

★ 芥村 先生
JSN GL 改訂委員会 会長

平成 23 年度

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業・腎疾患対策研究事業

「進行性腎障害に関する調査研究」

「戦略研究（腎疾患重症化予防のための戦略研究）」

「CKD の早期発見、予防、治療標準化、
進展阻止に関する調査研究」

「糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法
確立のための評価法の開発

研究成果発表会議

平成 24 年 1 月 29 日（日曜日）

於 東京コンファレンスセンター・品川

平成23 年度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」

生体試料活用分科会

【研究課題名】 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

【研究分担者・研究協力者】

分担研究者 成田 一衛 新潟大学医歯学系・研究課題の総括
研究協力者 後藤 眞 新潟大学医歯学系・遺伝子解析
金子 佳賢 新潟大学医歯学系・検体収集
塚口 裕康 関西医科大学・検体収集
細道 一善 国立遺伝学研究所人類遺伝研究部門・遺伝子解析
井ノ上逸朗 国立遺伝学研究所人類遺伝研究部門・遺伝子解析

【背景・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、それを通して本症の発症機序をより詳細に理解することである。腎生検で確定診断したIgA腎症患者において、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、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糸球体に2～3割ほどの頻度でIgAの糸球体沈着が観察される。

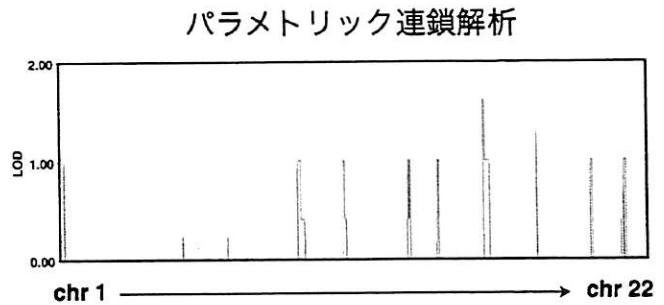
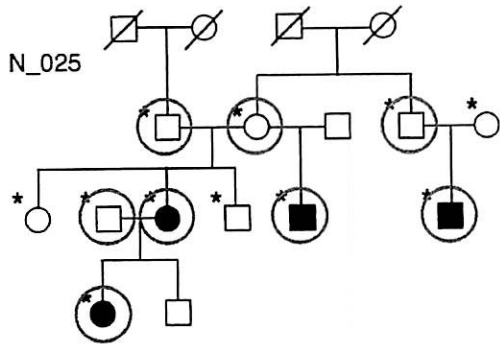
家族性IgA腎症の原因を明らかにするために、多数の家系を対象とした連鎖解析が行われてきたが、現在までに責任遺伝子は同定されていない。近年、次世代シーケンサによる大量の遺伝子配列情報から遺伝性疾患を中心とした疾患遺伝子の解明が進んでいる。今回、家族性IgA腎症にもこの解析方法を試みた。

【方法】 腎生検でIgA腎症と確定診断された症例が4名存在する1家系（11名の末梢血からDNAを抽出）を対象とした。Affymetrix Human Genome-Wide SNP Array 6.0によりSNPタイピングを行い、全ゲノム領域の連鎖解析を行った。エクソーム解析はIgA腎症4名を含む8名を対象とした。SureSelectによりゲノムから全エクソン領域を濃縮し、次世代シーケンサGenome Analyzer GAIIX (illumina)を用いて全エクソン領域の塩基配列を決定した。得られた配列情報からフィルタリング（観察されたアレル頻度が0.4～0.6、dbSNP132に含まれない、1000genomesでの頻度が1%以下、アミノ酸が非同義置換となる）を行い、IgA腎症の発症に関連するvariantを選別した。

【結果】 全ゲノム連鎖解析では、パラメトリック解析でLODスコア >1.0 を示す9領域が検出された。全エクソンの配列情報からフィルタリングを行い、49個のvariantが選別された。さらに連鎖解析での高LOD領域や、疾患遺伝子検索プログラム (VAAST) を用いて候補遺伝子を絞り込んだ。得られた候補遺伝子について、他の家系の症例においても変異が存在するか検討を進めている。

【考察】 家族性IgA腎症を対象とした連鎖解析からいくつかの候補遺伝子座（2q36、4q26-31、6q22-23、17q12-22）が報告されているが、責任遺伝子は未だ同定されていない。家族性IgA腎症には遺伝的異質性が指摘されており、複数の疾患感受性遺伝子が存在することが示唆されている。

エクソーム解析では全遺伝子エクソン配列から疾患遺伝子の特定を試みるが、絞り込みの過程が重要である。家族性IgA腎症においても疾患遺伝子が同定され、IgA腎症の疾患パスウェイが解明されることが期待される。



候補となる variant の絞り込み

	number of variants
status	4 affected, 2 carrier
Exonic/splicing Heterozygous (freq: 0.4 - 0.6)	4,682
Remove variants located in segmental duplicate region	4,010
Nonsynonymous/splicing/stop	1746
Unrecorded in dbSNP 132	58
1000 genomes < 1%	52
Nonsynonymous	49

連鎖解析の候補領域内のvariant

chr	ref	obs	1000 genomes	SIFT	PolyPhen2
6	A	G		1	0.001
6	T	C		0.14	0.877
6	A	A	0.002	0.25	0.344
7	C	T		0	0.989
7	C	T			
10	C	T		0.03	0.303
12	A	T	0.002	0.05	0.98
18	C	G			0.064
20	G	A		0.19	0.001

全ゲノム解析に用

↓ 絞り込み

テラバ이트の進歩

最新のテラバイト-E. 臨床応用の分野に活用

何らかの疾患 - 診断に活用