

## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博乙第 32 号 氏名 奥村 利矢  
論文審査担当者 主査 田嶋 敦  
副査 溝上 敦  
谷内江 昭宏

## 学位請求論文

題 名 Association of PAX2 and Other Gene Mutations with the Clinical Manifestations of Renal Coloboma Syndrome

掲載雑誌名 PLOS one 第 10 巻第 11 号  
平成 27 年 11 月掲載

腎コロボーマ症候群は、腎低形成または形成異常と視神経コロボーマを特徴とする希少な症候群である。本症候群の腎形態異常もしくは機能異常、視神経コロボーマの程度は患者間で多様性がある。本症候群の診断は腎の形態学的検査および腎機能、眼科所見などに基づくが、臨床表現型が多様であることが診断を困難にしている。また、本症候群と *PAX2* 変異の関連が示唆されているが、その変異は約半数の症例でしかみられない。そこで本研究では、腎コロボーマ症候群の新規遺伝子変異の検索と臨床所見との関連を検討した。眼底所見および腎形態、腎機能から臨床的に 26 例を本症候群と診断した。全例で *PAX2* および腎の発生に関与する 25 遺伝子につき次世代シーケンサーを用いて遺伝子変異を検索した。検出された変異は、サンガー法を用いて変異の有無を確認した。臨床所見では、推算 GFR、蛋白尿、腎病理組織像、視神経コロボーマの程度を評価し、遺伝子異常との関連を検討した。次世代シーケンサーにより、17 遺伝子に 46 個の 1 塩基変異、1 遺伝子に 2 個の挿入、3 遺伝子に 7 個の欠失を認めた。これらの変異をサンガー法で確認した結果、26 例中 11 例に 6 種類の *PAX2* 変異を認めた。そのうち 4 種類は新規の遺伝子変異であった。また、*PAX2* 遺伝子以外にも、4 遺伝子 (*KIF26B*, *CHD7*, *SALL4*, *SIX4*) の変異を確認した。そのうち *KIF26B* 変異はこれまでヒトでは報告がなく、我々の報告が世界初であった。臨床所見との関連では、*PAX2* 変異を伴う症例で腎機能、蛋白尿及び視神経コロボーマはいずれも悪化した。病理学的には、*PAX2* 変異のある 5 例中 3 例に巣状分節性糸球体硬化を認めたが、変異のない 4 例では認めなかった。今回検出された 6 種類の *PAX2* 変異のうち 4 つはその後の配列にストップコドンが入り、分子量の小さい異常な *PAX2* 蛋白が作られることが推測された (R40Hfs\*13, Y341\*, Q22Rfs\*34, G76Pfs\*8)。残りの 2 種類は一塩基変異であった (R71T, G63S)。いずれも 3 次元構造の検討により、転写因子である *PAX2* 蛋白が DNA に結合する部位で疎水性アミノ酸が親水性アミノ酸へ置換され、DNA との疎水結合に影響することが推測された。*PAX2* 遺伝子変異は腎コロボーマ症候群における重要な変異であり、腎や眼の異常を呈する病態に関与していることが示された。加えて、他の遺伝子変異の関与も示された。これらの知見は稀少疾患の診断および腎障害進展の病態を考える上で重要な研究であり、腎臓学に資するところが大きく学位に値すると評価された。