

先天性重症型多発性嚢胞腎における原因遺伝子の解析  
長谷川りか、木全貴久、塚口裕康、金子一成、塩島一朗  
循環器・腎・内分泌代謝内科学専攻第3学年

【背景】

多発性嚢胞腎は、尿細管上皮の非腫瘍性の増殖により嚢胞形成を来す、比較的頻度の高い（5000-10000人に1人）遺伝性疾患である。優性遺伝型ADPKDは、一般に30歳以降に嚢胞が顕性化する成人期発症で、50-60歳で末期腎不全となる。責任遺伝子は、*PKD1*(90%)と*PKD2*(10%)の2つが知られている。これに対し劣性遺伝型ARPKDは、生下時から重症で、嚢胞形成を示し、*PKHD1*が原因となる。成人型と考えられるADPKDの1-2%が早期発症・重症型の臨床像を呈することが知られているが、原因は不明である。

【対象と方法】

当院で加療中の先天性・重症型多発性嚢胞腎患者（22か月男児、図A IV-3）を対象とした。患児（図B）は胎児期超音波診断で多発性嚢胞腎を指摘され、出生後腎不全と呼吸不全を併発し、24ヶ月で死亡した。母方に成人発症・優性遺伝ADPKDと思われる優性の家族歴があるが、父親は異常を認めていない。兄（IV-2）も先天性腎嚢胞を呈し、出生直後に死亡している。採血と検査は、倫理委員会承認の方法（関医倫第ヒ0805）に準拠し実施した。

- ① 病理組織学的検査 剖検時、手術時の標本を使用した。
- ② シーケンス解析 患児ゲノムDNAを用いて*PKD1* (exon2-46)、*PKD2*(exon1-15)領域をPCR直接シーケンス法で変異解析した。
- ③ Segregationの確認 家系構成員の点変異の存在を、シーケンス法とRFLP法の2つの方法で確認した。変異を含むPCR断片を制限酵素(*Dde I*)で切断後にアガロース電気泳動し、切断点の変化を正常例と比較した。
- ④ MLPA法 *PKD1*、*PKD2*変異の中の1-5%が欠失変異と言われており、MLPA法でコピー数異常の可能性を検討した。全エクソン領域をカバーする蛍光標識プローブを作成してmultiplex PCRを行い、CapillaryシーケンサABI 3100で増幅断片の長さを調べた。

## 【結果】

① 病理学的検査 尿細管全域（近位～集合管）から嚢胞形成が起こっており、組織病変はARPKDよりむしろADPKDに合致すると考えた。

② 変異解析, segregation解析 PCR-直接シーケンス法で、母親、患児において*PKD1* exon27に3183番目のアミノ酸Argが停止コドンに置換するヘテロ接合性ナンセンス変異を認めた。患児にはもう1つ、父由来のヘテロ接合性ミスセンス変異(*PKD1* exon15において1292番目のアミノ酸PheがLeuに置換)があり、複合ヘテロ接合体と考えられた。RFLP法でF1292Lは父親と患児に、R3183Xは母親と患児に存在することを確認できた。F1292Lは健常日本人260人(京都大学疾患ゲノム疫学、松田文彦教授)には検出されなかった。また*PKD2*にも点変異やコピー数異常は認めなかった。

③ MLPA法 *PKD1*、*PKD2*のコピー数異常(欠失、重複)は認められなかった。

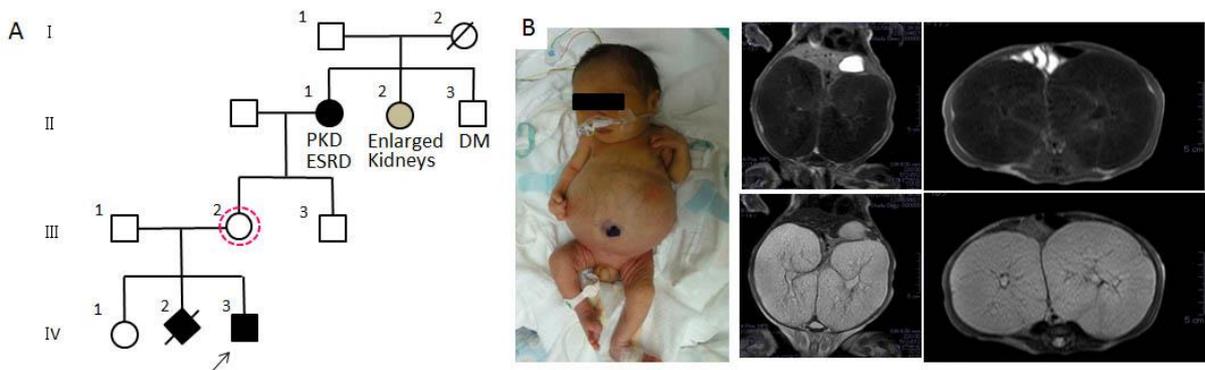


図 A 家系図、B 腹部視診、画像所見

## 【考察】

1 患児は*PKD1* 遺伝子の複合ヘテロ接合体、すなわち母方家系に由来するナンセンス変異(R3183X)に加えて、父方由来の軽症ミスセンス変異(F1292L)が患児に遺伝することで、重症化因子として作用している可能性が考えられた。

2. 保因者の親(本患児ではF1292Lを有する父親)を移植ドナーとすると、ドナー、レピシエント双方の腎予後は不良であり、両親を含めた遺伝検査が重要である。

## 【今後の課題】

*PKD1, 2* 以外に嚢胞形成を来す遺伝子の変異(例えば *ARPKD1*, *HNF1B*, *REN*, *UMOD*, *MUC1* など)が増悪因子となる、いわゆる digenic model の可能性も否定できないため現在、エキソーム解析を実施して検討中である。