

特集：最新の腎臓領域の基礎研究

髄質嚢胞性腎疾患研究の進歩

Advancement of medullary cystic kidney disease : ADTKD as a new gene-based disease entity

井藤奈央子*¹ 藤丸拓也*² 長田道夫*¹

Naoko ITO, Takuya FUJIMARU, and Michio NAGATA

はじめに

髄質嚢胞性腎疾患 (medullary cystic kidney disease : MCKD) は、主に成人にみられ、常染色体優性遺伝形式をとる進行性の尿細管間質障害を示す疾患概念である。MCKD という疾患名は、当初家族性に発症した症例にみられる特徴である“髄質嚢胞”に由来する¹⁾。MCKD は、それ以前から知られていた小児にみられる家族性ネフロン癆 (nephronophthisis : NPHP) と髄質嚢胞や進行性腎障害などの表現型が類似し、一時は NPHP-MCKD complex と括られていたが²⁾、責任遺伝子や遺伝形式が異なることから、やがて別の疾患と考えられるようになった。表現型が類似していても遺伝子が異なれば別の疾患とみなすという、疾患分類は病因 (遺伝子) に基づくべきとする最近の考え方がこの背景にある。

近年、MCKD の責任遺伝子のなかには、全く別に解析が進んでいた家族性若年性高尿酸血症性腎症 (familial juvenile hyperuricemic nephropathy : FJHN) の責任遺伝子も含まれることがわかった。すなわち、遺伝子で括れば MCKD の一部は FJHN と同一であるということになる。これら責任遺伝子の同定は、例えば MCKD あるいは FJHN において、同一家系内でも髄質嚢胞や高尿酸血症を必ずしも伴わないなど、それまでの表現型による疾患概念の“ねじれ”を理解する基盤的意味を持ち、それゆえに MCKD や FJHN 家系の遺伝子解析が進んできた。

MCKD の研究の進歩は、いわば表現型による疾患分類を責任遺伝子により再分類する過程そのものであり、その結果、現在では常染色体優性尿細管間質性腎疾患 (autosomal

dominant tubulointerstitial kidney disease : ADTKD) という、いくつかの責任遺伝子から包括的に理解する疾患概念としてまとめられた^{3~5)}。

本稿では、MCKD が ADTKD として新しく分類された経緯と、ADTKD のいくつかの責任遺伝子の機能についての研究の進歩を概説する。

MCKD/FJHN から ADTKD へ

MCKD の報告は 1960 年頃より多数あるが、その多くは他の嚢胞性腎疾患と明確な区別は論じていない^{6,7)}。1966 年に Goldman らは、腎髄質に多発性嚢胞を呈する 1 家系を cystic disease of the renal medulla として報告した。この家系では、血尿、腎腫大やそれに伴う腹部症状がなく、優性遺伝形式をとり進行性腎機能障害をきたす点で、多発性嚢胞腎 (polycystic kidney disease : PKD) や medullary sponge kidney とは異なる疾患と考えられた¹⁾。以後、同様の報告には、medullary cystic disease of the kidney⁸⁾ や renal medullary cystic disease⁹⁾、autosomal dominant medullary cystic kidney disease¹⁰⁾ などさまざまな疾患名が使われたが、最終的には MCKD が一般的となった。しかし、MCKD としながらも、実際には多くの症例で病初期には腎嚢胞を認めず^{10~12)}、あっても髄質に限局しないことがわかってきた¹¹⁾。さらに MCKD の腎病理組織像は、NPHP に類似したため NPHP/MCKD complex と括られるという、表現型に頼った疾患分類も使われた²⁾。後に NPHP は常染色体劣性遺伝形式をとる繊毛関連疾患であることがわかり^{13,14)}、MCKD と NPHP は異なる疾患と認識されるようになったが、便宜上この complex という曖昧な用語が生まれたこと自体、MCKD の本質が不明であり、疾患概念に混乱があったことを表わしている。その後、MCKD 家系の遺伝子連鎖解析から 1q21

*¹ 筑波大学医学医療系 腎・血管病理学, *² 東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 腎臓内科学

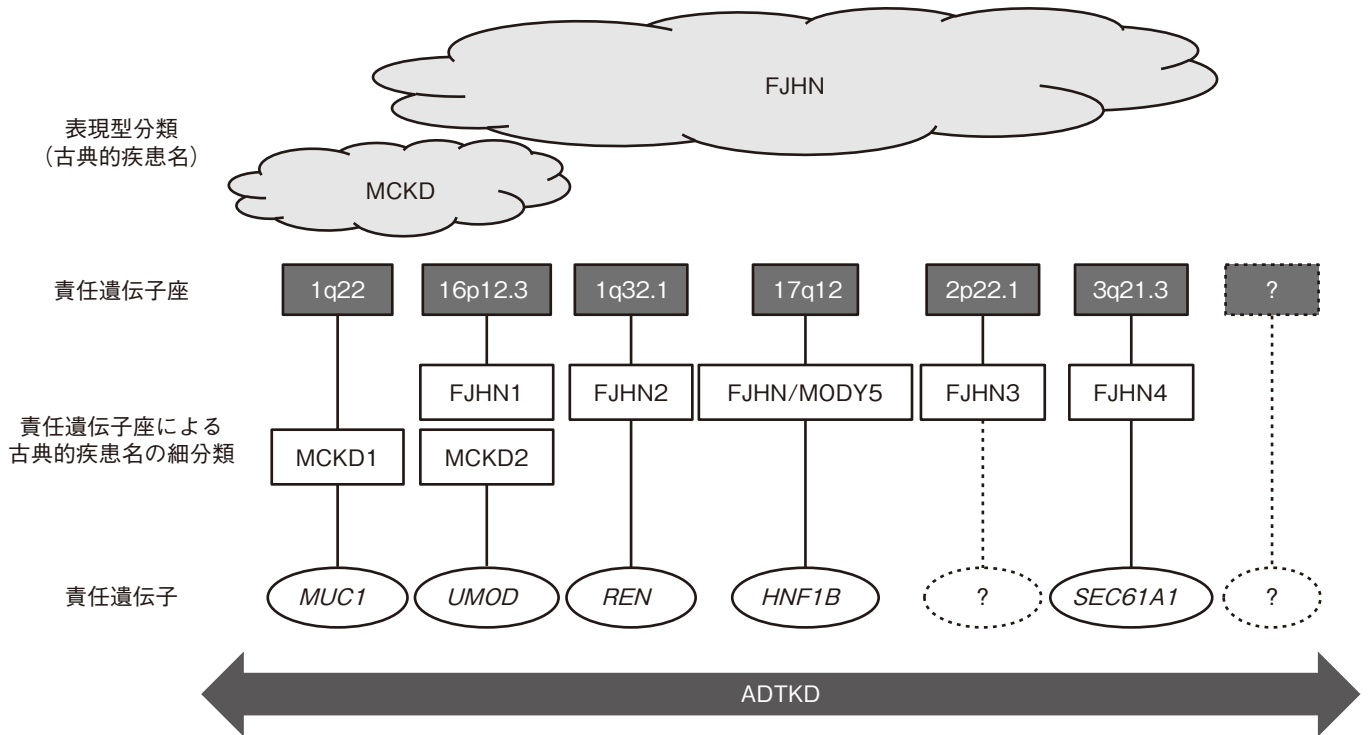


図1 MCKDとADTKDの責任遺伝子と古典的分類の比較図3,4)

FJHN : familial juvenile hyperuricemic nephropathy, MCKD : medullary cystic kidney disease, MODY5 : maturity-onset diabetes of the young 5 (文献3, 4より引用, 改変)

(MCKD 1)^{15,16)}や16p12 (MCKD 2)¹⁷⁾領域近傍に責任遺伝子座が発見されたことから、MCKDは複数の疾患を含むことが明らかとなり、MCKDの本質は表現型ではなく遺伝子異常であると認識されるようになった。

一方、1960年頃より、MCKDとは別に高尿酸血症と痛風、慢性尿細管間質性腎障害を呈し、若年で末期腎不全に至る家族例の報告が相次ぎ、familial nephropathy with hyperuricemia and goutなどと呼ばれた^{18~20)}。1990年代には若年と高尿酸血症という表現型を冠したFJHNを一般的に用いるようになったが、2000年代にはFJHNにも責任遺伝子が複数存在することが明らかとなった。その一つはMCKD2と同じ16p12近傍にあることが判明しこれをFJHN1、もう一つは1q32.1近傍にありこれをFJHN2とした^{21~23)}。FJHNには、同一家系内で腎障害を呈しながらも、高尿酸血症を伴う場合とそうでない場合があることもわかり²⁴⁾、MCKDと同様に表現型の多様性は責任遺伝子によって包括するという考えの基盤になった。

MCKDの疾患概念が大きく変わったのは、相次ぐ責任遺伝子の同定による。1997年にHNF1BがMODY5(maturity-onset diabetes of the young 5)の責任遺伝子として同定された

後²⁵⁾、2002年にUMODがMCKD2とFJHN1²⁴⁾、2009年にRENがFJHN2²⁶⁾、2013年にはMUC1がMCKD1の責任遺伝子として同定され²⁷⁾、MCKDを遺伝子から再考する契機となった。2015年のKidney disease improving global outcomes (KDIGO) Consensus Reportは、これらの遺伝子変異による常染色体優性遺伝の家族性非糸球体性進行性腎疾患をADTKDに統一すると提唱した³⁾(図1)。その目的は、疾患の定義を明確にすることにより診断基準を統一し、遺伝子解析システムを標準化することで症例を集積すると同時に、病因に基づく治療法の開発につなげることである。

ADTKDの臨床的および病理学的特徴^{3,5,11,12,28,29)}

ADTKDは、一般的には表1に示す臨床所見および表2に示す病理像を呈する。ADTKDは進行性の腎機能障害を呈し、多くの症例が20~70歳代で末期腎不全に至る。血尿や蛋白尿はないかあっても軽度であり、病初期には高血圧はない。画像所見では、腎臓の大きさが腎障害の進行とともに萎縮し、その過程で一部の症例に大小さまざまな嚢胞が確認されることがある。病理組織学的には、尿細管萎縮

表 1 ADTKD の臨床所見の特徴

常染色体優性遺伝
 進行性の腎機能障害
 尿沈渣異常に乏しい
 アルブミン尿/蛋白尿はないか、あっても軽度
 早期では重度の高血圧がない
 尿細管間質性腎炎の原因となりうる薬剤の使用がない
 超音波検査での腎臓の大きさは正常か、小さい
 小児では夜尿または尿失禁(尿濃縮力低下による)

(文献 3 より引用)

表 2 ADTKD の病理所見

間質線維化, 尿細管萎縮, 尿細管基底膜の肥厚や層状化,
 尿細管拡張(微小嚢胞), 蛍光抗体法で補体や免疫グロブリンの沈着がない

(文献 3 より引用)

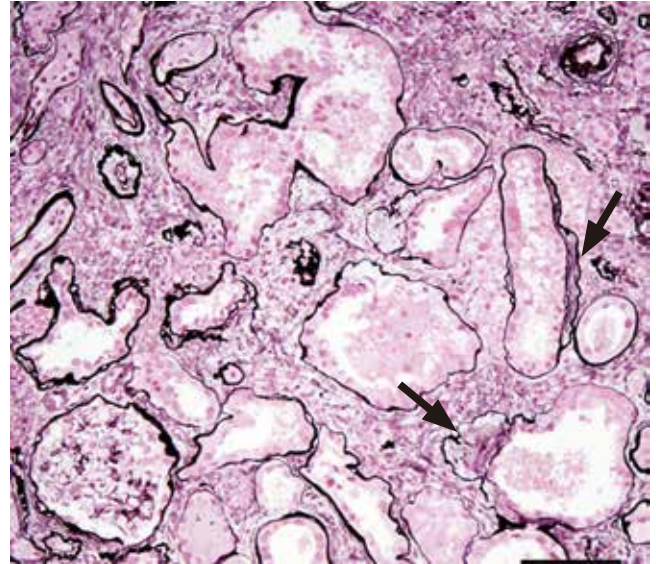


図 2 MCKD の特徴的とされる病理所見

尿細管の変形と拡張があり, 尿細管基底膜は二重化や外側に budding する(矢印)一方で, 部分的に菲薄する。(PAM 染色)
 Scale bar : 100 μ m

表 3 ADTKD の診断基準

A. ADTKD を疑う基準

- ・表 1 の臨床的特徴を満たす慢性腎臓病を呈する常染色体優性遺伝の家族歴
- ・上記の家族歴がない場合, 以下のいずれか
 表 2 の腎生検組織像, *HNF1B* 変異で認められる腎外症状, 若年発症の高尿酸血症や痛風

B. ADTKD の確定基準

- ・表 1 の臨床的特徴を満たす慢性腎臓病を呈する常染色体優性遺伝の家族歴があり, かつ家系内の少なくとも 1 人の有症者が表 2 の腎生検組織像(注: 腎生検のみでは確定診断はできない)または,
 ・有症者または家系内の少なくとも 1 人が原因遺伝子の変異を有する

(文献 3 より引用, 一部改変)

と間質の線維化, 尿細管基底膜の肥厚と層状変化を認める(図 2)。また, 尿細管の拡張やそれによる微小嚢胞を認めることもある^{30,31)}。ADTKD の診断基準を表 3 に示す。前述の臨床および病理所見はいずれも非特異的であり, 確定診断には遺伝子解析が不可欠である。ADTKD の大多数には家族歴があり, *HNF1B* 変異による ADTKD を除き孤発例は稀である。ADTKD の遺伝子変異の浸透率は 100% に近いとされるが, 疾患重症度や発症年齢は, 家系間のみならず同一家系内でも異なることが知られている。ADTKD の責任遺伝子として, *UMOD*, *MUC1*, *REN*, *HNF1B* があり, KDIGO Consensus Report は遺伝子変異が同定された症例について, 遺伝子名を加えて ADTKD-*UMOD*, ADTKD-

MUC1, ADTKD-*REN*, ADTKD-*HNF1B*, 同定されていないものは ADTKD-NOS (not otherwise specified) と呼ぶことを提唱している³⁾。その後 *SEC61A1* 遺伝子変異による ADTKD が報告され, 今後も新たな責任遺伝子が同定される可能性がある³²⁾。

ADTKD の責任遺伝子とその特徴

1. *UMOD* 遺伝子 (OMIM 191845)

1) 機能

UMOD は腎臓に限局して発現する uromodulin (Tamm-Horsfall 蛋白) をコードする遺伝子であり, 主にヘンレルー

プの上行脚(thick ascending limb : TAL)に存在する^{33~35})。uromodulinはTAL管腔に分泌され重合し、高次構造をとることによりフィラメントを形成し、TAL細胞間結合の不透過性を維持する³⁶)以外にも、Na輸送³⁷)、尿路感染症や尿路結石に対する防御^{38,39})、自然免疫系への修飾^{40,41})などさまざまな機能を有することが近年報告された。

2) 病態生理と遺伝子変異

ADTKD-UMODでは、変異uromodulinが適切な重合構造を形成できないために、TAL上皮細胞内の小胞体から輸送されず細胞内に蓄積し、uromodulinの尿中排泄は減少する^{42~44})。変異uromodulinの上皮細胞への蓄積は、抗uromodulin抗体を用いた患者腎組織の免疫染色で確認でき^{31,45})、変異uromodulinを発現するトランスジェニックマウスや*in vitro*の実験から、小胞体内への変異蛋白蓄積により尿管上皮細胞はアポトーシスに陥り、萎縮や脱落をきたす^{46~48})。Umodノックアウトマウスでは腎組織像に異常がないことは⁴⁹)、ADTKDの発症には正常uromodulinの減少ではなく、変異uromodulinの蓄積が関与することを示唆している。また、uromodulinはNa⁺-K⁺-2Cl⁻共輸送体(NKCC2)のTAL上皮細胞管腔側での発現を制御する³⁷)、変異uromodulinはNKCC2 mRNAの発現を低下させる⁴⁶)ことから、ADTKD-UMODに伴う高尿酸血症は、変異uromodulinがNKCC2を阻害しNa利尿を起こすために細胞外液量が減少し、その結果、近位尿管での尿酸再吸収が増加するためと考えられる⁵⁰)。ADTKD-UMODの患者で同定されるUMOD遺伝子変異の半数以上が、システイン残基の欠失や付加をもたらすミスセンス変異である。UMODは11個のエクソンを有しているが、既知の変異の大半がエクソン3,4に存在する^{51,52})。

3) 特徴的な臨床症状

ADTKD-UMODはuromodulin kidney disease(UKD)やuromodulin-associated kidney disease(UAKD)とも呼ばれ、ADTKDのなかで最も頻度が高い³)。多くの症例で、腎障害が進行する以前から、早い場合は10歳代より高尿酸血症やそれに伴う痛風を呈する^{11,42})。

2. MUC1 遺伝子 (OMIM 158340)

1) 機能

MUC1がコードするmucin1は、高度に糖鎖修飾された膜貫通型蛋白であり、腎臓ではTAL、遠位尿管、集合管に高発現し、上皮細胞管腔表面の粘液バリアを維持する保護的な役割を担っている^{53,54})。

2) 病態生理と遺伝子変異

MUC1変異により尿管萎縮や間質線維化が進行する機

序は明らかではない。またMUC1は、腎臓以外に呼吸器、消化管、生殖器などにも発現しているが⁵⁴)、MUC1変異が腎臓特異的に症状を呈する理由も定かではない。MCKD1の変異遺伝子座は1q21近傍に存在することが1998年にChristodoulouらにより報告されて以降、長い間、責任遺伝子の同定には至らなかった^{15,16,55~58})。2013年にKirbyらは、全エクソームおよび全ゲノム解析では変異を同定できなかったMCKD1の6家系に対し、連鎖解析を行い1番染色体の2Mbの領域に候補を絞り、クローニングと*de novo*アセンブリの結果、MUC1の糖鎖修飾を担う領域であるvariable number tandem repeats(VNTRs)内にシトシンが挿入されるフレームシフト変異を認めた²⁷)。さらに、抗変異mucin1抗体による免疫染色では、通常の抗mucin1抗体では発現が確認できない細胞内での発現が確認されたことから、ADTKD-MUC1では変異mucin1の細胞内から細胞膜表面への輸送障害があると考えられた²⁷)。なお、VNTRsは60bpから成るリピート配列で、そのコピー数は20~125と個人差が大きい。そのため次世代シーケンサー(next generation sequencing : NGS)解析やサンガーシーケンス法では同定できず、matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry⁵⁹)やSNaPshot法³⁰)が必要となる。その後、同様のVNTRs内変異によるADTKD-MUC1症例の報告が相次いだ^{30,60,61})、2017年にYamamotoらは、ADTKDの1家系にNGS解析を行いMUC1のVNTRsより手前の配列で一塩基欠失を同定し、この家系のADTKDの発症機序はフレームシフトの結果、すでに報告されたVNTRs内変異と類似のアミノ酸配列、蛋白構造をとることによると結論した⁶²)。この検討では、尿のエクソーム解析により尿中への正常mucin1の排泄低下と変異mucin1の排泄を確認しており⁶²)、将来的に尿のエクソーム解析が本疾患の診断の一助となる可能性がある。なお、Muc1ノックアウトマウスは目立った症状を呈さないことから^{63,64})、ADTKDにおけるMUC1変異は、dominant negativeまたはgain of function効果を有する変異と考えられている。

3) 特徴的な臨床症状

ADTKD-MUC1はmucin1 kidney disease(MKD)とも呼ばれる³)。ADTKD-MUC1には、若年期の高尿酸血症や痛風、小児期の貧血、高カリウム血症など他のADTKDに伴う特徴的な臨床症状はない¹²)。

3. REN 遺伝子 (OMIM 179820)

1) 機能

RENはreninをコードし、傍糸球体装置も含めた尿管

上皮細胞に発現する^{65,66)}。尿細管は前駆体である preprorenin を産生し、これが小胞体へ移動し prorenin へと変換後、一部はそのまま分泌、残りはライソゾームへ移動し活性化 renin へと変換する⁶⁶⁾。

2) 病態生理と遺伝子変異

ADTKD-REN 患者の腎組織では、免疫染色により傍糸球体装置の renin 産生細胞の減少と preprorenin の細胞内への蓄積が確認できる²⁶⁾。また *in vitro* では、変異 *REN* 発現細胞において preprorenin の小胞体への輸送障害と ER ストレス誘導が示されている²⁶⁾。2009 年に Zivná らが *REN* 変異による ADTKD を初めて報告して以降²⁶⁾、複数の ADTKD-REN 家系の報告があるが^{67~69)}、それらの変異すべてが、小胞体への輸送を指示するシグナルペプチドをコードするエクソン 1 に存在している。

3) 特徴的な臨床症状^{26,67~69)}

ADTKD-REN にみる特徴的な臨床症状は、低～正常血圧、軽度の高カリウム血症、脱水や NSAIDs 投与など腎血流低下に伴う急性腎障害の発症リスクであり、これらは正常 renin の産生低下による低 renin 血症に起因する⁷⁰⁾。その他、angiotensin 低下による低エリスロポエチン血症により小児期に貧血を呈することが多いが、思春期に達するとおそらく性ホルモンの影響で貧血が軽減することも特徴である⁷¹⁾。ADTKD-REN では、小児期から高尿酸血症を認めるが、その機序は明らかではない。

4. *HNF1B* 遺伝子 (OMIM 189907)

1) 機能

HNF1B は、胎児期に腎臓、膵臓、肝臓などの多臓器に発現し、これらの発生にかかわる多数の遺伝子発現を調節する転写因子 hepatocyte nuclear factor 1- β (*HNF1B*) をコードする^{25,72)}。腎臓では尿管芽および後腎間葉組織ともに発現し、ネフロン形成に重要な転写因子である⁷³⁾。また *HNF1B* の下流遺伝子には、嚢胞形成に重要な *PKD2* や *PKHD1*、尿酸排泄にかかわる *UMOD* や *URATI*、マグネシウム再吸収を調節する *FXD2* がある⁷⁴⁾。

2) 病態生理と遺伝子変異

多彩な全身症状の多くは、胎児期の転写調節障害による発生異常と、標的遺伝子の機能異常に起因するとの説がある^{72,74)}。これらの症状をもたらす既知の *HNF1B* 変異は、一塩基変異から遺伝子全欠損に至るまでさまざまであるが、遺伝子変異と表現型の間に関連はなく、また遺伝子全欠損と一塩基変異の間で表現型に差はないため、ハプロ不全により発症すると考えられる^{72,74)}。一方で、同じ変異を持つ家系間、および同一家系内でも表現型が異なること

は、他の遺伝的因子や環境因子が表現型に影響することを示唆する。9 個のエクソンのうち、大半の変異がエクソン 1~4 にあり、エクソン 2, 4 とイントロン 2 のスプライシング領域が hotspot である⁷²⁾。一塩基変異の場合はサンガーシークエンス法や NGS 解析でも同定できるが、遺伝子全欠損や遺伝子重複の場合は Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA) 法やアレイ Comparative Genomic Hybridization (CGH) などの解析が必要である。2015 年の KDIGO Consensus Report では、*HNF1B* は ADTKD の責任遺伝子の一つとされている³⁾。しかし、*HNF1B*-associated kidney disease は他の遺伝子変異による ADTKD と異なり、*de novo* 変異が約半数と多い^{28,72,74)}。また前述のように、*HNF1B* 変異による臨床症状は全身性で多彩であり、尿細管間質障害のみを呈する症例は少ない^{28,75,76,79)}。これらの点から、*HNF1B* 変異による尿細管間質障害を、他の ADTKD と同様の疾患群とすべきかは今後の検討が必要である。

3) 特徴的な臨床症状

HNF1B 遺伝子変異により起こる腎疾患は *HNF1B*-associated kidney disease と呼ばれ、その表現型は多彩である^{28,72,74)}。最も代表的なものは腎嚢胞であり、その他、片腎や低形成腎、馬蹄腎や重複腎盂尿管なども呈しうる^{28,72,75,76)}。また、同遺伝子の変異によってこれらの腎疾患に若年発症の糖尿病を合併した患者群が、*MODY5* や renal cysts and diabetes syndrome (RCAD) に相当する²⁵⁾。その他、生殖器形成異常や肝逸脱酵素上昇、低マグネシウム血症や高尿酸血症などさまざまな腎外症状を伴うこともあり、総称して *HNF1B*-associated disease と呼ぶ^{72,74,77~80)}。

5. *SEC61A1* 遺伝子 (OMIM 609213)

1) 機能

SEC61A1 は、リボソームで合成されたポリペプチドが小胞体内へ輸送されるチャネル複合体 (トランスロコン) を形成する sec61 α -1 subunit をコードする^{81~83)}。2016 年に Bolar らが、既知の遺伝子変異を認めない ADTKD の 2 家系での連鎖解析と全エクソーム解析から、*SEC61A1* が ADTKD の新たな責任遺伝子であることを明らかにした³²⁾。

2) 病態生理と遺伝子変異

変異 *SEC61A1* 導入 HEK293 細胞では、sec61 α -1-subunit が小胞体の本来の部位に発現できない。また、ヒトの *SEC61A1* に相当する *sec61 α 2* を欠失させたゼブラフィッシュ胎児で前腎尿細管に形態異常がみられており³²⁾、*SEC61A1* 変異によるトランスロコンの発現異常と尿細管の発生障害により、腎障害を含めた多彩な表現型を示すと考えられる。報告された 2 家系の *SEC61A1* 変異はどちらも

ヘテロのミスセンス変異であり、蛋白構造解析から、トランスロコンが形成する小胞体膜通過孔の開閉や大きさを制御する配列の変異と考えられる³²⁾。

3) 特徴的な臨床症状

SEC61A1 変異を有する症例は、子宮内発育遅延や出生後の成長障害、先天性貧血や好中球減少、口蓋裂や口蓋垂裂、鼻咽腔閉鎖機能不全、多指症、軽度の認知障害など、同家系内でも個々により多彩な腎外症状を呈する³²⁾。

ADTKD 遺伝子解析における注意点

現時点では ADTKD と確定診断できる唯一の方法は遺伝子解析であるが、同解析で遺伝子変異が同定できない場合も一部で存在する (ADTKD-NOS)³⁾。その理由の一つは、未知の責任遺伝子の存在であるが、今後 NGS を用いた網羅的解析と家系内の連鎖解析や機能解析を組み合わせることで、ADTKD の新たな責任遺伝子が同定される可能性がある。他の理由は、それぞれの遺伝子解析法が持つ検出限界である。前述の候補遺伝子のなかでは、NGS によるエクソーム解析や古典的なサンガーシーケンス法により hotspot となるエクソン内に存在する *UMOD* や *REN* の遺伝子変異は同定できるが、*HNF1B* では large deletion や duplication といった copy number variant の変異も知られているため、MLPA 法やアレイ CGH などを併用する必要がある。同様に、*MUC1* の VNTRs 内の変異の検出も通常の解析方法では検出できない。したがって、今後の遺伝子解析技術の進歩が新規遺伝子の発見には不可欠と考える。

遺伝子変異が同定された場合、症状を有さない家族の遺伝子解析まで施行するかは一定の見解はないが、ADTKD では同一家系内でも発症年齢差があるため、腎移植のドナー候補となる場合は遺伝子解析が必要であろう。

本邦における ADTKD

本邦では、遺伝子変異を同定した ADTKD の症例報告は数家系と非常に少ないが^{62,84)}、海外では欧米を中心に多数の報告がある^{5,11,14,28,29)}。この違いは、人種による発症頻度差の可能性もあるが、本邦でも ADTKD の臨床病理像を呈する症例を経験することも少なくなく、今後 ADTKD が周知され、適切な遺伝子解析システムが確立すれば、発症頻度は増加する可能性がある。*HNF1B* を除き、ADTKD は孤発例が非常に少なく、欧米の診断基準は家族歴を重視している³⁾。尿所見に乏しく糸球体腎炎が否定的な家族性の

進行性腎機能障害をみた場合は、積極的に本疾患を疑う姿勢が重要である。ちなみに腎生検は ADTKD を疑うには必須ではない (表 3)。

本邦ではいくつかの施設で ADTKD の遺伝子解析を行っている。

①東京医科歯科大学腎臓内科学教室では、ADTKD の責任遺伝子を含めた嚢胞性腎疾患関連遺伝子に対する NGS を用いたターゲットシーケンスを行っており⁸⁵⁾、遺伝子解析の相談に応じている (東京医科歯科大学腎臓内科 蘇原映誠: esohara.kid@tmd.ac.jp)。

②神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野では、NGS を用いた先天性腎尿路異常 (CAKUT) の遺伝子診断と NPHP, ADTKD の遺伝子パネル解析を行っている (神戸大学小児科 森貞直哉: morisada@med.kobe-u.ac.jp)。

おわりに

髄質嚢胞性腎疾患は、現在では ADTKD として責任遺伝子による疾患概念としてまとめられ、より広い疾患を包括することになった。今後は新しい家系の解析から新規遺伝子が同定されることで、ADTKD に含まれる疾患や形質が多様化する可能性が考えられる。新しい疾患概念を作るにはそれだけの意味が必要であり、実臨床において疾患認知度の向上と遺伝子解析方法の進歩、解析システムの確立により症例を集積し、ADTKD の本態がより明らかになることで治療法の開発につながることを期待する。一方で、遺伝子変異と表現型や疾患の重症度との関係はいまだ明らかではなく、責任遺伝子の変異に加えて modifier gene やエピジェネティックな修飾が加わることによる表現型の違いについてなど、ADTKD に対しての興味は尽きない。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

文献

1. Goldman SH, Walker SR, Merigan TC Jr, Gardner KD Jr, Bull JM. Hereditary occurrence of cystic disease of the renal medulla. *N Engl J Med* 1966; 274: 984-992.
2. Avasthi PS, Erickson DG, Gardner KD. Hereditary renal-retinal dysplasia and the medullary cystic disease-nephronophthisis complex. *Ann Intern Med* 1976; 84: 157-161.
3. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, Bleyer AJ, Chauveau D, Dahan K, Deltas C, Hosking A, Knoch S, Rampoldi L, Wiesener M, Wolf MT, Devuyst O; Kidney Disease: Improving Global

- Outcomes. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease : diagnosis, classification, and management--A KDIGO consensus report. *Kidney Int* 2015 ; 88 : 676-983.
4. Bleyer AJ, Knoch S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease : of names and genes. *Kidney Int* 2014 ; 86 : 459-461.
 5. Bleyer AJ, Kidd K, Živná M, Knoch S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017 ; 24 : 86-93.
 6. Mulvaney WP, Collins WT. Cysts disease of the renal pyramids. *J Urol* 1956 ; 75 : 776-779.
 7. Levin NW, Rosenberg B, Zwi S, Reid FP. Medullary cystic disease of the kidney, with some observations on ammonium excretion. *Am J Med* 1961 ; 30 : 807-812.
 8. Handa SP, Tennant R. Medullary cystic disease of the kidney : its occurrence in two siblings. *Postgrad Med J* 1968 ; 44 : 792-798.
 9. Giselson N, Heinegard D, Holmberg CG, Lindberg LG, Lindstedt E, Lindstedt G, Schersten B. Renal medullary cystic disease or familial juvenile nephronophthisis : a renal tubular disease. Biochemical findings in two siblings. *Am J Med* 1970 ; 48 : 174-184.
 10. Neumann HP, Zäuner I, Strahm B, Bender BU, Schollmeyer P, Blum U, Rohrbach R, Hildebrandt F. Late occurrence of cysts in autosomal dominant medullary cystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 1242-1246.
 11. Bollée G, Dahan K, Flamant M, Morinière V, Pawtowski A, Heidet L, Lacombe D, Devuyst O, Pirson Y, Antignac C, Knebelmann B. Phenotype and outcome in hereditary tubulointerstitial nephritis secondary to UMOD mutations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2429-2438.
 12. Bleyer AJ, Knoch S, Antignac C, Robins V, Kidd K, Kelsoe JR, Hladik G, Klemmer P, Knohl SJ, Scheinman SJ, Vo N, Santi A, Harris A, Canaday O, Weller N, Hulick PJ, Vogel K, Rahbari-Oskoui FF, Tuazon J, Deltas C, Somers D, Megarbane A, Kimmel PL, Sperati CJ, Orr-Urtreger A, Ben-Shachar S, Waugh DA, McGinn S, Bleyer AJ Jr, Hodanová K, Vylet'al P, Živná M, Hart TC, Hart PS. Variable clinical presentation of an MUC1 mutation causing medullary cystic kidney disease type 1. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 527-535.
 13. Antignac C, Arduy CH, Beckmann JS, Benessy F, Gros F, Medhioub M, Hildebrandt F, Dufier JL, Kleinknecht C, Broyer M, et al. A gene for familial juvenile nephronophthisis (recessive medullary cystic kidney disease) maps to chromosome 2p. *Nat Genet* 1993 ; 3 : 342-345.
 14. Hildebrandt F, Otto E, Rensing C, Nothwang HG, Vollmer M, Adolphs J, Hanusch H, Brandis M. A novel gene encoding an SH3 domain protein is mutated in nephronophthisis type 1. *Nat Genet* 1997 ; 17 : 149-153.
 15. Christodoulou K, Tsingis M, Stavrou C, Eleftheriou A, Papapavlou P, Patsalis PC, Ioannou P, Pierides A, Constantinou Deltas C. Chromosome 1 localization of a gene for autosomal dominant medullary cystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 1998 ; 7 : 905-911.
 16. Stavrou C, Pierides A, Zouvani I, Kyriacou K, Antignac C, Neophytou P, Christodoulou K, Deltas CC. Medullary cystic kidney disease with hyperuricemia and gout in a large Cypriot family : no allelism with nephronophthisis type 1. *Am J Med Genet* 1998 ; 77 : 149-154.
 17. Scolari F, Puzzer D, Amoroso A, Caridi G, Ghiggeri GM, Maiorca R, Aridon P, De Fusco M, Ballabio A, Casari G. Identification of a new locus for medullary cystic disease, on chromosome 16p12. *Am J Hum Genet* 1999 ; 64 : 1655-1660.
 18. Duncan H, Dixon AS. Gout, familial hypericaemia, and renal disease. *Q J Med* 1960 ; 29 : 127-135.
 19. Van Goor W, Kooiker CJ, Mees EJ. An unusual form of renal disease associated with gout and hypertension. *J Clin Pathol* 1971 ; 24 : 354-359.
 20. Leumann EP, Wegmann W. Familial nephropathy with hyperuricemia and gout. *Nephron* 1983 ; 34 : 51-57.
 21. Kamatani N, Moritani M, Yamanaka H, Takeuchi F, Hosoya T, Itakura M. Localization of a gene for familial juvenile hyperuricemic nephropathy causing underexcretion-type gout to 16p12 by genome-wide linkage analysis of a large family. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 925-929.
 22. Stacey JM, Turner JJ, Harding B, Nesbit MA, Kotanko P, Lhotta K, Puig JG, Torres RJ, Thakker RV. Genetic mapping studies of familial juvenile hyperuricemic nephropathy on chromosome 16p11-p13. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 464-470.
 23. Stibůrková B, Majewski J, Hodanová K, Ondrová L, Jerábková M, Zikánová M, Vylet'al P, Sebesta I, Marinaki A, Simmonds A, Matthijs G, Fryns JP, Torres R, Puig JG, Ott J, Knoch S. Familial juvenile hyperuricemic nephropathy (FJHN) : linkage analysis in 15 families, physical and transcriptional characterisation of the FJHN critical region on chromosome 16p11.2 and the analysis of seven candidate genes. *Eur J Hum Genet* 2003 ; 11 : 145-154.
 24. Hart TC, Gorry MC, Hart PS, Woodard AS, Shihabi Z, Sandhu J, Shirts B, Xu L, Zhu H, Barmada MM, Bleyer AJ. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *J Med Genet* 2002 ; 39 : 882-892.
 25. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, Lindner T, Yamagata K, Ogata M, Tomonaga O, Kuroki H, Kasahara T, Iwamoto Y, Bell GI. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997 ; 17 : 84-85.
 26. Živná M, Hůlková H, Matignon M, Hodanová K, Vylet'al P, Kalbáčová M, Baresová V, Sikora J, Blazková H, Živný J, Ivánek R, Stránecký V, Sovová J, Claes K, Lerut E, Fryns JP, Hart PS, Hart TC, Adams JN, Pawtowski A, Clemessy M, Gasc JM, Gübler MC, Antignac C, Elleder M, Kapp K, Grimbert P, Bleyer AJ, Knoch S. Dominant renin gene mutations associated with early-onset hyperuricemia, anemia, and chronic kidney failure. *Am J Hum Genet* 2009 ; 85 : 204-213.

27. Kirby A, Gnirke A, Jaffe DB, Barešová V, Pochet N, Blumenstiel B, Ye C, Aird D, Stevens C, Robinson JT, Cabili MN, Gat-Viks I, Kelliher E, Daza R, DeFelice M, Hůlková H, Sovová J, Vyleťal P, Antignac C, Guttman M, Handsaker RE, Perrin D, Steelman S, Sigurdsson S, Scheinman SJ, Sougnez C, Cibulskis K, Parkin M, Green T, Rossin E, Zody MC, Xavier RJ, Pollak MR, Alper SL, Lindblad-Toh K, Gabriel S, Hart PS, Regev A, Nusbaum C, Knoch S, Bleyer AJ, Lander ES, Daly MJ. Mutations causing medullary cystic kidney disease type 1 lie in a large VNTR in MUC1 missed by massively parallel sequencing. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 299-303.
28. Faguer S, Decramer S, Chassaing N, Bellanné-Chantelot C, Calvas P, Beauvils S, Bessenay L, Lengelé JP, Dahan K, Ronco P, Devuyst O, Chauveau D. Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 768-776.
29. Moskowitz JL, Piret SE, Lhotta K, Kitzler TM, Tashman AP, Velez E, Thakker RV, Kotanko P. Association between genotype and phenotype in uromodulin-associated kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 1349-1357.
30. Ekici AB, Hackenbeck T, Morinière V, Pannes A, Buettner M, Uebe S, Janka R, Wiesener A, Hermann I, Grupp S, Hornberger M, Huber TB, Isbel N, Mangos G, McGinn S, Soreth-Rieke D, Beck BB, Uder M, Amann K, Antignac C, Reis A, Eckardt KU, Wiesener MS. Renal fibrosis is the common feature of autosomal dominant tubulointerstitial kidney diseases caused by mutations in mucin 1 or uromodulin. *Kidney Int* 2014 ; 86 : 589-599.
31. Nasr SH, Lucia JP, Galgano SJ, Markowitz GS, D'Agati VD. Uromodulin storage disease. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 971-976.
32. Bolar NA, Golzio C, Živná M, Hayot G, Van Hemelrijk C, Schepers D, Vandeweyer G, Hoischen A, Huyghe JR, Raes A, Matthys E, Sys E, Azou M, Gubler MC, Praet M, Van Camp G, McFadden K, Padiaditakis I, Přistoupilová A, Hodaňová K, Vyleťal P, Hartmannová H, Stránecký V, Hůlková H, Barešová V, Jedličková I, Sovová J, Hnízda A, Kidd K, Bleyer AJ, Spong RS, Vande Walle J, Mortier G, Brunner H, Van Laer L, Knoch S, Katsanis N, Loeyls BL. Heterozygous loss-of-function *sec61a1* mutations cause autosomal-dominant tubulo-interstitial and glomerulocystic kidney disease with anemia. *Am J Hum Genet* 2016 ; 99 : 174-187.
33. Muchmore AV, Decker JM. Uromodulin : a unique 85-kilodalton immunosuppressive glycoprotein isolated from urine of pregnant women. *Science* 1985 ; 229 : 479-481.
34. Pennica D, Kohr WJ, Kuang WJ, Glaister D, Aggarwal BB, Chen EY, Goeddel DV. Identification of human uromodulin as the Tamm-Horsfall urinary glycoprotein. *Science* 1987 ; 236 : 83-88.
35. McKenzie JK, McQueen EG. Immunofluorescent localization of Tamm-Horsfall mucoprotein in human kidney. *J Clin Pathol* 1969 ; 22 : 334-339.
36. Devuyst O, Olinger E, Rampoldi L. Uromodulin : from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nat Rev Nephrol* 2017 ; 13 : 525-544.
37. Mutig K, Kahl T, Saritas T, Godes M, Persson P, Bates J, Raffi H, Rampoldi L, Uchida S, Hille C, Dosche C, Kumar S, Castaneda-Bueno M, Gamba G, Bachmann S. Activation of the bumetanide-sensitive Na⁺,K⁺,2Cl⁻ cotransporter (NKCC2) is facilitated by Tamm-Horsfall protein in a chloride-sensitive manner. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 30200-30210.
38. Bates JM, Raffi HM, Prasad K, Mascarenhas R, Laszik Z, Maeda N, Hultgren SJ, Kumar S. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection : rapid communication. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 791-797.
39. Mo L, Huang HY, Zhu XH, Shapiro E, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1159-1166.
40. Hession C, Decker JM, Sherblom AP, Kumar S, Yue CC, Mattaliano RJ, Tizard R, Kawashima E, Schmeissner U, Heletky S, et al. Uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein) : a renal ligand for lymphokines. *Science* 1987 ; 237 : 1479-1484.
41. Säemann MD, Weichhart T, Zeyda M, Staffler G, Schunn M, Stuhlmeier KM, Sobanov Y, Stulnig TM, Akira S, von Gabain A, von Ahsen U, Hörl WH, Zlabinger GJ. Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 468-475.
42. Bleyer AJ, Hart TC, Shihabi Z, Robins V, Hoyer JR. Mutations in the uromodulin gene decrease urinary excretion of Tamm-Horsfall protein. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 974-977.
43. Casari G, Polishchuk R, Rampoldi L. Defective intracellular trafficking of uromodulin mutant isoforms. *Traffic* 2006 ; 7 : 1567-1579.
44. Williams SE, Reed AA, Galvanovskis J, Antignac C, Goodship T, Karet FE, Kotanko P, Lhotta K, Morinière V, Williams P, Wong W, Rorsman P, Thakker RV. Uromodulin mutations causing familial juvenile hyperuricaemic nephropathy lead to protein maturation defects and retention in the endoplasmic reticulum. *Hum Mol Genet* 2009 ; 18 : 2963-2974.
45. Bernascone I, Vavassori S, Di Pentima A, Santambrogio S, Lamorte G, Amoroso A, Scolari F, Ghiggeri GM, Scolari F, Caridi G, Rampoldi L, Tardanico R, Izzi C, Pirulli D, Amoroso A, Casari G, Ghiggeri GM. Uromodulin storage diseases : clinical aspects and mechanisms. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 987-999.
46. Bernascone I, Janas S, Ikehata M, Trudu M, Corbelli A, Schaeffer C, Rastaldi MP, Devuyst O, Rampoldi L. A transgenic mouse model for uromodulin-associated kidney diseases shows specific tubulo-interstitial damage, urinary concentrating defect and renal failure. *Hum Mol Genet* 2010 ; 19 : 2998-3010.
47. Choi SW, Ryu OH, Choi SJ, Song IS, Bleyer AJ, Hart TC. Mutant Tamm-Horsfall glycoprotein accumulation in endoplasmic reticulum induces apoptosis reversed by colchicine and sodium 4-phenylbutyrate. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 3006-3014.
48. Rampoldi L, Caridi G, Santon D, Boaretto F, Bernascone I, Lamorte G, Tardanico R, Dagnino M, Colussi G, Scolari F, Ghiggeri

- GM, Amoroso A, Casari G. Allelism of MCKD, FJHN and GCKD caused by impairment of uromodulin export dynamics. *Hum Mol Genet* 2003 ; 12 : 3369-3384.
49. Raffi H, Bates JM, Laszik Z, Kumar S. Tamm-Horsfall protein knockout mice do not develop medullary cystic kidney disease. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1914-1915.
50. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A, Ghiggeri G, Devuyst O. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein) : from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 338-347.
51. Dahan K, Devuyst O, Smaers M, Vertommen D, Loute G, Poux JM, Viron B, Jacquot C, Gagnadoux MF, Chauveau D, Büchler M, Cochat P, Cosyns JP, Mougnot B, Rider MH, Antignac C, Verellen-Dumoulin C, Pirson Y. A cluster of mutations in the UMOD gene causes familial juvenile hyperuricemic nephropathy with abnormal expression of uromodulin. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 2883-2293.
52. Wolf MT, Mucha BE, Attanasio M, Zalewski I, Karle SM, Neumann HP, Rahman N, Bader B, Baldamus CA, Otto E, Witzgall R, Fuchshuber A, Hildebrandt F. Mutations of the uromodulin gene in MCKD type 2 patients cluster in exon 4, which encodes three EGF-like domains. *Kidney Int* 2003 ; 64 : 1580-1587.
53. Hatrup CL, Gendler SJ. Structure and function of the cell surface (tethered) mucins. *Annu Rev Physiol* 2008 ; 70 : 431-457.
54. Brayman M, Thathiah A, Carson DD. MUC1 : a multifunctional cell surface component of reproductive tissue epithelia. *Reprod Biol Endocrinol* 2004 ; 2 : 4.
55. Fuchshuber A, Kroiss S, Karle S, Berthold S, Huck K, Burton C, Rahman N, Koptides M, Deltas C, Otto E, Rüschemdorf F, Feest T, Hildebrandt F. Refinement of the gene locus for autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 1 (MCKD1) and construction of a physical and partial transcriptional map of the region. *Genomics* 2001 ; 72 : 278-284.
56. Stavrou C, Koptides M, Tombazos C, Psara E, Patsias C, Zouvani I, Kyriacou K, Hildebrandt F, Christofides T, Pierides A, Deltas CC. Autosomal-dominant medullary cystic kidney disease type 1 : clinical and molecular findings in six large Cypriot families. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 1385-1394.
57. Wolf MT, van Vlem B, Hennies HC, Zalewski I, Karle SM, Puetz M, Panther F, Otto E, Fuchshuber A, Lameire N, Loeys B, Hildebrandt F. Telomeric refinement of the MCKD1 locus on chromosome 1q21. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 580-585.
58. Wolf MT, Mucha BE, Hennies HC, Attanasio M, Panther F, Zalewski I, Karle SM, Otto EA, Deltas CC, Fuchshuber A, Hildebrandt F. Medullary cystic kidney disease type 1 : mutational analysis in 37 genes based on haplotype sharing. *Hum Genet* 2006 ; 119 : 649-658.
59. Blumenstiel B, DeFelice M, Birsoy O, Bleyer AJ, Kmoch S, Carter TA, Gnirke A, Kidd K, Rehm HL, Ronco L, Lander ES, Gabriel S, Lennon NJ. Development and validation of a mass spectrometry-based assay for the molecular diagnosis of mucin-1 kidney disease. *J Mol Diagn* 2016 ; 18 : 566-571.
60. Musetti C, Babu D, Fusco I, Mellone S, Zonta A, Quaglia M, Cantaluppi V, Stratta P, Giordano M. Testing for the cytosine insertion in the VNTR of the MUC1 gene in a cohort of Italian patients with autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *J Nephrol* 2016 ; 29 : 451-455.
61. Yu SM, Bleyer AJ, Anis K, Herlitz L, Živná M, Hůlková H, Markowitz GS, Jim B. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease due to MUC1 mutation. *Am J Kidney Dis* 2018 ; 71 : 495-500.
62. Yamamoto S, Kaimori JY, Yoshimura T, Namba T, Imai A, Kobayashi K, Imamura R, Ichimaru N, Kato K, Nakaya A, Takahara S, Isaka Y. Analysis of an ADTKD family with a novel frameshift mutation in MUC1 reveals characteristic features of mutant MUC1 protein. *Nephrol Dial Transplant* 2017 ; 32 : 2010-2017.
63. Spicer AP, Duhig T, Chilton BS, Gendler SJ. Analysis of mammalian MUC1 genes reveals potential functionally important domains. *Mamm Genome* 1995 ; 6 : 885-888.
64. Pastor-Soler NM, Sutton TA, Mang HE, Kinlough CL, Gendler SJ, Madsen CS, Bastacky SI, Ho J, Al-Bataineh MM, Hallows KR, Singh S, Monga SP, Kobayashi H, Haase VH, Hughey RP. Muc1 is protective during kidney ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015 ; 308 : F1452-1462.
65. Imai T, Miyazaki H, Hirose S, Hori H, Hayashi T, Kageyama R, Ohkubo H, Nakanishi S, Murakami K. Cloning and sequence analysis of cDNA for human renin precursor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983 ; 80 : 7405-7409.
66. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006 ; 86 : 747-803.
67. Bleyer AJ, Živná M, Hůlková H, Hodanová K, Vyletal P, Sikora J, Živný J, Sovová J, Hart TC, Adams JN, Elleder M, Kapp K, Haws R, Cornell LD, Kmoch S, Hart PS. Clinical and molecular characterization of a family with a dominant renin gene mutation and response to treatment with fludrocortisone. *Clin Nephrol* 2010 ; 74 : 411-422.
68. Beck BB, Trachtman H, Gitman M, Miller I, Sayer JA, Pannes A, Baasner A, Hildebrandt F, Wolf MT. Autosomal dominant mutation in the signal peptide of renin in a kindred with anemia, hyperuricemia, and CKD. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 821-825.
69. Clissold RL, Clarke HC, Spasic-Boskovic O, Brugger K, Abbs S, Bingham C, Shaw-Smith C. Discovery of a novel dominant mutation in the REN gene after forty years of renal disease : a case report. *BMC Nephrol* 2017 ; 18 : 234.
70. Donnelly S, Shah BR. Erythropoietin deficiency in hyporeninemia. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 33 : 947-953.
71. Yeap BB, Beilin J, Shi Z, Knudman MW, Olynyk JK, Bruce DG, Milward EA. Serum testosterone levels correlate with haemoglobin in middle-aged and older men. *Intern Med J* 2009 ; 39 : 532-538.
72. Clissold RL, Hamilton AJ, Hattersley AT, Ellard S, Bingham C. HNF1B-associated renal and extra-renal disease—an expanding clinical spectrum. *Nat Rev Nephrol* 2015 ; 11 : 102-112.

73. Massa F, Garbay S, Bouvier R, Sugitani Y, Noda T, Gubler MC, Heidet L, Pontoglio M, Fischer E. Hepatocyte nuclear factor 1 β controls nephron tubular development. *Development* 2013 ; 140 : 886-896.
74. Verhave JC, Bech AP, Wetzels JF, Nijenhuis T. Hepatocyte nuclear factor 1 β -associated kidney disease : more than renal cysts and diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27 : 345-353.
75. Ulinski T, Lescure S, Beauvils S, Guignonis V, Decramer S, Morin D, Clauin S, Deschênes G, Bouissou F, Bensman A, Bellanné-Chantelot C. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 497-503.
76. Heidet L, Decramer S, Pawtowski A, Morinière V, Bandin F, Knebelmann B, Lebre AS, Faguer S, Guignonis V, Antignac C, Salomon R. Spectrum of HNF1B mutations in a large cohort of patients who harbor renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1079-1090.
77. Lindner TH, Njolstad PR, Horikawa Y, Bostad L, Bell GI, Sovik O. A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1beta. *Hum Mol Genet* 1999 ; 8 : 2001-2008.
78. van der Made CI, Hoorn EJ, de la Faille R, Karaaslan H, Knoers NV, Hoenderop JG, Vargas Poussou R, de Baaij JH. Hypomagnesemia as first clinical manifestation of ADTKD-HNF1B : a case series and literature review. *Am J Nephrol* 2015 ; 42 : 85-90.
79. Bingham C, Ellard S, van't Hoff WG, Simmonds HA, Marinaki AM, Badman MK, Winocour PH, Stride A, Lockwood CR, Nicholls AJ, Owen KR, Spyer G, Pearson ER, Hattersley AT. Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1beta gene mutation. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1645-1651.
80. Edghill EL, Bingham C, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. *J Med Genet* 2006 ; 43 : 84-90.
81. Voorhees RM, Hegde RS. Structure of the Sec61 channel opened by a signal sequence. *Science* 2016 ; 351 : 88-91.
82. Lang S, Erdmann F, Jung M, Wagner R, Cavalie A, Zimmermann R. Sec61 complexes form ubiquitous ER Ca²⁺ leak channels. *Channels (Austin)* 2011 ; 5 : 228-235.
83. Haßdenteufel S, Klein MC, Melnyk A, Zimmermann R. Protein transport into the human ER and related diseases, Sec61-channelopathies. *Biochem Cell Biol* 2014 ; 92 : 499-509.
84. Kudo E, Kamatani N, Tezuka O, Taniguchi A, Yamanaka H, Yabe S, Osabe D, Shinohara S, Nomura K, Segawa M, Miyamoto T, Moritani M, Kunika K, Itakura M. Familial juvenile hyperuricemic nephropathy : detection of mutations in the uromodulin gene in five Japanese families. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1589-1597.
85. Fujimaru T, Mori T, Sekine A, Mandai S, Chiga M, Kikuchi H, Ando F, Mori Y, Nomura N, Iimori S, Naito S, Okado T, Rai T, Hoshino J, Ubara Y, Uchida S, Sohara E. Kidney enlargement and multiple liver cyst formation implicate mutations in PKD1/2 in adult sporadic polycystic kidney disease. *Clin Genet* 2018. [Epub ahead of print]