

平成 24 年度

**厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業
(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」

**厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業
(腎疾患対策研究事業)**

**「糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と
重症化防止にむけた調査・研究」**

研究成果発表会議

平成 25 年 1 月 27 日 (日曜日)

於 一橋記念講堂 (学術総合センター)

平成24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業
(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 腎・膠原病内科
研究協力者 後藤 眞 新潟大学医歯学系・遺伝子解析研究協力者
金子 佳賢 新潟大学医歯学系・検体収集研究協力者
塚口 裕康 関西医科大学・検体収集研究協力者
細道 一善 国立遺伝学研究所人類遺伝研究部門・遺伝子解析研究協力者
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。家族性IgA腎症の原因を明らかにするために、現在までに多数の家系を対象とした連鎖解析が行われてきたが、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疾患遺伝子の解明が進んでいる。家族性IgA腎症に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。Genome-Wide SNP Array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。次世代シーケンサHiSeq 2000 (illumina) を用いて全エクソン領域の塩基配列を決定し、得られた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、全エクソンの配列情報からフィルタリングを行い、IgA腎症患者にのみ共通して認められた8個のvariantを選別された。この中で家系内co-segregationが認められるvariantはPLUNCとEEA1に存在し、さらにEEA1 p.F161Yは連鎖解析でLODスコアが最も高い領域内に認められた。疾患遺伝子検索プログラム (VAASST) ではEEA1 p.F161Yのスコアは上位に位置し、周辺のゲノム配列はヒトを含めた多くの種で保存されており、p.F161YはEEA1蛋白質の機能を変化させることが推測された。

【考察】

家族性IgA腎症の連鎖解析から候補遺伝子座 (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。家族性IgA腎症のエクソーム解析により、効果サイズの大きいvariantが検出され、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。