

## 「H23 年度山形県小児保健会委託研究報告」

### 1. 研究者

山形大学医学部小児科学教室

豊田健太郎, 橋本多恵子, 荻野大助, 早坂清

### 2. 研究テーマ

リポ蛋白糸球体症の疫学

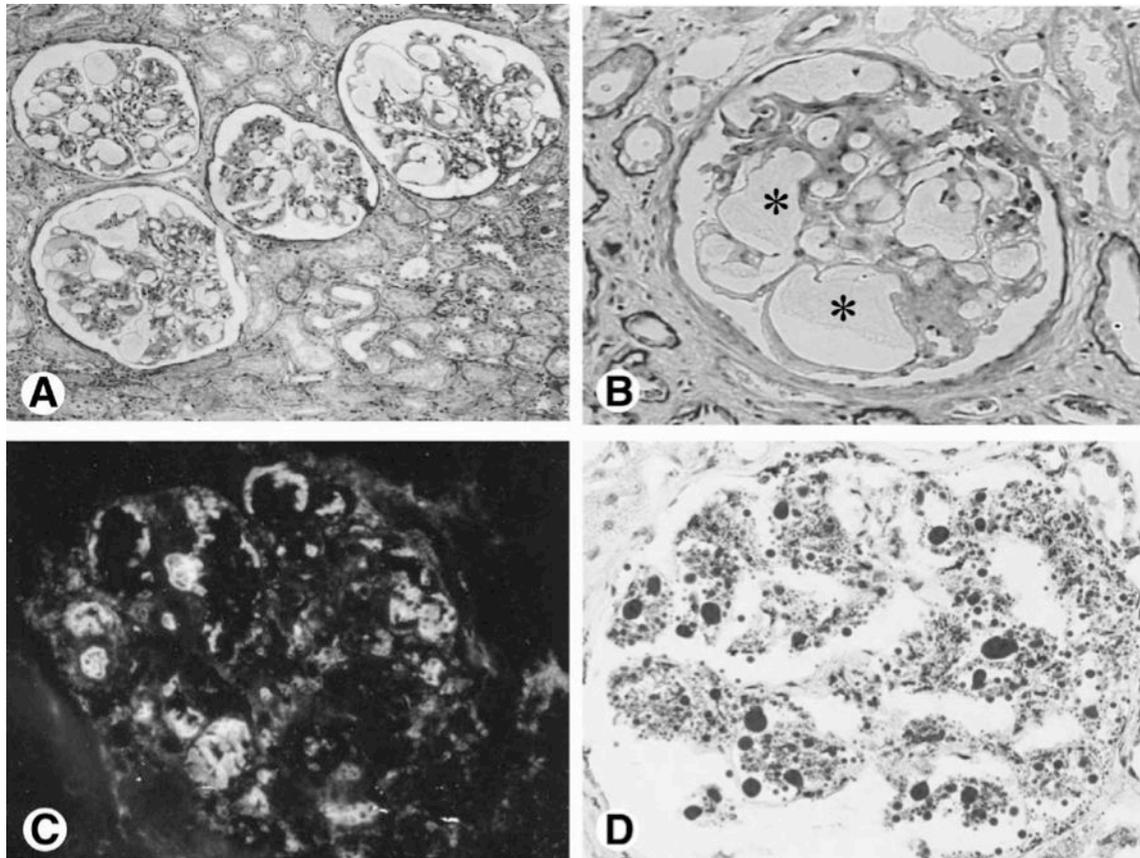
### 3. 研究概略

#### 背景

リポ蛋白糸球体症 (LPG) はアポ蛋白 E 異常により腎の糸球体が障害される疾患であり, 糸球体毛細血管にリポ蛋白を含む血栓様物質が認められる特徴的な所見を呈する稀な疾患である. (図 1) 臨床的には蛋白尿で発症し, ネフローゼ症候群を経て慢性腎不全に至る予後不良な疾患である. 病因として, アポ E 蛋白の遺伝子変異であることが明らかにされ, 日本の報告では ApoE-Sendai 変異 (Arg145Pro) が最も頻度が高く, この変異を有する症例は, 山形県と宮城県の県境に多いことが知られている. 近年, 早期に発見し, フィブラート系の薬剤を投与することにより腎機能が改善し, 腎不全が回避できることが明らかにされた. これらのことから, 早期発見早期治療を可能とする簡便な診断法の確立と山形県における本疾患の疫学調査が必要と考えた.

【図1 リポ蛋白糸球体症の腎臓病理所見】

\* リポ蛋白血栓が糸球体係蹄腔を拡張している



Saito T et al. Am J Kidney Dis.2006 より

目的

LPG の原因遺伝子として、日本では最も高頻度である ApoE-Sendai の簡便で精度の高いスクリーニング法を確立すること、それを用いて山形県内で出生した新生児を対象として遺伝子頻度を検索すること、また腎不全のため透析を受けている患者における本疾患の占める割合を調査することを目的とする。

対象および方法

本研究については、山形大学医学部倫理委員会の承認を得ている。また、本

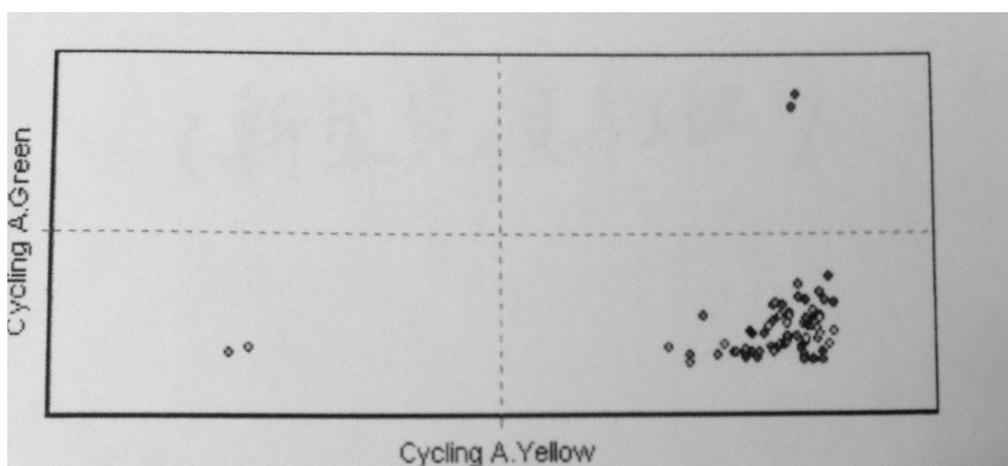
人もしくは保護者から書面により遺伝子解析に関し同意を得ている新生児および透析患者さんを対象とした。新生児の解析では、マス・スクリーニングに使用した残りの濾紙血を用いて DNA を抽出した。山形県内の主要 4 地域（村山、置賜、庄内、最上）の主要な 4 つの周産期医療施設の協力を得て、2,023 人（男 1,021 人，女 1,002 人）について解析した。

山形腎不全研究会に参加している山形県内の主要 4 地域の 10 施設の協力を得て、418 人（男性 240 人，女性 178 人；年齢 23 ～ 93 歳，中央値 78 歳）について解析した。418 人の透析を導入される原因となった疾患は，糖尿病性腎症が全体の 34%を占め，次いで慢性糸球体腎炎が 25%を占め，腎硬化症が 6%，原発性ネフローゼ症候群，多発性腎嚢胞症，急速進行性糸球体腎炎がそれぞれ 4%，悪性新生物が 3%，膠原病などのその他の疾患が 4% だった。原因不明で透析を受けている患者は全体の 16%を占めていた。

検索方法として，APOE-Sendai と野生型それぞれに特異的な蛍光ラベルしたプローブを作成し，リアルタイム PCR を用いた Taqman™ 法を確立し，解析した。

## 結果

簡便な解析法として，リアルタイム PCR を用いて ApoE-Sendai 変異を検出する Taqman™ 法を確立した。図 2 に示すように，ApoE-Sendai 変異の陽性者および陰性者は明確に診断出来る。この方法では 90 分で 68 人分の解析が可能であった。



左下はblank(水), 右上は患者検体を用いた APOE-Sendai 陽性群,  
右下はスクリーニング検体を含む APOE-Sendai 陰性の群である.

Taqman™法を用いた疫学調査では, 新生児 2,023 人および透析患者さん 418 人を解析したが, ApoE-Sendai 変異を有する人は検出出来なかった.

### 考察

Taqman™法を用いた精度が高く簡便な解析法を確立した. その上で, 新生児 2,023 人および腎不全患者 418 人を対象とし, ApoE-Sendai 変異保有の疫学調査を行ったが, 変異を保有する個人は検出出来なかった.

以上の結果から, 患者さんの多くは, 山形県から報告されているが, 一般人口における ApoE-Sendai 変異の保有者は少なく, また県内の透析患者における LPG の割合は殆ど存在しないことが明らかにされた.

2010年の年間出生数は8,651人, 慢性透析患者数は2,393人であることから, 今回の疫学調査は, 解析対象者数は決して少なくなく, 全体を反映していることが推察できる. 即ち ApoE-Sendai 変異の保因者は稀である.

しかし, 頻度は少ないとはいえ, 本疾患が山形県に集積しており, また近年 LPG に対して抗高脂血症薬であるフィブラート系薬剤が著効を示すことが判明

し、腎不全に移行することを防ぐことが可能となった。そのため早期発見，早期治療の意味は大きく，本人の負担の軽減は勿論のこと，医療経済にも大きく貢献することが予測される。現在，LPG の診断は，腎生検により行われているが，侵襲が大きく，一般的に腎生検は腎障害が進行した時点で行われる。今回確立した方法は簡便であり，本疾患の発症早期には蛋白尿を認めるが，こうした症例を対象としたスクリーニングに有用と考える。今後は蛋白尿を示す小児期の患者を対象としてスクリーニングしていくことで，LPG の早期発見治療につなげていきたいと考える。

## 謝辞

最後になりましたが，このような委託研究の機会をいただきました山形県と解析にご協力いただきました各施設に対し，篤く感謝申し上げます。