遺伝性腎疾患と腎不全

古市 賢吾¹ 和田 隆志²

¹金沢大学附属病院血液浄化療法部 ²金沢大学大学院腎臓内科学

キーワード：PAX2, 腎コロボーマ症候群, KIF26B

はじめに

透析症例は2014年末の統計において32万人を超えている。透析導入の原疾患としては、糖尿病性腎症が40%を超えて第一位、ついで約20%の慢性糸球体腎炎、約10%の腎硬化症である。一方、注目すべきは、不明が10%強を占め、年々増加している点である。つまり、透析導入症例の約10人に1人、4,000人以上は、原疾患がわからないまま透析導入されているという現状である。慢性糸球体腎炎による透析導入が減少傾向を続けており、糖尿病性腎症による透析導入ののびも横ばいとなってきている現状で、増加し続ける腎硬化症への対応と原因不明症例の究明は、重要である。その中には、診断に苦慮する遺伝性疾患が含まれている可能性がある。しかし、一部遺伝性疾患に関しては、治療も開発されており、診断および治療は重要である。また、透析導入後も注意が必要な病態もある。本総説では、成人期に腎不全に進展することが多い遺伝性腎疾患を中心に腎不全に至る原疾患について概説する。

I. 多発性嚢胞腎

遺伝性腎疾患が原因で腎不全に至る疾患として、多発性嚢胞腎がある。多発性嚢胞腎は、腎不全に至る症例では、嚢胞が巨大化していることが多く、比較的診断されやすい疾患である。わが国の慢性透析療法の現状でも多発性嚢胞腎は個別の項目があり、透析導入の2.5%を占めることが示されている。PKD1 遺伝子の異常が約8割、PKD2 遺伝子異常が約2割にみられる。透析導入された後も、巨大な嚢胞による腹部膨満や嚢胞感染、あるいは脳動脈瘤への注意が必要であり、注

意すべき疾患である。2014年にトルバプタンが常染色体優性多発嚢胞腎に対して適応拡大が認められた。嚢胞の拡大スピードを低減させ、腎機能悪化スピードを抑制するといった効果が示されている¹⁾。最近、1,445例を対象とした多施設二重盲検試験の3年に及ぶ検討結果が報告され、CKD1 から3の症例群に有効であることが改めて示されている²⁾。本薬剤が常染色体優性多発嚢胞腎症例の透析導入時期を遅らせたり減らしたりする効果が現れることが期待される。2015年以降、欧米諸国でもトルバプタンの使用が開始された。トルバプタン使用に関する推奨コメントも示されている³⁾。今後より多くのエビデンスが示されることが期待される。

II. ファブリー病

ファブリー病も腎不全に至る遺伝性腎疾患として重要である。典型的な症例やすでに家族歴がはっきりしている症例では、臨床所見から比較的診断しやすいが、孤発例や症状が典型的でない症例は、診断が困難であり原因不明のまま腎不全に至っている可能性がある。ファブリー病は、ライソゾームにおける α -ガラクトシダーゼ活性が低下するために生じる疾患であり、糖脂質が血管内皮、平滑筋細胞、神経細胞などに蓄積する。X染色体劣性遺伝であり、多くの場合は男性に発症するが、X染色体の不活性化の偏りにより、女性でも症状を呈することがある。腎不全のほか、四肢痛、低汗症、皮膚の被角血管腫、心肥大などを呈する。診断には、白血球などの α -ガラクトシダーゼ活性を測定し、10%以下の活性であることを示す。女性のヘテロ症例は、酵素活性は低下を示さないことも多く、診断には、遺伝子の評価が必要である。典型的な症状を呈する男性の検討では、43歳までに、腎機能障害を呈

し、53歳までに末期腎不全になるとの報告もある⁴⁾。若年の男性腎不全例では、本疾患を念頭におく必要がある。腎不全例に対しては、腎移植も考慮されるが、腎機能正常であっても女性のヘテロ症例からの移植は避けるべきである。酵素補充療法が可能であり、本邦でも2004年より治療可能となっている。腎不全進行抑制も重要であるが、透析導入後も心臓をはじめとした他臓器への治療効果が期待できる可能性もあり、検討の価値がある。

Ⅲ. アルポート症候群

腎障害に加えて、難聴、眼合併症を呈する症候群で、しばしば末期腎不全へと進行する。本邦における受療者数調査の結果では、1,200例程度の症例がいることが推測されている。基底膜を構成する4型コラーゲンの $\alpha 3$ 鎖、 $\alpha 4$ 鎖または $\alpha 5$ 鎖をコードしている遺伝子COL4A3, COL4A4, COL4A5遺伝子のいずれかに異常がある場合発症する。遺伝形式は頻度の高いものからX染色体連鎖型、常染色体劣性型、常染色体優性型がある。X染色体連鎖型は、全体の約80%を占め、男性では平均25歳で末期腎不全に至るとされている。一方、女性でも約10%が40歳頃に腎不全に至る可能性がある。聴力障害は本疾患の特徴的な腎外病変の一つであるが、生下時や幼少期には異常を認めることは少なく、10歳以降に発症することが多い。最終的には、80%の症例に感音性難聴を認め、本症を疑う場合には聴力検査が必要である。また、白内障や円錐水晶体などの眼合併症も、男性の約1/3に認められるとされており、診断の一助となる。診断のためには、免疫染色が有用である。腎糸球体に加えて、皮膚基底膜の染色も有用である。X染色体連鎖型の典型例では、抗 $\alpha 5$ 鎖抗体が染色されない。しかし、非典型的なパターンも存在し、基底膜の一部が染色されたり、ほぼ正常に染色されることもあり、染色パターンが正常であるだけでは、本症候群は否定できない。最終的には、COL4A3, COL4A4, COL4A5の遺伝子検査が必要である。

Ⅳ. ネフロン癆

近年、若年性の腎不全の原因であるネフロン癆の原因遺伝子として、マグネシウム輸送蛋白であるSLC41A1であることが報告された⁵⁾。これまでに、ネフロン癆の原因遺伝子としては複数報告されていたが、半数以上は遺伝子異常が認められていなかった。

今回の報告は、これら遺伝子異常がみられない症例からの原因遺伝子の同定である。実験動物での検証もされており、今後の診断法、治療法開発が期待される。ネフロン癆は常染色体劣性遺伝であり、小児および若年成人の腎不全の原因として重要である。若年型、乳児型、思春期型に分類され、多くは小児期に診断される。しかし、思春期型は、平均年齢19歳頃に末期腎不全に至るため、内科症例として診察する可能性もある。初期症状としてみられる多飲・多尿および低比重尿といった尿異常や肝線維症といった腎外病変も診断の参考になる。病理学的には、皮髄境界部に直径数ミリから十数ミリ程度の小嚢胞が多数認められる。

Ⅴ. 腎コロボーマ症候群

成人以降に腎不全に至る遺伝性腎疾患として、腎コロボーマ症候群がある。腎コロボーマ症候群 (renal-coloboma syndrome) は腎の低形成や回転異常といった形態学的異常や機能障害と、視神経コロボーマを呈する症候群である。1977年にReiger⁶⁾が腎障害にoptic discの異常 (morning glory syndrome) を伴う1家系を初めて報告した。その後、原因遺伝子として、腎発生に関与する転写制御因子であるPAX2の異常が報告された⁷⁾。しかし、PAX2の変異を確認できるのは、本症候群の約半数である。また、このPAX2の変異は巣状分節性糸球体腎炎の症例にも多くみられることが報告されている⁸⁾。

PAX2は発生過程に発現する転写因子であり、動物種を超えてほぼ完全に保存されている。PAX遺伝子はホメオボックス遺伝子の一つであり、個体の体節形成に重要な役割を果たしている。ヒトではPAX1～PAX9の9つの遺伝子が同定されており (表1)、その遺伝子構造により4つのグループに分類される。遺伝子の主要構成要素は、DNA結合ドメインであるペアードボックスと、活性化制御部位であるオクタペプチド、および特定の塩基配列に結合するホメオドメインである。体節形成に重要なホメオボックス遺伝子であるPAX遺伝子の異常は、種々の臓器形成障害の原因となる。障害される部位は、欠損する1-9の遺伝子の種類によって規定される。腎発生に関与するものはPAX2およびPAX8遺伝子であり、このうちPAX2遺伝子は、発生期の腎のほかに、眼、耳、生殖器などに発現することが知られている⁹⁾。PAX2遺伝子のホモ異常マウスでは腎や尿管、生殖器に加え眼、耳、中脳が形成されず、出生後すぐに死亡する¹⁰⁾。

本症候群は、非常に稀な遺伝性疾患とされてきた

表 1 PAX 遺伝子の構造と遺伝子障害時の表現型
オクタペプチド

	ペアドボックス	ホメオドメイン
PAX-1	マウスで錐体・錐間円盤の発達不良となる undulated の原因遺伝子	
PAX-2	変異により視神経欠損、腎臓の形成不全などの症状が現れるコロボーマ症候群	
PAX-3	脳露出、白斑等を示すマウスの Splotch、精神発達遅延等を示すヒトの I 型 Waardenburg 症候群の原因遺伝子	
PAX-4	膝β細胞の障害	
PAX-5	PAX-5 ノックアウトマウスでは中脳の形態形成・B リンパ球の分化の異常	
PAX-6	目と鼻が欠損するマウスの Small eye、虹彩を欠くヒトの aniridia の原因遺伝子	
PAX-7	骨格筋の障害	
PAX-8	甲状腺の障害	
PAX-9	骨格筋・歯の障害	

が、われわれは、眼底の視神経コロボーマが緑内障の眼底所見と類似していることや原因不明の腎疾患症例を中心に検索したところ、26 例の臨床的に腎コロボーマ症候群と診断できる症例を集積した。また、そのうち 11 例に、PAX2 遺伝子異常を同定した¹¹⁾。加えて、本症候群において、世界で初めて KIF26B 変異を伴う症例を報告した。腎障害は症例により低形成、馬蹄腎、嚢胞多発、膀胱尿管逆流などの形態学的異常および蛋白尿や進行性の腎機能障害により腎不全を呈する例までさまざまである。腎不全への進行は同一家系においても均一ではなく、出生後より腎不全を呈するものから、70 歳になってから腎不全に陥る症例まで報告されている。また、眼底所見における視神経コロボーマは、視神経乳頭の陥凹と類似しており、緑内障（特に正常眼圧緑内障）として加療されている例もある。正確な診断には、眼科専門医による詳細な眼底検査が必要である。今回われわれは、臨床的にポイントを絞った診断により、多くの症例を診断できたことから、原因不明の腎不全例の中に、本症候群と診断されていない可能性があるのではないかと考えている。本症候群の周知と、迅速で簡便にできる確定診断法の開発を行い、大規模な発症頻度の検索が望まれる。

VI. PAX2 関連腎疾患；Alagille 症候群

一方、PAX2 遺伝子と関連深い遺伝子異常から、腎コロボーマ症候群と類似の表現型を呈する疾患が報告されている（表 2）。そのうち、Alagille 症候群は、PAX2 の上流に位置する JAG1 や NOTCH2 の遺伝子異常が原因である。Alagille 症候群は、肝内胆管低形成による胆汁うっ滞を必須症状とし、特異な顔貌、眼球異常、脊椎の異常、先天性心疾患（末梢性肺動脈狭

表 2 腎コロボーマ症候群類似の疾患

症候群	臨床所見	異常遺伝子
Duane-radial ray 症候群 (acro-oculorenal syndrome)	腎形態異常 上肢奇形 眼球異常	SALL4
Alagille 症候群	腎機能障害 眼球異常 胆汁うっ滞	JAG1 NOTCH1
Axenfeld-Rieger 症候群	視力障害 尿路奇形	FOXC1
CHARGE 症候群	視神経コロボーマ 後鼻孔閉鎖 三半規管異常 生殖器奇形	CHD7 SEMA3E

窄)、成長障害、腎形成異常などを合併する症候群である。2009 年に行われた厚生労働省研究班による全国調査の結果では、本邦で 114 名の症例が報告されている。JAG1 の異常による Alagille 症候群を 1 型と、NOTCH2 による Alagille 症候群を 2 型とよぶ。発症は主に乳児期であり、主症状である黄疸により発見される。しばしば胆道閉鎖症や新生児肝炎が鑑別診断として重要である。症例によっては、黄疸がなく、先天性心疾患や腎障害が前景に立つ場合があり、注意が必要である。特に、NOTCH2 による 2 型では重症腎障害が特徴的とされ、腎不全症例の診断のうえで重要な疾患である。

おわりに

遺伝性腎疾患は、家族歴やその表現型から、比較的容易に診断されるものも少なくないが、その腎外表現型が乏しい症例では、正しく診断されず、原因不明のまま腎不全に至る場合も少なくないと考えられる。原因不明の腎疾患症例をみた場合には、これら遺伝性疾

患も鑑別診断に入れ、的確な診断と治療が行われることが期待される。

文献

- 1) Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2407-18.
- 2) Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, et al. Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD Stage: Results from the TEMPO 3: 4 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 803-11.
- 3) Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 337-48.
- 4) Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(Suppl 2): S139-43.
- 5) Hurd TW, Otto EA, Mishima E, et al. Mutation of the Mg²⁺ transporter SLC41A1 results in a nephrophthisis-like phenotype. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 967-77.
- 6) Rieger G.[On the clinical picture of Handmann's anomaly of the optic nerve Morning glory syndrome? (author's transl)]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1977; 170: 697-706.
- 7) Sanyanusin P, Schimmenti LA, McNoe LA, et al. Mutation of the PAX2 gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux. *Nat Genet* 1995; 9: 358-64.
- 8) Barua M, Stellacci E, Stella L, et al. Mutations in PAX2 associate with adult-onset FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 1942-53.
- 9) Schimmenti LA, Cunliffe HE, McNoe LA, et al. Further delineation of renal-coloboma syndrome in patients with extreme variability of phenotype and identical PAX2 mutations. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 869-78.
- 10) Torres M, Gomez-Pardo E, Dressler GR, et al. Pax-2 controls multiple steps of urogenital development. *Development* 1995; 121: 4057-65.
- 11) Okumura T, Furuichi K, Higashide T, et al. Association of PAX2 and Other Gene Mutations with the Clinical Manifestations of Renal Coloboma Syndrome. *PLoS One* 2015; 10: e0142843.