● 総 説 ●

日本人ネフロン癆の臨床・遺伝子的特徴

竹村 司

(受付日：平成 27 年 3 月 2 日 採用日：平成 27 年 3 月 30 日)

要 旨

ネフロン癆は、小児期の末期腎不全(ESRD)の原因疾患の 1 つである。本症の病態は、他の嚢胞性腎疾患と同様、一次繊毛(primary cilia)の異常である。Primary cilia は、非運動性の繊毛であり、腎を含め多くの組織や臓器に存在する。腎における primary cilia は、尿細管の apical surface に存在する。その役割として、細胞内外のシグナル伝達や細胞周期、細胞骨格などに関与する。したがって primary cilia の異常は、尿細管のみに留まらず、腎全体の構造的、機能的障害を引き起こす。責任遺伝子として現在までに 13 個の NPHP 遺伝子が同定されているが、それらすべての遺伝子異常を含めても異常が判明する例は半数にも満たない。これまで ESRD の進行時期の違いから、若年型、乳児型、思春期型に分類され、それぞれの責任遺伝子が同定されているが、最近では、3 つのタイプのネフロン癆とこれまでに同定されている責任遺伝子が必ずしも一致しない例も報告されるようになり、本症における遺伝子学的な複雑さがより増加している。

序 言

ネフロン癆とは

ネフロン癆(nephronophthisis: NPH)は、腎髄質に嚢胞形成を認める疾患の代表であり、組織学的には、進行性の硬化、硝子化糸球体を伴う尿細管間質性腎炎像を呈する。病態は、一次繊毛(非運動性繊毛)関連蛋白合成にかかわる NPHP 遺伝子の異常に基づく ciliopathy である¹⁾²⁾。遺伝形式は、主として常染色体劣性遺伝を示す

が、弧発例も多い¹⁾。その頻度は、小児期での血液透析例の約 4~5% を占める。病型分類には、3~5 歳頃までに ESRD となる乳児ネフロン癆(NPH2)、幼少期から学童期までの比較的若年性に発症し、平均年齢 13~14 歳で ESRD に移行する若年性ネフロン癆(NPH1)、平均年齢 19 歳頃に ESRD 至る思春期ネフロン癆(NPH3)がある(表 1)。中でも最も頻度が高いものが若年性ネフロン癆である。現在では、臨床組織学的にネフロン癆と相同性を有する症例から、新たな候補遺伝子が次々と同定され、現在までに 13 個の遺伝子が報告されている³⁾。

解 説

1. 病因と病態

(1) Primary cilia の異常からみたネフロン癆の病態

NPHP1 はもっとも頻度の高い若年性ネフロン癆の代表的な責任遺伝子であり、染色体 2q12-13 上に存在し、約 11 kb 長で、nephrocystin-1 分子をコードする⁴⁾。Nephrocystin-1 は、677 個のアミノ酸からなる 83 kD の蛋白で、3 個の coiled domain、2 個の highly acidic negatively charged glutamic acid-rich domain と Src-homology 3 domain から構成されている。分子量は 83 kD である。Nephrocystin-1 は、腎では尿細管上皮細胞の primary cilia の transition zone に存在する。病態の基本は、非運動性の一次繊毛(primary cilia)の機能異常、すなわち ciliopathy である²⁾⁴⁾。

Primary cilia にはさまざまな受容体が存在し、繊毛を介した外部シグナルの細胞内への伝達が行われ、細胞機能を維持、調節している。尿細管上皮細胞はインテグリン分子を架橋として基底膜と連結しており、細胞外から細胞内へ伝達されるシグナルは、これを介して核内に伝達される(図 1)。Nephrocystin は、docking protein として、

近畿大学医学部小児科学教室

連絡著者：〒589-8511 大阪狭山市大野東 377-2

近畿大学医学部小児科学教室 竹村 司

E-mail: tsukasa@med.kindai.ac.jp

doi.org/10.3165/jjpn.rv.2015.0001

Key words: 小児、末期腎不全、一次繊毛、NPHP 遺伝子、嚢胞性腎疾患

表1 ネフロン癆のサブタイプ

	若年性ネフロン癆	乳児ネフロン癆	思春期ネフロン癆
遺伝子	<i>NPHP1,4</i> など	<i>NPHP2</i>	<i>NPHP3</i>
遺伝子産物	nephrocystin-1 nephrocystin-4	nephrocystin-2 (inversin)	nephrocystin-3
遺伝子座	2q12.13 (<i>NPHP1</i>) 1p36 (<i>NPHP4</i>)	9q22.31	3q21.22
ESRD の進行	およそ 13~14 歳	5 歳頃まで	およそ 19~22 歳
腎外症状	網膜色素変性症 肝線維症 中枢神経系の異常	内臓逆転位 心奇形	肝線維症など

図1 Nephrocystin 分子の役割

細胞対細胞，細胞対細胞外マトリックスのシグナル伝達に重要な役割を有し，また N-cadherin, α -catenin, β -catenin と協調して細胞接着にも関与する⁵⁾。加えて， α -tubulin とともに，actin cytoskeleton 構造に影響を与え，細胞骨格の維持や細胞極性の変化にも寄与している。細胞内シグナル伝達については，nephrocystin は，Crk-associated substrate (CAS) と複合体を形成し，さらに Pyk2 の磷酸化を促進させ，Pyk2 依存性経路を介して細胞内情報を核内まで伝達する。最近の研究では，primary cilia 上で， α -tubulin とともにその機能維持に寄与するとともに，細胞内小器官におけるシグナル伝達にかかわる役割も明らかにされている。したがって，nephrocystin 分子に異常を生じると，細胞と細胞外マトリックスとのシグナル伝達，細胞間接着，細胞骨格，細胞極性，細胞内情報の核内への移行に障害が生じ，腎尿細管上皮の構造的・機能的障害を引き起こす。

NPHP4 は 1p36 上に存在し，nephrocystin-4 (nephroreti-

nin) 分子をコードする⁶⁾。nephrocystin-4 は，nephrocystin-1 と連携し，尿細管上皮細胞におけるシグナル伝達の役割を担う。Nephrocystin-5 は，一部の網膜色素変性症を呈するネフロン癆の患者 (Senior-Loken 症候群) から同定された新しい蛋白であり，その責任遺伝子は IQCB1 (*NPHP5*) である⁷⁾。Nephrocystin-5 は，腎尿細管細胞の primary cilia と網膜の photoreceptor の connecting cilia 上に存在する。この機能異常が，眼障害の原因である。

乳児ネフロン癆 (*NPHP2*) の責任遺伝子 (*NPHP2*) は，9q22-31 上に存在する。*NPHP2* は，inversin とよばれる分子をコードする。INVS は左右軸決定に関与し，左右軸決定と嚢胞形成の関与が推察されている。INVS の異常は，ネフロン癆に類似した嚢胞形成をとともなう腫大した腎とともに，内臓逆転位，膵臓における islet cell の異形成，心血管の欠損や形態異常，肝・胆管系障害などを来し，およそ 5 歳頃の早期に ESRD に至る⁸⁾。

思春期ネフロン癆 (*NPHP3*) の責任遺伝子 (*NPHP3*) は，

図2 ネフロン瘳の腎組織所見

- a. 拡張した嚢胞様尿細管，間質の細胞浸潤と線維化，硬化糸球体の出現をみる。一部の尿細管基底膜に不規則性が認められる(→)。(HE染色，×100)
- b. 尿細管の拡大図。尿細管基底膜の肥厚とひ薄化による不規則性を認める(→)。(PAS染色，×400)

a | b

3q21-22上に位置する⁹⁾。NPHP3は、diacylglycerol kinase- ζ やreceptor-like tyrosine kinaseなどの尿細管上皮細胞上におけるシグナル伝達に関与する分子をコードすることが推察されており，その異常は，他のタイプと同様に尿細管の機能的・構造的崩壊を来す。

(2) NPHP 遺伝子関連蛋白の臓器分布

腎を含む多くの臓器は，primary ciliaを有する。NPHP1 mRNAは非常に広範囲な組織での発現が観察されるが，腎以外では，脳下垂体，脊椎，精巣，リンパ節や甲状腺などでの発現量が高い¹⁰⁾。脳・神経系での発現量は高く，その部位と一致した腎外合併症として小脳失調症がある一方で，肝繊維症のように，発現レベルが必ずしも高くない臓器にも症状が出現することがあるため，腎外徴候の発現におけるnephrocystinの役割については解明されていない部分が多い。このことは，各臓器の構造，機能維持におけるprimary ciliaの重要性には多様性があるものと推察される。

2. 診断と診断のための検査

(1) 腎組織所見の特徴

NPHの尿細管基底膜における病理学的特徴は，特に皮髄境界部に，主として遠位尿細管を起源とする直径数mmから10数mm程度の小嚢胞が多数認められ，進行すると，尿細管の萎縮，尿細管基底膜の肥厚や萎縮などの出現をみる(図2a)。さらに末期に至ると，腎間質や糸球体周囲の線維化，硬化糸球体が出現し，腎萎縮の状態に至る。また，本症の特徴的な所見の一つとして，尿細管基底膜の不均一化もみられる(図2b)。

(2) 臨床所見

本症の初期症状としては，多飲，多尿，尿最大濃縮能の低下，また2次性の遺尿や成長発育障害などがある³⁾⁴⁾。これらの症状は比較的早期から出現する。主要な病態は，尿管や集合管からのNaの喪失である。そのため，低Na血症，高K血症が認められるが，著明な浮腫や血尿，蛋白尿などの腎症状は通常初期には認められず，血圧も正常である。腎機能障害が進行した段階で，初めて尿量の減少とともに，Naの貯留や高血圧，貧血を呈する。したがって，低身長などの身体発育障害を主訴に受診する小児については，本症をも念頭においた検査やフォローが必要である。また原因不明の貧血を診た場合にも，本症も鑑別疾患の一つとして検索する。

(3) 腎外徴候と組織学的ネフロン瘳類似所見を呈する疾患

本症には腎外症状を有する例もある。特に，網膜色素変性症(Senior-Loken症候群)，眼球運動の失調(Cogan症候群)，小脳失調症，肝繊維症，骨格や顔貌の異常なども発見のためのポイントとなる³⁾¹¹⁾。またNPH類似病変は，有馬症候群，Jeune症候群，Joubert症候群，oro-facial-digital (OFD1)症候群，Meckel症候群などでもみられ，NPHP遺伝子の異常が証明される例もある³⁾¹¹⁾。

3. 遺伝子診断

(1) 診断のアルゴリズムと異常の頻度

欧米では，本症が疑われる場合には，遺伝子診断が実施される場合が多い。Salomonらによる診断のためのアルゴリズム³⁾を基に，まず，ESRDに至った年齢により，

NPHP1 もしくは *NPHP2* の診断から開始される。さらに、*NPHP1* に異常が認められない場合には、腎外徴候である網膜色素変性症や小脳失調症などの所見を基に、遺伝子解析が進められる。一方わが国では、ネフロン癆に対する遺伝子診断は欧米のように浸透しておらず、統計学的データの大部分は臨床組織学的診断によりなされたものであると思われ、ネフロン癆の疑いの域を出ない症例が大部分を占めている。外国でのネフロン癆の遺伝子解析では、*NPHP1* 異常が約 20~30% ともっとも多い¹²⁾。しかし、その他の遺伝子異常はそれぞれ数%しか検出されず、全体でも約 30%しか同定されていない。つまり、臨床組織学的所見から本症が疑われても、約 70%症例で遺伝子異常が証明できないのが現状である。*NPHP1* は、点変異よりむしろ large deletion 例が多いことが知られており、large deletion 例は、point mutation と比較して症状や経過がより重篤である¹³⁾。

(2) 新たな候補遺伝子

最近になり、ESRD に至る時期により分類された 3 つのタイプのネフロン癆とそれぞれの責任遺伝子が、必ずしも病型と一致しない症例も報告されるようになった^{14) 15)}。*NPHP1*~4 の遺伝子産物は、相互作用を有している。Hoefele らは、94 の異なったネフロン癆家系の *NPHP1*~4 を解析したところ、複数家系から異なった *NPHP* 遺伝子間において、ヘテロ異常を 1 個ずつ有する複合ヘテロが存在することを明らかにした。その中には、乳児ネフロン癆の責任遺伝子である *NPHP2* と思春期ネフロン癆の責任遺伝子である *NPHP3* のヘテロ異常を持つ複合ヘテロの家系も報告され、これまでの臨床病型と責任遺伝子の関係も必ずしも一致せず、より複雑な状態となっている。

その後もネフロン癆類似の臨床組織学的所見を示す患者家系から、相次いで候補遺伝子が同定されている。*WD repeat protein family 19 (WDR19)* 遺伝子¹⁶⁾もその 1 つであり、細胞周期の制御、シグナル伝達、アポトーシスの制御などに関与する。Bredrup らは、同胞 6 例中 3 例がネフロン癆類似症状をもつ血縁のないモロッコ人家系を調べた結果、*WDR19* のミスセンス変異 (V345G) とナンセンス変異 (Y1023X) の複合ヘテロ接合体が存在することを報告した。*WDR19* は、現在 *NPHP13* として取り扱われている。また、腎臓に発現する膜タンパク質の 1 つをコードする遺伝子 *SLC41A1* の変異が、先天性嚢胞性腎疾患で、最終的には腎不全に至るネフロン癆の原因となることも報告された¹⁷⁾。*SLC41A1* は、マグネシウムイオン (Mg^{2+}) を運搬する輸送タンパク質に関わる遺伝

子で、腎尿細管にも発現しており、実験的に、腎での *SLC41A1* の機能を低下させると、ネフロン癆と類似した尿細管の拡張などの構造異常を起すことが報告されている。

4. 治療

時期はタイプにより異なるが、ほぼ 100% ESRD に至る。現時点では有効な治療法はなく、低 Na 血症や高 K 血症あるいは代謝性アシドーシスに対しての食事療法、イオン吸着樹脂、重炭酸塩の投与を行う。また、腎機能障害が進行する場合には、ESRD に準じた治療が行われる。本症の診断上の最大の問題点は、初期には蛋白尿が陰性で、かなり病態が進展してからでないと蛋白尿が検出されないことである。蛋白尿の主体は、 β_2 -microglobulin などの低分子蛋白尿であるため、通常の試験紙法では検出されにくい。このような理由から、学校検尿を初めとするマスキング検査でも見逃される例が多い。すなわち、蛋白尿を検出した時には、すでに ESRD 状態ということも珍しくない。また、低分子蛋白尿の検出頻度は比較的高いものの全例という訳ではない。すなわち、早期発見のための明らかな手がかりが少ないのが現状である。現時点では有効な治療法はなく、保存期 ESRD に準じた治療が行われる。

動物あるいは原虫レベルでの薬物療法の取り組みがある。ネフロン癆と同様に、一次繊毛の異常を原因として発症する多発嚢胞腎のモデル動物である DBA/2FG-*pcy/pcy* mouse において、G-protein-coupled calcium sensing receptor を刺激し、尿細管上皮細胞内の Ca と cAMP 濃度を高めることにより、嚢胞の進展を抑制しえたとする報告や、ciliopathy をもつ Zebrafish に、rapamycin や rescovitin を作用させることにより、primary cilia の形態・機能が温存できたとの成績がある^{18) 19)}。しかし、実用化にはまだまだ時間を要する。North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) の報告をはじめとし、本症に対する生体腎移植の予後成績は良好である²⁰⁾。

5. 日本人ネフロン癆における臨床遺伝子学的研究

これまでにわが国における本症の大規模調査はまだない。我々は、これまでに全国から紹介されたネフロン癆疑いの患者 35 例について、臨床疫学的検討、遺伝子解析を実施した。

(1) 臨床・疫学的調査

患者発生状況は、46 都道府県から偏りなく患者が発生

図3 Salmon らの診断アルゴリズムを改編した遺伝子解析の手順
(文献3より一部改編)

しており、地域遍在性はなかった。また、解析した限りにおいて、明らかな性差はなかった。同胞での発症は3家系に認められた。患者年齢の中央値は、12.5歳であった。発見動機としては、これまでの報告と同様、学校検尿などのマススクリーニング検査によるものの頻度は低く、他の疾患での検査時、あるいは健診で、偶然腎機能障害が発見されたものを含めても全体の50%以下であった。また発見の引き金となった症状も、腎に関連する症状よりもむしろ、身体発育不全や貧血といった腎外症状を呈するものが多かった。尿異常の特徴としては、低比重尿や低分子蛋白尿の頻度が高かった。腎組織所見としては、腎髄質を中心とする尿細管の嚢胞様拡張、尿細管基底膜の不規則性変化が高頻度に存在していた。

(2) 遺伝子解析

我々は、Salmon らの診断アルゴリズムを一部改編して遺伝子解析を実施している(図3)。すなわち5歳以下の腎機能障害例では、乳児型ネフロン癆の責任遺伝子であるNPHP2の解析を最初に行い、5歳以上の症例では、まずNPHP1の解析を実施し、変異がなければNPHP4の解析を引き続き行った。また、両遺伝子ともに変異がなく、かつ末期腎不全に至った年齢が15歳以上の症例では、NPHP3の解析を追加した。NPHP遺伝子解析と

NPHP1のみに異常を有するものが9例(large deletion 7例, partial deletion 1例, E677Q 1例)で、全体の25%を占めた。この頻度は、欧米での報告(20~30%)と比べてほぼ同等であり、日本人のNPHP1の異常は、large deletionによるものが多かった。もう1つの若年型の遺伝子であるNPHP4では、2例がIVS-20T>A、1例がD886Gの変異、1例がL939Qの変異であり、頻度は全体の8.5%であった。また、NPHP1、NPHP3、NPHP4各遺伝子にヘテロの異常を1個ずつ有する複合型ヘテロ患者が、欧米と同じくわが国にも存在した。これらは、NPHP1(G547*)とNPHP3(S80L)をそれぞれ1個ずつ有する患者、NPHP3(A150V)とNPHP4(D1089G)をそれぞれ1個ずつ有する患者、NPHP1(E677Q)とNPHP3(E642L)をそれぞれ1個ずつ有する患者であった。現在のところ、これらNPHP遺伝子に異常を認めたものは全体の約42%であり、残りの50%以上の症例では、臨床組織学的にネフロン癆が疑われても、解析したNPHP遺伝子に異常を認めず、これ以外のNPHP遺伝子、あるいは未知の遺伝子である可能性、またネフロン癆とは異なった疾患を解析している可能性が示唆された。

(3) 我々が提唱する診断基準(案)

我々が解析した日本人ネフロン癆疑症例を35例から

得られたデータを基に作成した、本症の診断のてびき(案)を提示する。

1. 発見動機

- (1) 尿異常：学校検尿などのマススクリーニング検査での尿異常(蛋白尿が主体で血尿は少ない)から発見される頻度は低い。
- (2) 腎機能障害：他の疾患での検査時、あるいは健診で偶然腎機能障害が発見されたものの頻度も低い。
- (3) 尿細管機能障害に関連する症状・所見
 - 1) 多飲・多尿
 - 2) 夜尿・遺尿
 - 3) 尿糖
- (4) ネフロン癆を疑う腎外症状・所見
 - 1) 身体発育不全・低身長症
 - 2) 貧血・顔色不良
 - 3) 高血圧
 - 4) 視力障害
 - 5) 同胞がネフロン癆
- (6) Jeune 症候群, Joubert 症候群, 有馬症候群, oro-facial-digital (OFD1) 症候群, Meckel 症候群などにおける腎機能障害の合併

2. 出現頻度の高い尿異常所見

- (1) 低比重尿(1.010 以下)
- (2) 低分子蛋白尿(β 2-ミクログロブリンなど)

3. 腎組織学的所見

- (1) 必発所見
 - 1) 腎髄質を中心とする尿細管の囊胞様拡張
 - 2) 尿細管基底膜の不規則性変化
- (2) 必発ではないが比較的高頻度に認められる所見
 - 1) 硬化糸球体
 - 2) 間質への細胞浸潤
 - 3) 尿細管・間質線維化

さいごに

学校検尿の盲点をつくネフロン癆を早期に発見する良策は、現在のところ十分でない。しかし、尿細管機能障害による遺尿や多尿、また腎外症状としての身体発育の遅れや貧血、肝臓、目、中枢神経系にみられる腎外兆候など、この疾患とかわる諸症状の周知の有無により、発見時期に差が生じる可能性がある。

「日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益相反に関する開示事項はありません。」

参考文献

- 1) Hildebrandt F, Otto E: Molecular genetics of nephronophthisis and medullary cystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1753-1761.
- 2) Hurd TW, Hildebrandt F: Mechanisms of nephronophthisis and related ciliopathies. *Nephron Exp Nephrol* 2011; 118: e9-14.
- 3) Salomon R, Saunier S, Niaudet P: Nephronophthisis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2333-2344.
- 4) Broyer M, Kleinknecht C: Structural tubulointerstitial disease: nephronophthisis. Inherited disorders of the kidney. Investigation and management. Morgan SH, Grunfeld JP (eds), Oxford, Oxford University Press, 1998, 340-348.
- 5) Donaldson JC, Dise RS, Ritchie MD, Hanks SK: Nephrocystin-converted domains involved in targeting to epithelial cell-cell functions, interaction with filaments, and establishing cell polarity. *J Biol Chem* 2002; 277: 29028-29035.
- 6) Mollet G, Salomon R, Gribouval O, Silbermann F, Bacq D, Landthaler G, Milford D, Nayir A, Rizzoni G, Antignac C, Saunier S: The gene mutated in juvenile nephronophthisis type 4 encodes a novel protein that interacts with nephrocystin. *Nature Genetics* 2002; 32: 300-305.
- 7) Otto EA, Loeys B, Khanna H, Hellemans J, Sudbrak R, Fan S, Muerb U, O'Toole JF, Helou J, Attanasio M, Utsch B, Sayer JA, Lillo C, Jimeno D, Coucke P, De Paepe A, Reinhardt R, Klages S, Tsuda M, Kawakami I, Kusakabe T, Omran H, Imm A, Tipples M, Raymond PA, Hill J, Beales P, He S, Kispert A, Margolis B, Williams DS, Swaroop A, Hildebrandt F: Nephrocystin-5, a ciliary IQ domain protein, is mutated in Senior-Loken syndrome and interacts with RPGR and calmodulin. *Nat Genet* 2005; 37: 282-288.
- 8) Otto EA, Schermer B, Obara T, O'Toole JF, Hiller KS, Mueller AM, Ruf RG, Hoefele J, Beekmann F, Landau D, Foreman JW, Goodship JA, Strachan T, Kispert A, Wolf MT, Gagnadoux MF, Nivet H, Antignac C, Walz G, Drummond IA, Benzing T, Hildebrandt F: Mutations in INVS encoding inversin cause nephronophthisis type 2, linking renal cystic disease to the function of primary cilia and left-right axis determination. *Nat Genet* 2003; 34: 413-420.
- 9) Omran H, Fernandez C, Jung M, Häffner K, Fargier B, Villaquiran A, Waldherr R, Gretz N, Brandis M, Rüschenhoff F, Reis A, Hildebrandt F: Identification of a new gene locus for adolescent nephronophthisis, on chromosome 3q22 in a large Venezuelan pedigree. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 118-127.
- 10) Hildebrandt F, Zhou W: Nephronophthisis-associated ciliopathies. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1855-1871.
- 11) Wolf MT: Nephronophthisis and related syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2015; 9 [Epub ahead of print]
- 12) Wolf MT, Hildebrandt F: Nephronophthisis. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 181-194.
- 13) Friedhelm, Hildebrandt: Nephronophthisis and Medullary cystic kidney disease: *Pediatric Nephrology* 6th ed. (Editors; Avner ED, Harmon WE, Naudet P, Yoshikawa N), 2009, 831-848.
- 14) Tory K, Rousset-Rouvière C, Gubler MC, Morinière V, Pawtowski A, Becker C, Guyot C, Gié S, Frishberg Y, Nivet H, Deschênes G, Cochat P, Gagnadoux MF, Saunier S, Antignac C, Salomon R: Mutations of NPHP2 and NPHP3 in infantile nephronophthisis. *Kidney Int* 2009; 75: 839-847.
- 15) Hoefele J, Wolf MT, O'Toole JF, Otto EA, Schultheiss U, Deschenes G, Attanasio M, Utsch B, Antignac C, Hildebrandt F: Evidence of oligogenic inheritance in nephronophthisis. *J Am Soc*

- Nephrol 2007; 18: 2789–2795.
- 16) Bredrup C, Saunier S, Oud mm, Fiskerstrand T, Hoischen A, Brackman D, Leh SM, Midtbø M, Filhol E, Bole-Feysot C, Nitschké P, Gilissen C, Haugen OH, Sanders JS, Stolte-Dijkstra I, Mans DA, Steenbergen EJ, Hamel BC, Maignon M, Pfundt R, Jeanpierre C, Boman H, Rødahl E, Veltman JA, Knappskog PM, Knoers NV, Roepman R, Arts HH: Ciliopathies with skeletal anomalies and renal insufficiency due to mutations in the IFT-A gene WDR19. *Am J Hum Gene* 2011; 89: 634–643.
 - 17) Hurd TW, Otto EA, Mishima E, Gee HY, Inoue H, Inazu M, Yamada H, Halbritter J, Seki G, Konishi M, Zhou W, Yamane T, Murakami S, Caridi G, Ghiggeri G, Abe T, Hildebrandt F: Mutation of the Mg^{2+} transporter SLC41A1 results in a nephronophthisis-like phenotype. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 967–977.
 - 18) Chen NX, Moe SM, Eggleston-Gulyas T, Chen X, Hoffmeyer WD, Bacallao RL, Herbert BS, Gattone VH: Calcimimetics inhibit renal pathology in rodent nephronophthisis. *Kidney Int* 2011; 80: 612–619.
 - 19) Wang S, Dong Z: Primary cilia and kidney injury: current research status and future perspectives. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305: F1085–1098.
 - 20) Hamiwka LA, Midgley JP, Wade AW, Martz KL, Grisaru S: Outcomes of kidney transplantation in children with nephronophthisis: an analysis of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) Registry. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 878–882.

The clinicogenetic features of Japanese patients with nephronophthisis

Tsukasa Takemura

Department of Pediatrics Kinki University Faculty of Medicine

Nephronophthisis (NPH), an inherited kidney disease with a poor prognosis, is caused by abnormality of an NPHP gene. There are three subtypes of NPH regarding the development of end-stage renal disease, and three different genes responsible for each subtype have been identified. The main pathogenesis of this disease is the dysfunction of primary cilia called ciliopathy. *NPHP1* to *NPHP13* have been identified as the genes responsible for various types of NPH. *NPHP1* and *NPHP4* are the main genes responsible for NPH, but this disorder may occur with no abnormality in these genes; other, presently undetermined genes may be involved. The characteristics of Japanese NPH patients are as follows; (1) difficulty of detection by urine mas screening system, (2) high incidence of hypotonic urine (>1.010) and/or low-molecular weight proteinuria, (3) sometimes association with extrarenal findings such as retinitis pigmentosa, (4) *NPHP1* abnormality most often by large deletion.

Key words: renal, primary cilia, end-stage renal disease, *NPHP* gene, child