

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

進行性腎障害に関する調査研究

(H20-難治-一般-033)

平成 20-22 年度 総合研究報告書

研究代表者 松尾 清一

平成 23 (2011) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
分担研究報告書

家族性 IgA 腎症の疾患感受性遺伝子の同定と診療への応用
遺伝性腎疾患の遺伝子解析分科会

分担研究者

成田 一衛 新潟大学医歯学系 教授
湯澤 由紀夫 藤田保健衛生大学 教授

研究要旨

本研究は、家族性 IgA 腎症のゲノム DNA 等の生体試料を収集し、それらを解析することにより、発症機序を解明することを目的とする。腎生検で確定診断された IgA 腎症患者が複数存在する、家族性 IgA 腎症が強く疑われる 27 家系（罹患者 58、非罹患者 49 名）の生体試料を収集した。これらの家系から、腎生検で IgA 腎症と診断された症例が複数存在する 10 家系（罹患者 24、非罹患者 23 名、不明 15 名）を対象として、ゲノム DNA を用いて、Affymetrix SNP array 6.0 によりゲノムワイドに SNP をタイピングし、全ゲノム連鎖解析を行った。SNP タイピングデータと家系データから SNPHitLink を用いて解析ファイルを作成し、UNIX プログラム (mlink および allegro) で連鎖解析を実行した。パラメトリック解析では、家族性 IgA 腎症の遺伝様式を常染色体優性遺伝と設定し、疾患遺伝子頻度 0.001、浸透率 85%とし、Allegro による多点解析により、1p36 で HLOD 1.84 を示した。ノンパラメトリック解析では、NPL 3.0 以上の領域として、1p36、6q16、9q33、10q25、12q22、18p11.2、20p12、20q12 が同定された。ハプロタイプ解析では、1p36 において各家系の罹患者で共有するハプロタイプが観察された。今後、これらの領域をターゲットとしたリシークエンス解析を集中的に行う予定である。

A. 研究目的

本研究の目的は家族性 IgA 腎症の疾患感受性遺伝子を同定し、発症機序を解明することである。私共の腎生検で確定診断した IgA 腎症患者のデータベースで、一見孤発例と思われる症例でも、約 10%に尿異常や腎不全の家族歴が観察された。また IgA 腎症による腎不全で肉親をドナーとする腎移植を行うと、移植直前のドナー腎系球体に 2～3割ほどの頻度で IgA の糸球体沈着が観察される。

家族性 IgA 腎症は、孤発例に比較して、腎機能の予後が不良である。様々な腎疾患の終末像である腎不全への進行は、共通の非免疫学的機序があると考えられている。したがって、家族性 IgA 腎症の疾患感受性遺伝子は、IgA 腎症全体、さらには糸球体疾患に共通の進行因子である可能性が高い。

B. 研究方法

本研究では十分な数の IgA 腎症家系と症例数を単独の施設で収集し、ゲノムワイドな連鎖解析を行い、責任遺伝子とその変異を同定する。遺伝子型の決定は Affymetrix GeneChip Ver 6.0 で行い、SNPHitLink で解析ファイルを作成し、mlink および allegro で連鎖解析（パラメトリック、およびノンパラメトリック解析）を行った。

C. 研究結果

パラメトリック解析では常染色体優性遺伝、浸透度 0.85、疾患遺伝子頻度 0.001 とした。allegro による多点解析により、1p36 で HLOD 1.84 と最も高い値を示した。ノンパラメトリック解析では、1p36、6q16、9q33、10q25、12q22、18p11.2、20p12、20q12 において NPL 3.0 以上となり、特に 1p36 で NPL 3.88、10q25 で NPL

4. 26、18p11. 2 で NPL
 4. 29 を示し、IgA 腎症発症との連鎖が示唆された。ハプロタイプ解析では、1p36 において、罹患者で共有するハプロタイプが観察され、さらにいくつかの家系においてはジェノタイプが一致する領域も認められた。

D. 考察

IgA 腎症には明らかに家族集積性が認められ、2000 年から欧米のグループを中心にゲノムワイド連鎖解析が行われてきた。現在までに、2q36、4q26-31、6q22-23 (IGAN1)、17q12-22 に家族性 IgA 腎症の責任遺伝子座が報告されているが、原因遺伝子の同定までに至っていない。今回、私たちは腎生検で IgA 腎症と診断された症例が 2 名以上存在する、比較的規模が大きい家系を対象とした。過去の報告で家族性 IgA 腎症には遺伝的異質性が存在することが

指摘されたが、今回のゲノムワイド連鎖解析の結果からも同様に複数の疾患感受性遺伝子が存在することが示唆された。近年、次世代シーケンサーなどの技術革新はめざましい。連鎖解析で明らかとなった疾患感受性遺伝子座を中心として、ゲノムワイドのリシーケンス解析を今後、推進していく予定である。

E. 結論

家族性 IgA 腎症のゲノムワイド連鎖解析を行い、少なくとも 3ヶ所の疾患関連遺伝子座をみとめた。

G. 研究発表

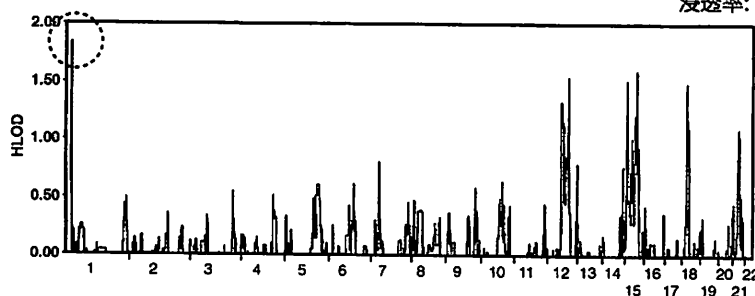
- (1) 第 53 回日本腎臓学会学術総会：家族性 IgA 腎症の遺伝解析
 - (2) 論文発表 なし
- H. 知的財産の出願・登録状況 なし

家族性IgA腎症

罹患者 24名
 非罹患者 23名
 不明 15名

パラメトリック連鎖解析

常染色体優性遺伝
 疾患遺伝子頻度: 0.001
 浸透率: 0.85



ノンパラメトリック連鎖解析 exp robdom 0.5

