

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 27 日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23791149

研究課題名（和文）リポ蛋白糸球体症の疫学および病態解明

研究課題名（英文）Epidemiology and pathophysiology of lipoprotein glomerulopathy

研究代表者

橋本 多恵子（HASHIMOTO TAEKO）

山形大学・医学部・助教

研究者番号：30507629

研究成果の概要（和文）：

APOE-Sendai 変異が高頻度であると考えられる山形県において一般人口として新生児コホートを対象とした疫学的調査を、また同時に本疾患は他腎炎との合併の報告があり、また原因不明のまま腎不全に陥っている患者が存在する可能性等も考慮し、山形県内の血液透析患者に関しても APOE-Sendai 変異保有率検索を施行したが、変異保有者は検出されなかった。APOE-Sendai 変異は一般集団の中でも慢性腎不全患者でも極めて稀であることがわかった。

研究成果の概要（英文）：

We screened for *APOE-Sendai* in newborns to study the frequency of LPG of *APOE-Sendai*, and also we screened for the patients with renal insufficiency in Yamagata Prefecture. We did not identify any newborns and patients with renal failure carrying *APOE-Sendai*. These findings indicate that the *APOE-Sendai* mutation is very rare in the general population.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：①リポ蛋白糸球体症 ②ApoE-Sendai ③アポリポ蛋白 E

1. 研究開始当初の背景

リポ蛋白糸球体症は、主にアポ E 蛋白異常により糸球体障害を呈する疾患で、腎糸球体毛細血管に特異的にリポ蛋白を含む血栓様物質が認められる特徴的な病理像を示す。臨床的には蛋白尿で発症し、ネフローゼ症候群を経て慢性腎不全に至る予後不良な疾患である。1989 年、斎藤らにより報告されて

以来、日本と東アジアを中心に現在まで 100 例以上が報告されている。本症の原因として、約 10 種の ApoE 蛋白遺伝子変異が報告されているが、なかでも ApoE-Sendai が最も多い。この変異は、東日本に多く検出され、特に山形県に由来している症例（出身者）が多く、創始者効果によるものと考えられる。私達も小児期に発症した 2 症例を経験しうち 1 例につき治療効果について報告している

(Matsunaga A, et al. Clin Exp Nephrol. 2009 13(9):659-629). 本疾患には、従来、効果的な治療がなく、腎移植を施行しても移植腎における再発が報告されている。しかし、近年、強力な抗高脂血症療法が有効であることが判明し、早期発見、早期治療が求められている。

2. 研究の目的

リポ蛋白糸球体症は、主にアポE蛋白遺伝子変異による腎疾患で半数が腎不全に至る。なかでも ApoE-Sendai 変異が最も多く、この変異を有する症例の殆どは山形県に由来することから、山形県における変異頻度の高さが推察される。最近、効果的な治療が確立されたことから、早期発見・治療が求められる。また、ApoE-Sendai 変異を有していても、発症しない人も存在し、発症には他の因子の関与が明らかである。本研究では、山形県における遺伝子頻度や腎不全における本疾患の割合を調べ、早期発見治療の対策を講ずることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 山形県における ApoE-Sendai 変異の遺伝子頻度の検索：

山形県内の基幹病院にて出生し、保護者より書面にて研究協力の承諾を得た新生児を対象とする。山形県は大きく4つの地方に区分され、既に4つの代表的な基幹病院の協力を得て、それぞれの倫理委員会の承諾を得ている。検査標本としては、先天代謝異常マス・スクリーニングの検査に用いた残りの濾紙血を用いる。濾紙血からゲノムDNAを抽出し、TaqMan SNP Genotyping Assays (TaqManプローブとリアルタイムPCRシステムを利用したSNPタイピング法)により遺伝子変異をスクリーニングし、変異の保有者を検出する。

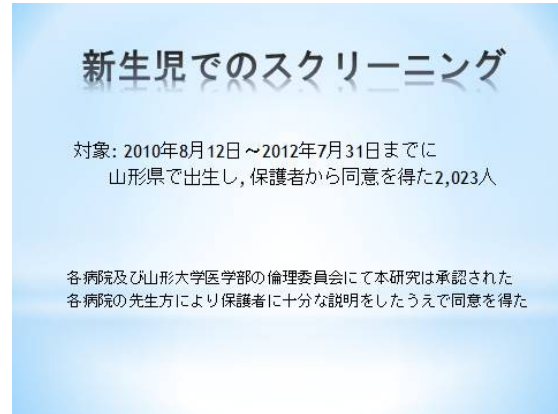
(2) 山形県内の透析患者におけるリポ蛋白糸球体症の割合の検索：

山形腎不全研究会に登録している透析施設は、36施設存在し、透析患者は2124名存在する。同意を得られた患者さんから血液を採取し、DNAを抽出し、TaqMan SNP Genotyping Assaysにより遺伝子変異をスクリーニングする。変異を検出された症例は、ApoE遺伝子の翻訳領域をPCRで増幅し塩基配列を確認し、腎不全におけるリポ蛋白糸球体症の占める割合を算出する。

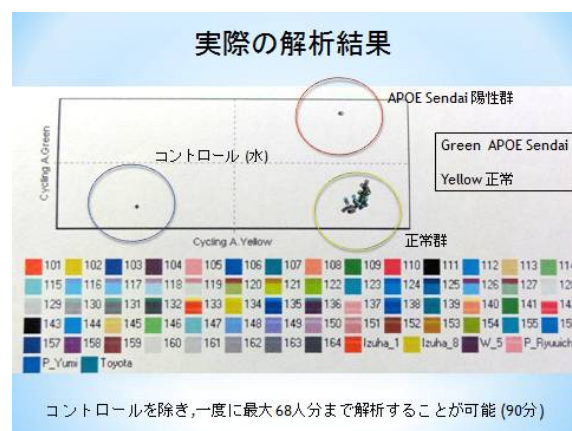
4. 研究成果

(1) 新生児でのスクリーニング

対象：2010年8月12日～2012年7月31日までに山形県で出生し、保護者から同意を得た2023人



対象新生児の県内分布図



コントロールを除き、一度に最大68人分まで解析することが可能(90分)

結果1

新生児 2,023人すべてWild typeであり、
APOE Sendai の変異を持った人はいなかった

一般集団の中ではAPOE Sendai は
極めて稀であることがわかった。

全員が Wild type であり
APOE-Sendai 変異を持った人はいなかった。
一般集団の中では APOE-Sendai 変異は極めて
稀であることが分かった。

(2) 透析患者でのスクリーニング
対象：
2011年7月25日～2012年1月16日までに
同意を得た 418人

透析患者でのスクリーニング

対象: 2011年7月25日～2012年1月16日までに
同意を得た418人

各病院及び山形大学医学部の倫理委員会にて本研究は承認された
各病院の先生方により保護者に十分な説明をしたうえで同意を得た

対象患者の県内分布図

対象

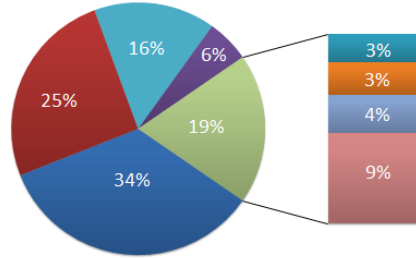
全体で
透析患者 418人



対象患者の原疾患の内訳

透析患者の原疾患

■糖尿病性腎症 ■慢性糸球体腎炎 ■不明 ■腎硬化症
■急速進行性腎炎 ■多発性嚢胞腎 ■原発性ネフローズ ■その他



結果2

透析患者 418人すべてWild typeであり、
APOE Sendai の変異を持った人はいなかった

慢性腎不全患者 (特に原因が不明な患者)でも
APOE Sendai は極めて稀であることがわかった。

結果：APOE-Sendai 変異は認めなかった。

全員が Wild type であり、APOE-Sendai 変異
を持った人はいなかった。
慢性腎不全患者 (特に原因不明な腎不全患
者)でも APOE-Sendai は極めて稀であるこ
うことが分かった。

結果のまとめ



以上(1)(2)より、一般集団の中ではAPOE-Sendai 変異は極めてまれであり、また、リポ蛋白糸球体症の報告例が散見される山形県の慢性腎不全患者集団でも、APOE-Sendai 変異の保有者は検出されず、APOE-Sendai 変異は極めて稀であることが分かった。

まとめ

APOE Sendai 変異を簡便に解析できる方法を確立することができ、新生児 2,023人、透析患者418人を短期間で解析できた。

APOE Sendai 変異の保有者は一人もいなかった。
これまで多く報告されている山形県でも頻度はまれな疾患であることが明らかとなった。

今後は学校検尿や職場健診などで蛋白尿陽性の山形県内の方を中心にスクリーニングし、早期発見早期治療につなげていきたい。

今後は学校検診や職場健診での蛋白尿陽性者に関してスクリーニングし、早期発見につなげていきたい。

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 2 件)

(1)Toyota K, Hashimoto T, Ogino D, Matsunaga A, Ito M, Masakane I, Degawa N, Sato H, Shirai S, Umetsu K, Tamiya G, Saito T, Hayasaka K. A founder haplotype of APOE-Sendai mutation associated with lipoprotein glomerulopathy. J Hum Genet. 査読有 2013 Feb 14. DOI:10.1038/jhg.2013.8

(2)橋本多恵子, 豊田健太郎, 荻野大助, 松永明, 早坂清: 山形県における 2 例目の小児リポ蛋白糸球体症. 日本小児腎臓病学会雑誌 査読有 2011; 24: 218-223

[学会発表] (計 2 件)

①豊田健太郎, 橋本多恵子, 荻野大助, 早坂清: リポ蛋白糸球体症の疫学. 第 47 回山形県小児保健会研修会 平成 23 年度山形県小児保健会委託研究報告, 山形, 2012 年 10 月

②Taeko Hashimoto, Kentaro Toyota, Akira Matsunaga and Kiyoshi Hayasaka : A second pediatric patient with lipoprotein glomerulopathy carrying a heterozygous ApoE Sendai mutation. The 11th Asian congress of pediatric nephrology, Fukuoka Japan; 2011 年 6 月

6. 研究組織

(1)研究代表者

橋本多恵子 (HASHIMOTO TAEKO)

山形大学・医学部・助教

研究者番号 : 30507629