

[PRESS RELEASE]

2011年3月22日

国立大学法人東京大学

ネフローゼ症候群の新規リスク遺伝子の発見

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科／血液浄化療法部 准教授 野入英世らのグループは東京大学医科学研究所、独立行政法人理化学研究所、福島県立医科大学との共同研究において、ネフローゼ症候群に共通する疾患関連遺伝子を発見しました。研究グループはさらに詳しい機能解析を行い、この遺伝子が、血液の不要な成分のみを尿として排出する腎臓のフィルター構造の維持に関与していることを明らかにしました。この遺伝子が高発現だと有害な刺激にさらされた場合、フィルター構造が破綻しやすくなり、ネフローゼ症候群の主な症状である蛋白尿（体に必要な蛋白が尿に漏れ出てしまう）を発症するリスクを上昇させますが、遺伝子の発現を阻害すると有害な刺激によるフィルター構造の脆弱性は消失し蛋白尿の発症が予防されました。また、蛋白尿発症後であっても、遺伝子の発現を阻害する物質を投与すると蛋白尿が減少しました。

糖尿病を原疾患とする場合を含めた成人発症ネフローゼ症候群において、これまでに蛋白尿発症の病態に共通するメカニズムは解明されていません。今回の研究成果が、ネフローゼ症候群に対する新たな治療法や予防法、診断法の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、米国の科学雑誌『Nature Genetics』に掲載されるに先立ち、オンライン版（米国東部標準時間3月27日午後1時付：日本時間3月28日午前2時）に掲載されます。

【研究の背景】

ネフローゼ症候群とは、腎臓の糸球体の異常により、尿中に大量の蛋白質が漏れ出てしまう高度の蛋白尿と、それが原因で血中の蛋白質が異常に低い状態となる低蛋白血症をきたす腎疾患の総称です。ネフローゼ症候群には、原疾患が特になく原発性から糖尿病などを原疾患とする二次性のものがあり、様々な全身疾患にともなって発症します。これまでに家族性ネフローゼ症候群の発症に関連する複数の遺伝子や一遺伝子多型(SNP)（用語解説1）が主に発見されてきましたが、いわゆるネフローゼ症候群全体に共通する病態のメカニ

ズムは解明されていませんでした。そのため、多くのネフローゼ症候群に対しては、免疫を全体的に抑制する副作用の強い副腎皮質ホルモンや免疫抑制薬の使用しか治療戦略がなく、それらの薬で改善できない糖尿病性腎症などには、いまだに根本的な治療方法がありません。

【研究の内容】

日本人における成人発症ネフローゼ症候群の関連遺伝子を見いだすため、文部科学省リーディングプロジェクト「オーダーメイド医療実現化プロジェクト（用語解説 2）」で収集した合計 857 名のネフローゼ群と 6,465 名の対照群（ネフローゼ症候群ではない集団）について、ゲノムワイド SNP 関連解析（用語解説 3）を行いました。その結果、*GPC5*（用語解説 4）遺伝子内の SNP がネフローゼ症候群と関連がある事を突き止めました。この SNP がリスク型の遺伝子をもつ人は、もたない人に比べて *GPC5* 遺伝子の発現レベルが高く、この遺伝子が発症促進遺伝子である事がわかりました。

研究グループは詳しい機能解析を行い、*GPC5* 遺伝子は腎臓の糸球体上皮細胞（用語解説 5）で発現し、本来血液の不要な成分のみを尿として排出している腎臓のフィルター構造の脆弱性に関与していることを明らかにしました。この構造が保てなくなると、体に必要な蛋白が尿に漏れ出て蛋白尿を発症しますが、動物実験で *GPC5* 遺伝子の発現を低下させると蛋白尿が出にくくなることをつきとめました。さらに、蛋白尿が発症した後でも、*GPC5* 遺伝子の発現を阻害する物質を全身に投与すると蛋白尿が減少しました。今回用いた遺伝子機能経路を阻害する薬剤はすでに他の領域で臨床応用されつつあります。

糖尿病を原疾患とする場合を含めた成人発症ネフローゼ症候群において、これまでに蛋白尿発症の病態に共通するメカニズムは解明されていません。本研究の成果によって、ネフローゼ症候群に対する新たな治療法や予防法、診断法の開発につながる事が期待されます。

【用語解説】

1) 一塩基多型（Single Nucleotide Polymorphism : SNP）

ゲノムはたくさんの塩基対が連なってできています。同じ生物種の塩基配列（塩基の並び順）は同じ部分もありますが、個々によってそれぞれ異なる部分があります。この塩基配列の違いのうち、同じ生物種の集団の中で 1%以上の頻度で発生しているものを多型といいます。遺伝子多型はその塩基配列の違いによって、体内で作られる蛋白質の質や量に違いをもたらします。そのため、個人差として、体質や疾患へのかかりやすさ、薬剤への反応などの違いが生まれます。中でも特に、特定の遺伝子のうちの一つの塩基だけが異なっているものを一塩基多型（SNP）といいます。

2) オーダーメイド医療実現化プロジェクト

文部科学省リーディングプロジェクトのひとつで 2003 年に開始されました。東京大学医科学研究所に設置されているバイオバンクジャパンに収集された DNA や血清資料、臨床情報を解析し、遺伝子の個人差 (SNP) を利用して、遺伝子と病気との関係を調べ、病気の原因の解明、新しい薬や治療法の開発を行うためのプロジェクトです。本プロジェクトでは、個々人の体質に最適な治療法や薬を選択できるような「オーダーメイド医療」の実現を目指しており、第 1 期事業では、疾患ごとに関連する遺伝子の研究が進められました。今回の発見は、第 1 期の課題のひとつとして平成 18 年より開始された研究の成果です。

(オーダーメイド医療実現化プロジェクトホームページ <http://biobank.jp.org/>)

3) ゲノムワイド SNP 関連解析

疾患に関連する遺伝子を見つける方法のひとつで、ある疾患の患者集団とその疾患にかかっていない集団の間で、一塩基多型 (SNP) の発生頻度に差があるかどうかを調べます。50~100 万箇所の標識 SNP を用い、ゲノム全体から疾患と関連する領域や遺伝子を見つけ出します。

4) GPC5

ヘパラン硫酸プロテオグリカンの一種。

細胞表面上に存在し、線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor ; FGF) を始めとする増殖因子と選択的に結合することにより、多様な生物機能が発揮される場を提供していると考えられています。他にも多様な分子群を結集し、種々のシグナル伝達や組織構築に寄与していると考えられています。

5) 糸球体上皮細胞

腎臓には、血液から尿をろ過する機能をもつ糸球体という構造が約 200 万個存在します。糸球体の中で、糸球体上皮細胞は血管をくまなく覆い、血球・蛋白などの重要な成分は逃さずに、血液の不要な成分のみをろ過するフィルター構造を形成しています。ネフローゼ症候群はこのフィルター構造が破綻することで、血液から大量の蛋白が尿へ漏れ出てくる病態であると考えられています。

【発表雑誌】

雑誌名 : *Nature Genetics*

論文名 : Common variation in GPC5 is associated with acquired nephrotic syndrome

掲載日時 : オンライン版にて、米国東部標準時間 3 月 27 日午後 1 時 (日本時間 3 月 28 日午前 2 時) に掲載

【注意事項】

報道の解禁時間は **日本時間 3 月 28 日午前 2 時** です。

新聞掲載は **28 日朝刊**以降解禁となりますのでご注意ください。

【参照 URL】

Nature Genetics ホームページ (<http://www.nature.com/ng/index.html>)

《本件に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 血液浄化療法部

准教授 野入 英世 (のいり えいせい)

電話 : 03-3815-5411 (内線 : 33018, 30693 [接続まで少しお待ち頂くことがあります])

FAX : 03-5800-8806

E-mail : noiri-tky@umin.ac.jp

《取材に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当 : 小岩井、渡部

電話 : 03-5800-9188 (直通)

E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp
