

ネフロン癆の最近の知見

Recent findings of nephronophthisis-related ciliopathy

森貞直哉*^{1,2} 野津寛大*¹ 飯島一誠*¹

Naoya MORISADA, Kandai NOZU, and Kazumoto IJIMA

はじめに

ネフロン癆(nephronophthisis : NPHP)は腎髄質での嚢胞形成と間質障害を主座とする進行性の遺伝性腎疾患で、小児期末期腎不全(end-stage renal disease : ESRD)の5~10%程度を占めるといわれている¹⁾。わが国での正確な頻度は不明で、各国からの報告でも50,000(カナダ, フィンランド)~1,000,000(米国)出生に1人とばらつきがある²⁾。NPHPの原因は細胞に存在する一次繊毛(primary cilia)の機能障害(ciliopathy)で、この一次繊毛には1,000以上の分子が関与しているため、NPHPおよび関連疾患の原因遺伝子は非常に多い(表1)。

臨床症状と疾患分類

NPHPの初期症状は尿濃縮障害による多尿と、それに伴う多飲、夜尿である。その後腎機能が低下し、貧血、成長障害などがみられる。腎組織学的には間質障害、嚢胞形成を主座とするため、検尿異常はほとんど認められない。そのため学校検尿や職場健診などでは発見できず、偶然の採血時やESRDが進行してから発見されることが多い。一部の症例では生後早期の成長障害や、胎児期の腎障害による羊水過少(Potter sequence)で発見されることがある。

NPHPはESRDに至る年齢で乳児NPHP(infantile NPHP, 1歳)、若年性NPHP(juvenile NPHP, 13歳)、思春期NPHP(adolescent NPHP, 19歳)に分類されるが、厳密な区別はない。Online Mendelian Inheritance in Man(OMIM, <https://www.omim.org/>)によると、現在までにNPHPとして20種類の遺

伝子が知られている。NPHPは腎症状のみを指すが、一次繊毛はほぼすべての細胞に存在することから、腎外症状が認められることがしばしばある。その症状の組み合わせによってさまざまな症候群名に分類される(表2)。実際には各症候群の境界はあいまいで厳密に区別することは困難である。そのため、これらを総称してNPHP関連シリオパチー(nephronophthisis-related ciliopathy : NPHP-RC)と呼ぶこともある。

1. Bardet-Biedl 症候群(BBS)

BBSはNPHPに知的障害、肥満、多指、網膜色素変性症を合併する疾患である。知的障害は一般に軽度である。多くの症例で軸後性多指を認めるが、*SDCCAG8*によるBBSでは多指は認めない³⁾。これまでに22種類の遺伝子がBBSの原因遺伝子として報告されており、その多くが一次繊毛内でのたんぱく質輸送にかかわるBBSomeに存在する⁴⁾。これまでの報告では*BBS1*、*BBS10*、*BBS12*によるBBSが多い⁵⁾。一方で、*OFD1*異常を持つ男児例でもBBS様の症状となることがある⁶⁾。

2. Senior-Løken 症候群(SLSN)

SLSNはNPHPに網膜色素変性症を合併する。BBSとしばしば混同されるが、原則として知的障害は認めない。OMIMには7種類の遺伝子が登録されている。近年、*SCLT1*の異常でもSLSN様の症状を認めることが報告されている⁷⁾。

3. Joubert 症候群(JBTS)

JBTSはNPHPに知的障害、運動発達の遅れ、筋緊張低下および頭部MRIでの小脳と脳幹部の特徴的な形態異常(Molar-Tooth-Sign)を認める疾患である。しかしNPHPを伴わない例もあり、小児神経領域で診断される例も多い。頭部MRIの所見からBBSなどの他のNPHP-RCに比べ比較的診断は容易である。原因遺伝子は現在までに27種類が報告

*1 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野,

*2 兵庫県立こども病院臨床遺伝科

表 1 NPHP の原因遺伝子と臨床病型

Gene	Inheritance	NPHP	NPHPL	ALMS	BBS	CED	JBTS	MKS	OFD	RHPD	SLSN	SRTD
<i>AH11</i>	AR						3					
<i>ALMS1</i>	AR			1								
<i>ANKS6</i>	AR	16										
<i>ARL3</i>	AR						35					
<i>ARL6</i>	AR				3							
<i>ARL13B</i>	AR						8					
<i>ARMC9</i>	AR						30					
<i>ATXN10</i>	AR						like					
<i>B9D1</i>	AR						27	9				
<i>B9D2</i>	AR						34	10				
<i>BBIP1</i>	AR				18							
<i>BBS1</i>	AR				1							
<i>BBS2</i>	AR				2							
<i>BBS4</i>	AR				4							
<i>BBS5</i>	AR				5							
<i>BBS7</i>	AR				7							
<i>BBS9 (PTHBI)</i>	AR				9							
<i>BBS10</i>	AR				10							
<i>BBS12</i>	AR				12							
<i>C2CD3</i>	AR								14			
<i>C5orf42 (CPLANE1)</i>	AR						17		6			
<i>C8orf37</i>	AR				21							
<i>CC2D2A</i>	AR						9	6				
<i>CCDC28B</i>	DR/AR				1							
<i>CEP41</i>	AR						15					
<i>CEP83</i>	AR	18										
<i>CEP104</i>	AR						25					
<i>CEP120</i>	AR						31					13
<i>CEP164</i>	AR	15										
<i>CEP290</i>	AR	6			14		5	4			6	
<i>CSPP1</i>	AR						21					
<i>DCDC2</i>	AR	19										
<i>DDX59</i>	AR								5			
<i>DYNC2H1</i>	DR/AR											3
<i>DYNC2LI1</i>	AR											15
<i>GLIS2</i>	AR	7										
<i>IFT27</i>	AR				19							
<i>IFT43</i>	AR					3						18
<i>IFT52</i>	AR											16
<i>IFT57</i>	AR								18			
<i>IFT74</i>	AR				20							
<i>IFT80</i>	AR											2
<i>IFT81</i>	AR											19
<i>IFT122</i>	AR					1						
<i>IFT140</i>	AR											9
<i>IFT172</i>	AR	17										10
<i>INPP5E</i>	AR						1					

表 1 NPHP の原因遺伝子と臨床病型(続き)

Gene	Inheritance	NPHP	NPHPL	ALMS	BBS	CED	JBTS	MKS	OFD	RHPD	SLSN	SRTD
<i>INTU</i>	AR								17			20
<i>INVS</i>	AR	2										
<i>IQCB1</i>	AR	5									5	
<i>KATNIP (KIAA0556)</i>	AR						26					
<i>KIAA0586</i>	AR						23					14
<i>KIAA0753</i>	AR								15			
<i>KIF7</i>	AR						12					
<i>KIF14</i>	AR							12				
<i>LZTFL1</i>	AR				17							
<i>MAPKBP1</i>	AR	20										
<i>MKKS</i>	AR				6							
<i>MKS1</i>	AR				13		28	1				
<i>NEK1</i>	DR/AR											6
<i>NEK8</i>	AR	9								2		
<i>NPHP1</i>	AR	1					4				1	
<i>NPHP3</i>	AR	3						7		1		
<i>NPHP4</i>	AR	4									4	
<i>OFD1</i>	XL						10		1			
<i>PDE6D</i>	AR						22					
<i>PIBF1</i>	AR						33					
<i>RPGRIP1L</i>	AR	8					7	5				
<i>SCLT1</i>	AR								9?		*	
<i>SDCCAG8</i>	AR	10			16						7	
<i>SUFU</i>	AR						32					
<i>TCTEX1D2</i>	AR											17
<i>TCTN1 (TECT1)</i>	AR						13					
<i>TCTN2</i>	AR						24	8				
<i>TCTN3</i>	AR						18		4			
<i>TMEM67</i>	AR	11			14		6	3				
<i>TMEM107</i>	AR						29	13	16			
<i>TMEM138</i>	AR						16					
<i>TMEM216</i>	AR						2	2				
<i>TMEM231</i>	AR						20	11				
<i>TMEM237</i>	AR						14					
<i>TRAF3IP1</i>	AR										9	
<i>TRIM32</i>	AR				11							
<i>TTC8</i>	AR				8							
<i>TTC21B</i>	AD/AR	12					11					4
<i>WDPCP</i>	AR				15							
<i>WDR19</i>	AR	13				4					8	5
<i>WDR34</i>	AR											11
<i>WDR35</i>	AR					2						7
<i>WDR60</i>	AR											8
<i>XPNPEP3</i>	AR		1									
<i>ZNF423</i>	AR	14					19					

NPHP: nephronophthisis, NPHPL: nephronophthisis-like nephropathy, ALMS: Alström syndrome, BBS: Bardet-Biedl syndrome, CED: cranioectodermal dysplasia, JBTS: Joubert syndrome, MKS: Meckel syndrome, OFD: oral facial digital syndrome, RHPD: renal-hepatic-pancreatic dysplasia, SLSN: Senior-Løken syndrome, SRTD: short-rib thoracic dysplasia, AR: autosomal recessive, DR: digenic recessive, XL: X-linked, AD: autosomal dominant
(文献7より引用)

表2 ネフロン癆の主な症状と関連疾患

	NPHP	BBS	SLSN	JBTS	OFD1	CED	MKS	ALMS
嚢胞腎	○	○	○	○	○	○	○	○
肝胆道系異常	○	○	○	○	○	○	○	○
内臓逆位		○					○	
多指		○		○	○	○	○	
脳梁低形成		○		○	○		○	○
知的障害		○		○	○	○	○	
網膜色素変性症		○	○	○		○	○	○
後頭頭蓋窩欠損		○		○			○	
骨格異常					○	○		
肥満		○				○		○
Molar-Tooth-Sign				○				
口腔内過誤腫					○			

NPHP: nephronophthisis, NPHP-L: nephronophthisis-like nephropathy, ALMS: Alström syndrome, BBS: Bardet-Biedl syndrome, CED: cranioectodermal dysplasia, JBTS: Joubert syndrome, MKS: Meckel syndrome, OFD: oral facial digital syndrome, RHPD: renal-hepatic-pancreatic dysplasia, SLSN: Senior-Løken syndrome, SRTD: short-rib thoracic dysplasia

され、わが国では *TMEM67*, *CEP290* によるものが多いと報告されている⁸⁾。

4. 口顔指症候群(oral facial digital syndrome : OFD)

OFD は粗な毛髪、口腔内の過誤腫、および多指などの指の異常を認める疾患の総称である。OFD はこれまでに 16 種類が報告されているが、現在までに原因遺伝子が同定されているのは 9 種類である。最も多いのは 1 型で、その原因遺伝子は *OFD1* である。*OFD1* は X 連鎖遺伝であり、原則として女性が罹患する。典型例では成人後に ESRD となることが多い⁹⁾。男児は長らく胎生致死といわれていたが、最近では複数の生存男児例が報告され、その臨床像は genotype に相関すると考えられている⁶⁾。

5. Cranioectodermal dysplasia (CED)

CED は Sensenbrenner 症候群とも呼ばれる、骨格系の異常を伴う NPHP-RC である。骨格の異常は頭蓋骨の異常や胸郭変形としてみられる。知的障害を伴う場合もある。CED は現在までに 4 種類の遺伝子が報告されている。

6. Meckel 症候群(MKS)

Meckel-Gruber 症候群とも呼ばれていた疾患で、後頭部脳髄膜瘤を伴い、ほとんどの症例は生後すぐに死亡する。その他、軸後性多指を認めることがある。MKS は現在までに 13 種類の遺伝子が報告されている。

7. その他

NPHP3 の異常による renal-hepatic-pancreatic dysplasia (RHPD) では重篤な肝腎不全を認めることがある¹⁰⁾。その他、Alström 症候群、Short-rib thoracic dysplasia などが知られている。Elis-van-Crevelde 症候群もシリオパチーの一種ではあるが、一般に NPHP は伴わない。

NPHP-RC の原因遺伝子検索

1. NPHP-RC 原因遺伝子の特徴

NPHP-RC の原因は、上述のように細胞に存在する一次繊毛(primary cilia)の機能障害(ciliopathy)である。一次繊毛の詳細な機能は不明であるが、細胞外のさまざまなシグナルや細胞分裂に関与していると考えられている。その一次繊毛にかかわる遺伝子に異常が発生すると NPHP-RC を発症する。狭義の NPHP の原因遺伝子は現在までに 20 種類知られているが、BBS などの NPHP-RC を含めると、100 種類近くの遺伝子が報告されており、そのほとんどは常染色体劣性遺伝(autosomal recessive : AR)機序で発症する。NPHP-RC では現在のところ *OFD1* のみが X 連鎖性遺伝(X-linked : XL)を示す。

前述のように、NPHP-RC はさまざまな症候群を包含するがそれぞれの臨床的鑑別は厳密には難しい。また、さまざま

まな遺伝子の異常がBBSやSLSNなどの共通の臨床症状を呈し、一方で各遺伝子はさまざまな表現型をとる。例えばCEP290はNPHP6型の原因遺伝子であり、かつBBSの14型、JBTSの5型、MKSの4型、SLSNの6型となりうる(表1)。このように、臨床症状からNPHP-RCの原因遺伝子を推測するのはきわめて困難である。さらに、digenic recessiveのように、複数の異なるNPHP-RC関連遺伝子のヘテロ接合変異が存在すると、NPHP-RCの症状を発症しうることが報告されており¹¹⁾、このことは、各疾患の原因遺伝子の説明をさらに複雑にしている。

それぞれの遺伝子の遺伝型と表現型の相関は明らかでないことが多い。ただし、いくつかの遺伝子では報告がある。NPHP3はNPHP3型、MKSの7型およびRHPDの1型の原因遺伝子であるが、バリエーションの位置やタイプによって腎予後が異なることが推測されている¹²⁾。当科での経験例でも生後すぐに亡くなった症例から、30代でCKDステージ3までさまざまである。OFDIでも遺伝型と表現型の関係が報告されている⁶⁾。

2. NPHP-RC 原因遺伝子解析戦略

NPHP-RCの最多の原因遺伝子はNPHP1である。そのなかでもNPHP1のホモ接合性全欠失は最も多く、NPHPを疑った場合、特に若年性や思春期NPHPの場合はまずNPHP1のPCRを行うとスクリーニング的にホモ接合性全欠失かどうか分かる。家系図からXLが疑われた場合はOFDIの検索を行うことが有用である。近年では次世代シーケンサー(next generation sequencing: NGS)による包括的な遺伝子解析が可能となったことから、多くの遺伝子をパネル化してNGS解析を行うことが多い。当科ではまず臨床的な検討を行い、次にNPHP1スクリーニングで異常が見つからなかった場合にNGSでの解析を行っている。

NPHP の治療と遺伝カウンセリング

現在のNPHP-RCの治療は対症療法である。疾患特異的な治療としてさまざまな試みが報告されているが²⁾、現在までに臨床で有用な方法は報告されていない。ESRDとなった場合には腎代替療法を行う。腎移植の成績は良好であるとされている¹⁾。

これまで述べてきたように、NPHP-RCは遺伝性疾患であり、そのため同胞例や親子例が存在する。したがって、NPHP-RCを診断した場合には遺伝カウンセリングが必須である。遺伝カウンセリングとは、患者・家族のニーズに対応する遺伝学的情報およびすべての関連情報を提供し、

患者・家族がそのニーズ・価値・予想などを理解したうえで意思決定ができるように援助する医療行為である¹³⁾。NPHP-RCはOFDIを除いてほとんどは上述の通りARであるため、患者の同胞再発率は25%である。親から子への遺伝の可能性はきわめて低い。一方で、NPHP-RCはしばしば腎低形成などの先天性腎尿路異常(congenital anomalies of the kidney and urinary tract: CAKUT)と混同される。PAX2やEYA1などを原因とするCAKUTは常染色体優性遺伝であるため、親子例が存在する。遺伝学的診断が予後推定や家族計画にも大きく影響する。

おわりに

NPHP-RCの遺伝学的診断は、その予後や次子再発率が推定できることから有用であると考えている。一方でNPHP-RCは現時点では特異的な治療がなく、さらにほぼ全例がESRDとなるため、診断がつくと患者家族の心理的な負担も大きくなる。いつ、どのような症例に対して遺伝子解析を施行するかは、それぞれの患者に対する丁寧な遺伝カウンセリングが必要である。また、NPHP-RCは一次繊毛の異常であると原因が特定されているため、今後の治療法開発が期待される。腎臓専門医、臨床遺伝専門医、基礎研究者の連携が必須である。

利益相反自己申告：研究費・助成金(第一三共、全業工業)、奨学寄附金(アステラス製薬)

文 献

1. 杉本圭相. ネフロン癆. 小児科診療 2018 ; 81 : 61-67.
2. Luo F, Tao YH. Nephronophthisis : A review of genotype-phenotype correlation. Nephrology (Carlton) 2018 ; 23 : 904-911.
3. Yamamura T, Morisada N, Nozu K, Minamikawa S, Ishimori S, Toyoshima D, Ninchoji T, Yasui M, Taniguchi-Ikeda M, Morioka I, Nakanishi K, Nishio H, Iijima K. Rare renal ciliopathies in non-consanguineous families that were identified by targeted resequencing. Clin Exp Nephrol 2017 ; 21 : 136-142.
4. Braun DA, Hildebrandt F. Ciliopathies. Cold Spring Harb Perspect Biol 2017 ; 9 : a028191.
5. Mary L, Chennen K, Stoetzel C, Antin M, Leuvrey A, Nourrisson E, Alanio-Deetton E, Antal MC, Attié-Bitach T, Bouvagnet P, Bouvier R, Buenerd A, Clémenson A, Devisme L, Gasser B, Gilbert-Dussardier B, Guimiot F, Khau Van Kien P, Leroy B, Loget P, Martinovic J, Pelluard F, Perez MJ, Petit F, Pinson L, Rooryck-Thambo C, Poch O, Dollfus H, Schaefer E, Muller J. Bardet-Biedl syndrome : Antenatal presentation of forty-five fetuses with biallelic pathogenic variants in known Bardet-Biedl

- syndrome genes. *Clin Genet* 2019 ; 95 : 384–397.
6. Sakakibara N, Morisada N, Nozu K, Nagatani K, Ohta T, Shimizu J, Wada T, Shima Y, Yamamura T, Minamikawa S, Fujimura J, Horinouchi T, Nagano C, Shono A, Ye MJ, Nozu Y, Nakanishi K, Iijima K. Clinical spectrum of male patients with OFD1 mutations. *J Hum Genet* 2019 ; 64 : 3–9.
 7. Katagiri S, Hayashi T, Yoshitake K, Murai N, Matsui Z, Kubo H, Satoh H, Matsufuji S, Takamura T, Yokoo T, Omori Y, Furukawa T, Iwata T, Nakano T. Compound heterozygous splice site variants in the SCLT1 gene highlight an additional candidate locus for Senior-Løken syndrome. *Sci Rep* 2018 ; 13 ; 8 : 16733.
 8. Suzuki T, Miyake N, Tsurusaki Y, Okamoto N, Alkindy A, Inaba A, Sato M, Ito S, Muramatsu K, Kimura S, Ieda D, Saitoh S, Hiyane M, Suzumura H, Yagyu K, Shiraishi H, Nakajima M, Fueki N, Habata Y, Ueda Y, Komatsu Y, Yan K, Shimoda K, Shitara Y, Mizuno S, Ichinomiya K, Sameshima K, Tsuyusaki Y, Kurosawa K, Sakai Y, Haginoya K, Kobayashi Y, Yoshizawa C, Hisano M, Nakashima M, Saito H, Takeda S, Matsumoto N. Molecular genetic analysis of 30 families with Joubert syndrome. *Clin Genet* 2016 ; 90 : 526–535.
 9. Iijima T, Hoshino J, Mise K, Sumida K, Suwabe T, Hayami N, Ueno T, Takaichi K, Fujii T, Ohashi K, Morisada N, Iijima K, Ubara Y. Daughter and mother with orofaciocigital syndrome type 1 and glomerulocystic kidney disease. *Hum Pathol* 2016 ; 55 : 24–29.
 10. Inaguma Y, Kaito H, Morisada N, Iijima K, Tanaka R. Renal-hepatic-pancreatic dysplasia-1 diagnosed on comprehensive gene analysis. *Pediatr Int* 2019 ; 61 : 210–212.
 11. Fauser S, Munz M, Besch D. Further support for digenic inheritance in Bardet-Biedl syndrome. *J Med Genet* 2003 ; 40 : e104.
 12. Sun L, Tong H, Wang H, Yue Z, Liu T, Lin H, Li J, Wang C. High mutation rate of NPHP3 in 18 Chinese infantile nephropathosis patients. *Nephrology (Carlton)* 2016 ; 21 : 209–216.
 13. 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部ホームページ <http://www.shinshu-u.ac.jp/hp/bumon/gene/genetopia/basic/basic2.htm>(2019年6月15日アクセス)