

Press Release

研究成果



2022 年 10 月 20 日

分野：生命科学・医学系

キーワード：遺伝性腎疾患、巣状糸球体硬化症、肺気腫、基底膜、ラミニン $\alpha 5$ 鎖

症例が見つからなかった遺伝性腎疾患と そのバイオマーカーを発見 —腎臓内科学とマトリックスバイオロジーの missing piece が大阪から—

【研究成果のポイント】

- ◆ 基礎研究で重要性が指摘されながら、長らく症例が見つからなかったラミニン $\alpha 5$ 鎖遺伝子ヘテロ変異を有する家族性巣状分節性糸球体硬化症を発見した。
- ◆ 若年発症の蛋白尿、緩徐な腎機能低下、肺気腫性病変という新しい疾患の病態が明らかとなった。
- ◆ 本疾患の遺伝子改変モデルマウスを作成し、詳しく疾患メカニズムを解析する過程で、病変組織にビンキュリン蛋白の発現が増強することを見出し、ビンキュリンが疾患のバイオマーカーとして診断に役立つ可能性がある。

❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科の貝森淳哉 寄附講座准教授(腎疾患臓器連関制御学)、猪阪善隆 教授(腎臓内科学)、東京薬科大学薬学部の吉川大和 准教授(病態生化学)らの研究グループは、共同でラミニン $\alpha 5$ 鎖^{*1}遺伝子ヘテロ変異^{*2}を有する家族性巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)^{*3}の症例を世界で初めて発見しました。これまで細胞を支える基底膜の構成蛋白であるラミニン $\alpha 5$ 鎖は、腎臓の糸球体にとって重要な役割をしていると考えられていましたが、ラミニン $\alpha 5$ 鎖を原因とする腎疾患がどのようなものかについては十分に解明されていませんでした。この新しい疾患では、若年発症の持続性蛋白尿、緩徐な腎機能低下、胸痛を伴う肺気腫病変を発症することが明らかとなりました。また、病変部位にビンキュリン^{*4}という蛋白が増加することが認められ、ビンキュリンをバイオマーカーとして用いることで、この疾患を簡便に診断できる可能性があることを示しました。

今回、研究グループは、実際に診察した家族性 FSGS の患者さんの協力を得て、ゲノム DNA を解析することによりラミニン $\alpha 5$ 鎖遺伝子の新しい遺伝子変異を発見し、同じ遺伝子変異をもつマウスを作成して解析することで、この病態を解明しました。これにより、腎糸球体疾患の診断がより進歩し、腎疾患の更なる病態解明、治療法の確立が期待されます。

本研究成果は、米国科学誌「JCI Insight」に、9 月 29 日(木)(日本時間)に公開されました。

Press Release

❖ 研究の背景

腎臓が働かなくなる、人工透析が必要な患者さんの数は、年々増加の一途をたどり、国民の医療費を圧迫しています。しかしながら、透析につながる腎疾患の病態に関しては良くわかっていないことも多く、診断が出来ない例も多くあります。腎臓は、糸球体と呼ばれるフィルターを用いて、血液をろ過して尿を作ります。糸球体の重要な構成要素のひとつが、糸球体基底膜です。糸球体基底膜は、糸球体というフィルターの物理的な構成要素としてだけでなく、隣接する細胞の足場の働きもしています。特に、ラミニン $\alpha 5$ 鎖は細胞に足場を与える重要な役割を担っており(図1)、マウスを用いた基礎研究により糸球体の働きに必要な分子であることが証明されてきました。しかしながら、これまで実際にラミニン $\alpha 5$ 鎖が原因となる遺伝性疾患の例は数少なく、発生に異常がある小児のホモ変異症例(対立遺伝子の両方に変異がある場合)に限られていました。成人では、FSGS を伴う腎症に、ラミニン $\alpha 5$ 鎖遺伝子のヘテロ変異(対立遺伝子の一方に変異がある場合)を発見したという報告がありました。しかしながら、最近の研究により、報告されたラミニン $\alpha 5$ 鎖遺伝子のヘテロ変異が腎疾患を引き起こさないのではないかとも言われています。このため、ラミニン $\alpha 5$ 鎖遺伝子のヘテロ変異を原因とする遺伝性腎疾患が人間の病気として存在するのかという問題が、解かれぬ謎として残っていました。

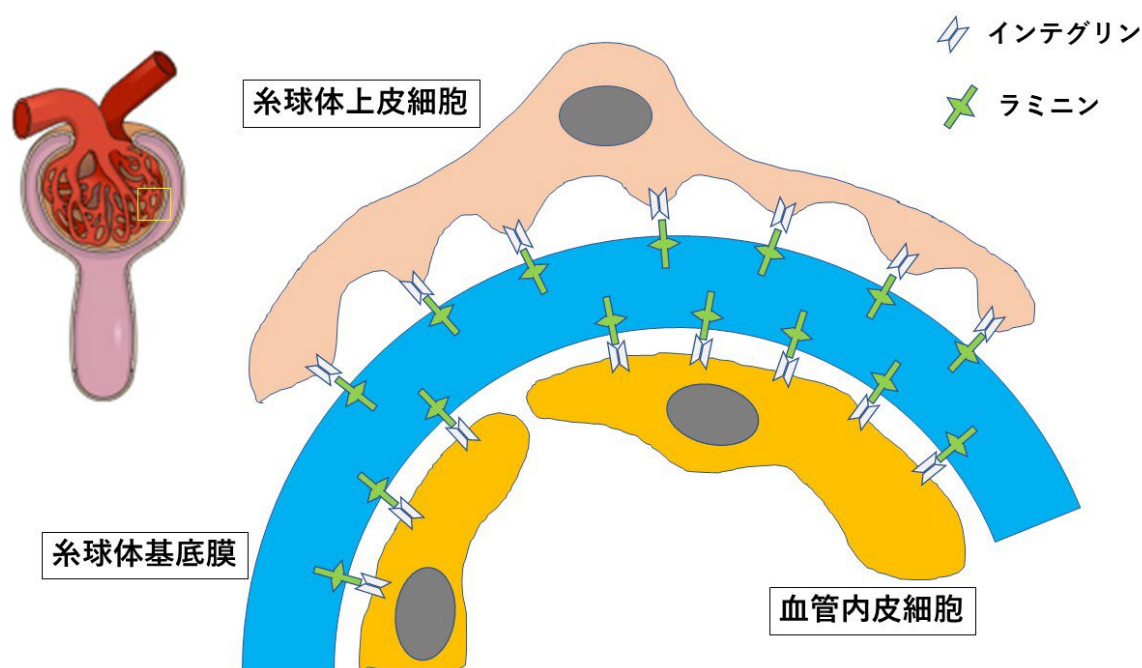


図1

糸球体の構造（糸球体基底膜上にインテグリンーラミニンの結合により、細胞が固定されている）

Press Release

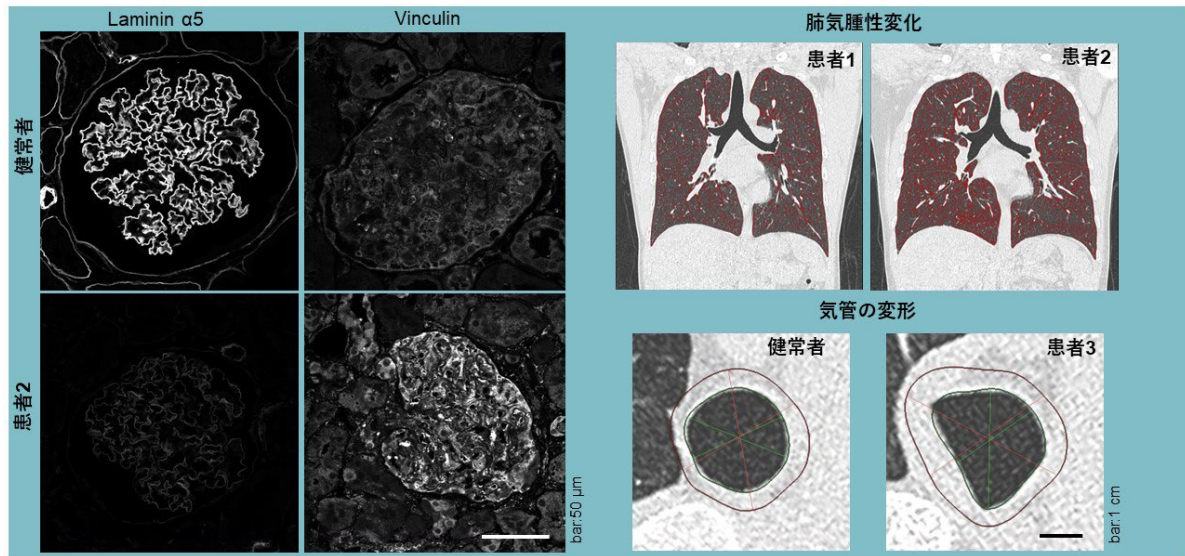


図2

本疾患の病態の特徴（ラミニン $\alpha 5$ 鎖の分泌減少、ビンキュリンの増加、肺気腫性変化及び気管変形）

❖ 研究の内容

今回、研究グループは、実際に診察を行った、FSGS を伴う家族性腎疾患の患者さんに協力を頂き、家族 3 名のゲノム遺伝子を用いて、全エクソームシーケンス解析※5 を行い、ラミニン $\alpha 5$ 鎖遺伝子の新規ヘテロ変異 p.V3687M を発見しました。この遺伝子変異が本当にこの疾患を引き起こすかを証明するため、同じ遺伝子変異をもつ、遺伝子改変マウスを作成し、病態を解析したところ、生後 72 週目で尿蛋白陽性、FSGS 病変、肺気腫の変化及び気管支の変形を認め(図2)、マウスでも同じ遺伝子変異がヒトと同様の疾患を引き起こすことを示しました。また、この遺伝子改変マウスの病態を詳しく解析した結果、変異をもつラミニン $\alpha 5$ 鎖蛋白の基底膜への分泌が減少し(図2)、細胞の接着の低下が、本疾患の原因になっていると示唆されました。また、細胞接着と関係するビンキュリン蛋白の病変での増加が認められ、この蛋白の増加が本疾患のバイオマーカーとして診断に応用できる可能性が示唆されました。

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究成果により、ラミニン $\alpha 5$ 鎖遺伝子のヘテロ変異を原因とするヒトの腎疾患が存在したこと、FSGS の疾患メカニズムに細胞接着の異常が関与すること、ビンキュリン蛋白が本疾患のバイオマーカーとして診断に応用できる可能性が示唆され、新たな家族性腎疾患の診断及び治療法の開発が期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2022 年 9 月 29 日(木)(日本時間)に米国科学誌「JCI Insight」(オンライン)に掲載されました。

タイトル: “A heterozygous *LAMA5* variant may contribute to slowly progressive, vinculin-enhanced familial FSGS and pulmonary defects”

著者名: 貝森淳哉^{1,2*}, 吉川大和^{3*}, 元岡大輔⁴, 難波倫子², 多久和綾子⁵, 岡崎敦子⁶, 小林香織⁷, 谷川亜里紗⁸, 小谷祐子⁸, 卯野善弘⁸, 吉見一人⁹, 服部洸輝², 朝比奈悠太², 梶本幸男², 土井洋平², 岡 樹史²,

Press Release

坂口悠介^{1,2}, 真下知二⁹, 関口清俊¹⁰, 中谷明弘¹¹, 野水基義³, 猪阪善隆²(*責任著者)

所属:

1. 大阪大学 大学院医学系研究科 腎疾患臓器連関制御学
2. 大阪大学 大学院医学系研究科 腎臓内科学
3. 東京薬科大学 薬学部 病態生化学
4. 大阪大学微生物病研究所 遺伝情報実験センター
5. 大阪大学免疫学フロンティア研究センター
6. 順天堂大学 大学院医学系研究科 難治性疾患診断・治療学
7. 大阪大学 大学院医学系研究科 ゲノム情報学
8. 大阪大学医学部附属動物実験施設
9. 東京大学 医科学研究所 実験動物研究施設 先進動物ゲノム研究分野
10. 大阪大学蛋白質研究所 マトリクソーム科学研究部門
11. 東京大学 大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻

DOI:<https://doi.org/10.1172/jci.insight.158378>

本研究は、『超高速 DNA シーケンサーを用いた疾患原因ゲノム領域の同定と情報解析法の確立、および参照配列データの作成に関する研究』研究の一環として行われ、大阪大学 大学院医学系研究科 医の倫理と公共政策学 加藤和人教授の協力を得て行われました。

【研究者のコメント】

<貝森淳哉 寄附講座准教授のコメント>

長らく謎の病気であった、ラミニン $\alpha 5$ 鎖遺伝子のヘテロ変異を原因とする FSGS 症例が実際に存在し、それが大阪で見つかったことに驚きました。この家系家族から多くの協力が得られたこと、遺伝子解析を大阪大学微生物病研究所及び大阪大学大学院医学系研究科ゲノム情報学、遺伝子改変マウス作成を大阪大学医学部動物実験施設で行って頂きましたことを心より感謝いたします。

用語説明

※1 ラミニン $\alpha 5$ 鎖

細胞外の基質(マトリックス)の主な構成蛋白のラミニンは、異なる種類の 3 種類の α 鎖、 β 鎖、 γ 鎖蛋白からなり、ラミニン $\alpha 5$ 鎖は、 α 鎖のうちのひとつ。

※2 ヘテロ遺伝子変異

対立遺伝子の片方に変異がある場合に、ヘテロ遺伝子変異と呼ばれる。

※3 家族性巣状分節性糸球体硬化症

巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)は、尿に蛋白が漏れる組織病変の名前で、それが遺伝する疾患が、家族性巣状分節性糸球体硬化症。

※4 ビンキュリン

細胞が基質に接着する部位に発現する、力(ちから)のセンサーの役割を担っている分子。

※5 全エクソームシーケンス解析

次世代シーケンサーを用いて、ゲノム DNA 上に存在する遺伝子の exon を網羅的に解析する手法。

Press Release

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

貝森淳哉(かいもり じゅんや)

大阪大学 大学院医学系研究科 腎疾患臓器連関制御学 寄附講座准教授

TEL: 06-6879-3747 FAX: 06-6879-3746

E-mail: kaimori@kid.med.osaka-u.ac.jp

吉川 大和(きっかわ やまと)

東京薬科大学 薬学部 病態生化学教室 准教授

TEL: 042-676-5670 FAX: 042- 676-5679

E-mail: kikkawa@toyaku.ac.jp

<報道に関すること>

大阪大学大学院医学系研究科 広報室

TEL: 06-6879-3387 FAX: 06-6879-3399

Email: medpr@office.med.osaka-u.ac.jp

東京薬科大学 総務部 広報課

TEL: 042-676-6711 FAX: 042-674-1633

E-mail: kouhouka@toyaku.ac.jp