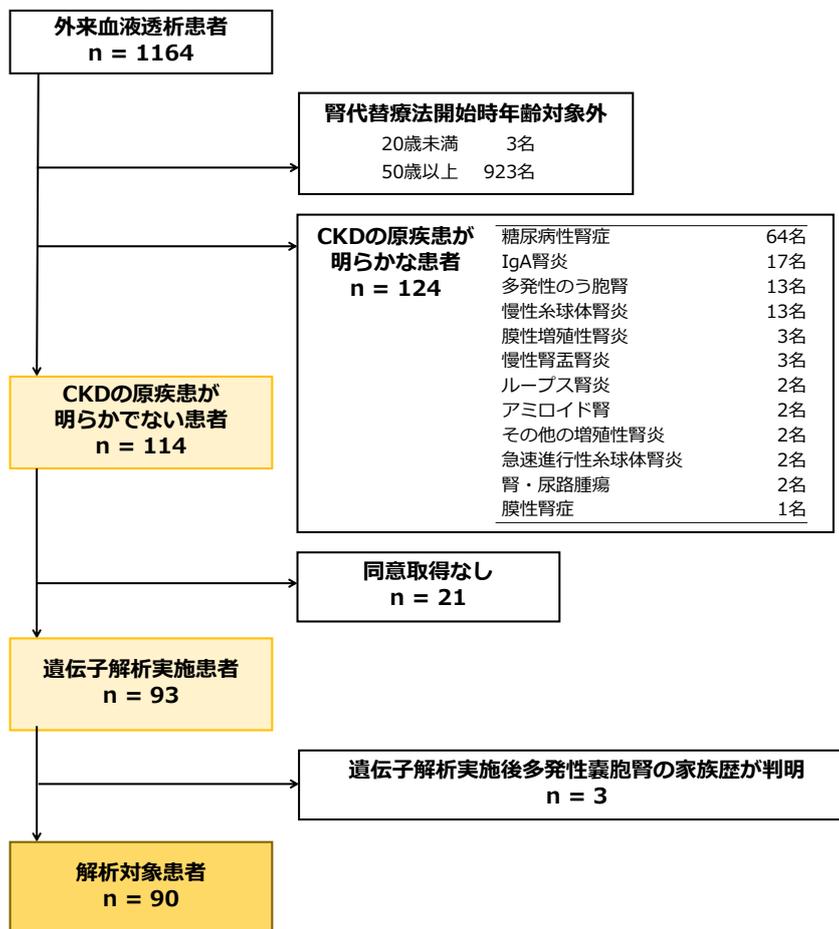
これまで成人の末期腎不全の原因は、糖尿病や高血圧、慢性糸球体腎炎など後天的因子が主だと考えられてきた。しかし近年の遺伝子解析技術の進歩により成人の末期腎不全患者においても、小児期に末期腎不全に至ると考えられていた遺伝性腎疾患が含まれることが分かってきた。成人期に末期腎不全となった患者5606人を対象としたオランダの研究では、小児期に末期腎不全になるとされるネフロン癆の原因遺伝子である *NPHP1* の完全欠損を有する成人患者が0.5%以上もいることが明らかとなった(J Am Soc Nephrol. 2018)。興味深いことに、これらの患者において臨床的にネフロン癆と診断されていた患者はわずか10%であり、残りの患者は別の誤った腎疾患と診断されていた。ネフロン癆は現在、20個以上の原因遺伝子が同定されており、成人の末期腎不全患者には *NPHP1* 以外にも多くの遺伝性腎疾患が潜在している可能性が予想される。しかし、成人の末期腎不全患者を対象とした大規模な網羅的遺伝子解析はほとんど実施されておらず、特に日本人の成人患者の疫学データは存在しなかった。

2. 研究の目的

成人の末期腎不全患者に、ネフロン癆をはじめとした遺伝性腎疾患がどのくらい潜在しているかを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

4つの外来維持血液透析施設に通院する1164名の患者のうち、20歳から49歳の間に腎代替療法を開始し、慢性腎臓病の原因となる腎疾患が明らかでない患者93名を対象に、我々が開発した298個の遺伝性腎疾患の原因遺伝子の網羅的解析を行った。なお、93名中3名は、遺伝子解析後に多発性嚢胞腎の家族歴が判明したため対象から除外し、最終的に90名が研究対象となった(図1)。



(図1) 患者選定

4. 研究成果

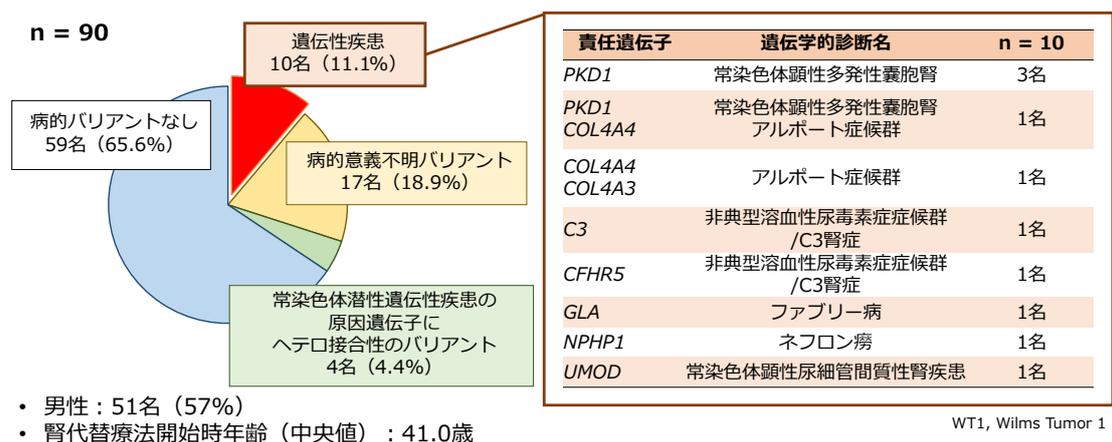
(1) 遺伝性腎疾患の内訳

遺伝子解析の結果、90名中10名(11%)が遺伝性腎疾患と診断された(図2)。

内訳としては、常染色体顕性多発性嚢胞腎が4名、アルポート症候群が2名、非典型溶血性尿毒症症候群またはC3腎症が2名、ファブリー病が1名、ネフロン癆が1名、常染色体顕性尿細管間質性腎疾患が1名であった(1名は、常染色体顕性多発性嚢胞腎とアルポート症候群の合併)。

また、病的意義不明のバリエントを有する患者を17名(18.9%)、常染色体潜性遺伝性腎疾患の

遺伝子にヘテロ接合性のバリエントを認めた患者を4名（4.4%）認めた。

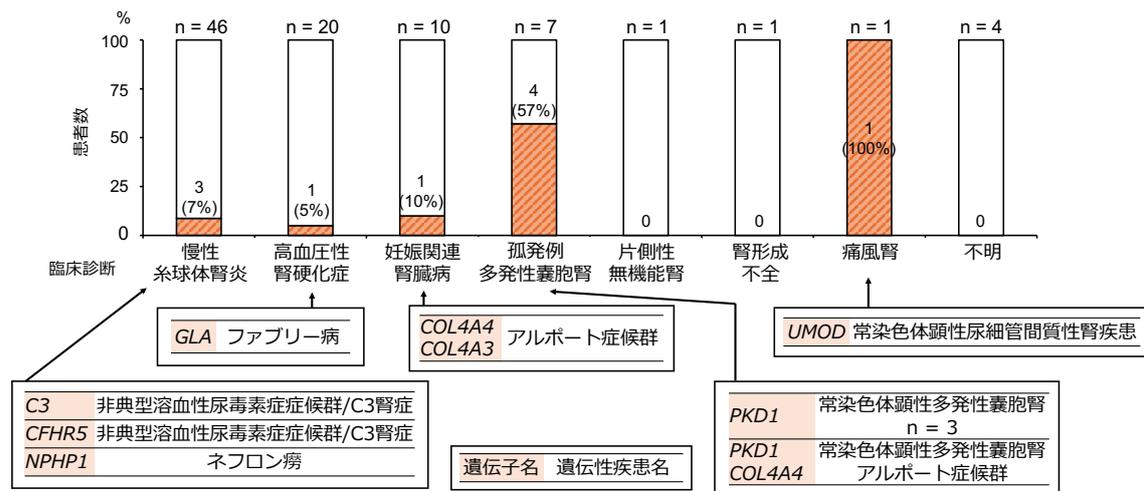


- 男性：51名（57%）
- 腎代替療法開始時年齢（中央値）：41.0歳

(図2) 遺伝子解析結果

(2) 腎代替療法開始時の診断名と遺伝学的な診断名の一致率

腎代替療法開始時の臨床診断名と遺伝学的診断名の関係を図3に示す。臨床診断が慢性糸球体腎炎であった46名のうち3名（7%）が遺伝性腎疾患であった。高血圧性腎硬化症患者20名中1名（5%）に、妊娠関連腎臓病患者10名1名（10%）に遺伝性腎疾患を認めた。家族歴の明らかなでない孤発例多発性嚢胞腎患者7名においては4名（57%）に遺伝性腎疾患を認めた。また、痛風腎と臨床診断された1名の患者は常染色体顕性尿細管間質性腎疾患であった。一方、臨床診断がされなかった（図3は「不明」と表記）患者4名には遺伝性腎疾患は認められなかった。



(図3) 臨床診断別の遺伝性腎疾患の内訳

遺伝性腎疾患と診断された10名における臨床診断と遺伝学的診断の一致率を表1に示す。遺伝学的に常染色体顕性多発性嚢胞腎と診断された4名以外の6名はいずれも臨床診断と遺伝学的診断は一致しておらず、正確な診断がなされていない。

臨床診断	慢性糸球体腎炎	高血圧性腎硬化症	妊娠関連腎臓病	孤発例PKD	痛風腎	臨床診断との一致率
常染色体顕性多発性嚢胞腎				3		100%
常染色体顕性多発性嚢胞腎 アルポート症候群				1		100%
常染色体顕性尿細管間質性腎疾患					1	0%
非典型溶血性尿毒症症候群 C3腎症	2					0%
アルポート症候群			1			0%
ファブリー病		1				0%
ネフロン癆	1					0%
WT1関連腎症	1					0%

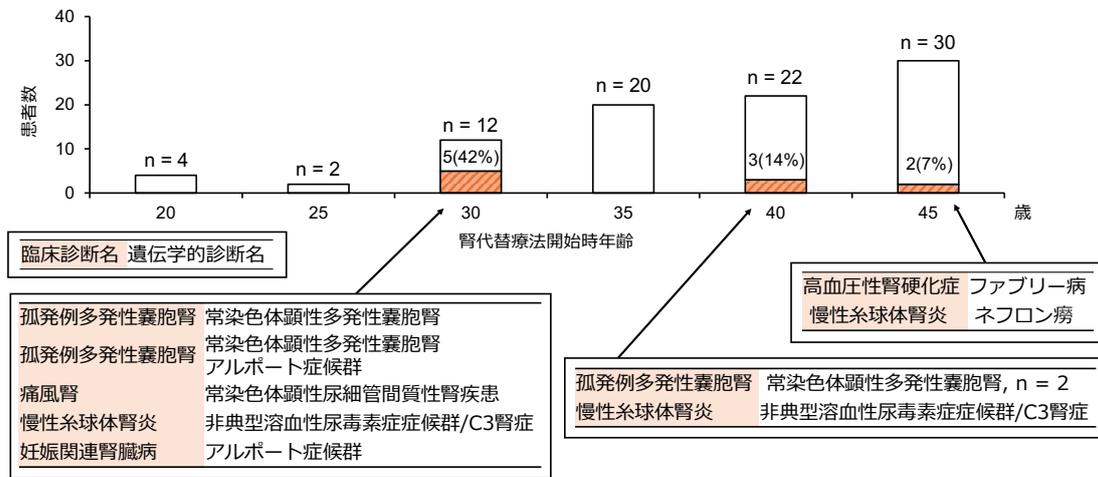
WT1, Wilms Tumor 1

(表1) 臨床診断と遺伝学的診断の一致率

臨床診断と一致
臨床診断と不一致

(3) 腎代替療法開始時年齢別の遺伝性腎疾患の内訳

腎代替療法開始時年齢別の遺伝性腎疾患の内訳を図4に示す。遺伝性腎疾患の内訳は、腎代替療法開始時年齢に大きな偏りは認められなかった。



(図4) 腎代替療法開始時年齢別の遺伝性腎疾患の内訳

本研究は慢性腎臓病を対象とした網羅的遺伝子解析として日本で初めての臨床研究であり、かつ、原因が不明な維持透析患者の遺伝子解析研究として世界で初めての研究である。さらに、臨床情報にアクセスできる末期腎不全患者の網羅的遺伝子解析研究としては世界でも最大規模のものである。これらの研究結果は国際腎臓学会が発行している国際科学誌である *Kidney International Reports* に発表された。本研究の結果、日本における成人慢性腎臓病患者の中に多くの遺伝性腎疾患が診断されないまま潜在していることを明らかになった。小児と異なり、成人期に慢性腎臓病として発見される遺伝性腎疾患は臨床診断が難しいことが示唆されており、これを解決するために網羅的な遺伝性腎疾患の遺伝子解析が有効であることも示された。本研究ではすでに慢性腎臓病が進行した維持血液透析患者を対象にしており、この遺伝子解析によって腎不全進行を抑制することはできない。しかし、早期治療で慢性腎臓病の進行を抑えられる疾患も含まれていたことを考えると、慢性腎臓病の原疾患が明らかでない場合、慢性腎臓病が進行する前に、遺伝子解析を行うことで正確な診断と適切な治療ができ、ひいては維持透析患者の減少につながる可能性が示された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yutaro Oki, Ai Katsuma, Masahiro Okabe, Mao Watanabe, Makoto Sagasaki, Daisuke Takahashi, Ai Kimura, Junichiro Kato, Hiroyuki Ueda, Hiroshi Hataya, Takuya Fujimaru, Takayasu Mori, Eisei Sohara, Shinichi Uchida, Yoichi Miyazaki, Takashi Yokoo.	4. 巻 62
2. 論文標題 Different Clinical Courses of Nephronophthisis in Dizygotic Twins	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 87～90
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.8707-21	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 小野 敦史, 前田 亮, 陶山 和秀, 細矢 光亮, 藤丸 拓也, 森 崇寧, 蘇原 映誠, 内田 信一.	4. 巻 36
2. 論文標題 若年で腎機能低下を認めたTSC2遺伝子およびPKD1,PKD2遺伝子異常のない多発性嚢胞腎合併の結節性硬化症	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本小児腎臓病学会雑誌	6. 最初と最後の頁 61～66
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3165/jjpn.cr.2022.0213	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 Fujimaru Takuya, Mori Takayasu, Chiga Motoko, Mandai Shintaro, Kikuchi Hiroaki, Ando Fumiaki, Mori Yutaro, Susa Koichiro, Nakano Yuta, Shoji Takao, Fukudome Yuichiro, Inaba Naoto, Kitamura Kenichiro, Nakanishi Taichi, Uchida Keiko, Kimura Toshihiro, Tamura Teiichi, Ozawa Kiyoshi, Uchida Shinichi, Sohara Eisei.	4. 巻 9
2. 論文標題 Genetic Diagnosis of Adult Hemodialysis Patients With Unknown Etiology	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 994～1004
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ekir.2024.01.027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 3件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 藤丸 拓也, 森 崇寧, 蘇原 映誠, 千賀 宗子, 萬代 新太郎, 藤木 珠美, 森 雄太郎, 安藤 史顕, 須佐 紘一郎, 飯盛 聡一郎, 内藤 省太郎, 内田 信一.
2. 発表標題 IFT140のヘテロ接合性変異は家族歴のない成人多発性嚢胞腎の一因である
3. 学会等名 第66回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤丸 拓也, 蘇原 映誠, 森 崇寧, 千賀 宗子, 萬代 新太郎, 中野 雄太, 森 雄太郎, 安藤 史顕, 須佐 紘一郎, 東海林 隆男, 福留 裕一郎, 稲葉 直人, 北村 健一郎, 中西 太一, 木村 寿宏, 田村 禎一, 小澤 潔, 内田 信一.
2. 発表標題 成人期に末期腎不全に至った患者の遺伝的背景の検討
3. 学会等名 第66回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takayasu Mori, Takuya Fujimaru, Chunyu Liu, Karynne Patterson, Kohei Yamamoto, Takefumi Suzuki, Motoko Chiga, Shintaro Mandai, Fumiaki Ando, Yutaro Mori, Koichiro Susa, Yue-Qiu Tan, Feng Zhang, Shinichi Uchida, Eisei Sohara.
2. 発表標題 Discovery of a Novel Candidate Gene Implicated in X-Linked Polycystic Kidney Disease
3. 学会等名 American Society of Nephrology Kidney Week 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takuya Fujimaru, Takayasu Mori, Motoko Chiga, Shintaro Mandai, Yu Hara, Tamami Fujiki, Hiroaki Kikuchi, Yutaro Mori, Fumiaki Ando, Koichiro Susa, Soichiro Imori, Shotaro Naito, Shinichi Uchida, Eisei Sohara.
2. 発表標題 Monoallelic IFT140 Pathogenic Variants in Adult Polycystic Kidney Disease Patients Without Family History
3. 学会等名 American Society of Nephrology Kidney Week 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Fujimaru T, Mori T, Chiga M, Mandai S, Ando F, Mori Y, Susa K, Nakano Y, Shoji T, Fukudome Y, Inaba N, Kitamura K, Nakanishi T, Kimura T, Tamura T, Ozawa K, Uchida S, Sohara E.
2. 発表標題 Underlying Genetic Causes of Adult Patients With ESKD Undergoing Hemodialysis Therapy.
3. 学会等名 American Society of Nephrology Kidney Week 2022. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 蘇原 映誠, 森 崇寧, 藤丸 拓也.
2. 発表標題 腎臓学の進歩2022 慢性腎臓病に潜在する尿細管疾患.
3. 学会等名 第52回日本腎臓学会東部学術大会.(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森 崇寧, 藤丸 拓也, 蘇原 映誠.
2. 発表標題 遺伝子診断の臨床応用 嚢胞性腎疾患ならびに遺伝性尿細管間質性腎疾患に対する遺伝子診断の実際.
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 関根 章成, 藤丸 拓也, 諏訪部 達也, 水野 裕基, 井上 典子, 長谷川 詠子, 山内 真之, 田中 希穂, 森 崇寧, 蘇原 映誠, 内田 信一, 澤 直樹, 乳原 善文, 星野 純一.
2. 発表標題 ADPKD患者における遺伝学的背景や総腎容積と脳動脈瘤の関係性について.
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小澤 征良, 関根 章成, 藤丸 拓也, 諏訪部 達也, 水野 裕基, 井上 典子, 長谷川 詠子, 山内 真之, 大庭 悠貴, 井熊 大輔, 田中 希穂, 森 崇寧, 蘇原 映誠, 内田 信一, 澤 直樹, 乳原 善文, 星野 純一.
2. 発表標題 多嚢胞性腎患者における遺伝学的背景と大腸憩室の関係性について.
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤丸 拓也.
2. 発表標題 多発性嚢胞腎up to date 病態(総論).
3. 学会等名 第57回日本小児腎臓病学会学術集会.(招待講演)
4. 発表年 2022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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------