

令和元年度（平成 31 年度）学内研究助成金 研究報告書

研究種目	<input type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input checked="" type="checkbox"/> 21 世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21 世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	家族内ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の家系における遺伝子異常の解明	
研究者所属・氏名	研究代表者：医学部 杉本 圭相 共同研究者：医学部 坂井 和子	

1. 研究目的・内容

これまで家族内発症の微小変化型ネフローゼ症候群（MCNS）に関わる遺伝子異常についてはまだ明確にはされていない。本研究は、家族性ステロイド反応性ネフローゼ症候群の家系におけるネフローゼ発症の共通した遺伝子異常を同定することを目的として計画した。

2. 研究経過及び成果

近畿大学病院で通院中の 1 家系 6 名の血液検体から DNA を抽出し、次世代シーケンサー Ion Proton (ライフテクノロジーズ) を用いた全エクソン解析を実施した。平均総リード数 37,418,668、平均深度 109 であり、良好な検出条件であった。発症者で検出されたバリエーションに対して、既報の遺伝子変異である Renal Dysplasia, Renal Agenesis, Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract (CAKUT) Panel (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/tests/522445/>) に記載された 32 遺伝子の遺伝子変異を確認した結果、発症者、非発症者との間で関連する遺伝子変異は見出されなかった。次に、常染色体優性遺伝形式を想定し、発症にのみ検出されるバリエーションを抽出し、遺伝子の絞込みを行った結果、Plectin:p.Arg1618Gln, Plectin:p.Arg432Cys, INF2:p.Pro350Leu が候補遺伝子としてあげられた。腎生検組織に対し、Plectin 抗体、ならびに INF2 抗体を使用し、免疫化学組織染色を施行した。その結果、コントロールでは、糸球体、および一部の尿細管上皮細胞に強い発現を認めたが、患者検体においては、INF2 の発現が減弱していた。INF2 は糸球体上皮細胞内の骨格を維持するための構成蛋白（アクチン結合蛋白）であるため、候補遺伝子として、有力であると考えられる。

現在、MCNS のもう 1 家系 2 名に対し、同様の全エクソン解析中であったが、機器の故障につき、測定が完了していない状態である。

3. 本研究と関連した今後の研究計画

INF2 をベクターに導入し、腎糸球体ポドサイトにおける発現を確認し、MCNS の病態の主座である糸球体基底膜透過性を中心に病態を解明していく予定である。

2 家系目でも同様の遺伝子が同定でき、原因遺伝子が確定されれば、この遺伝子異常を、孤発例のステロイド感受性 MCNS でも解析、評価を行う予定である。

現在、2 家系目の全エクソン解析結果待ちであり、今後の病態解明のための参考資料としていく。

4. 成果の発表等

発表機関名	種類 (著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
日本小児科学会	日本小児科学会学術研究賞受賞	平成 30 年 4 月 19 日