

小児特発性ネフローゼ症候群におけるステロイド反応性と グルココルチコイド受容体の遺伝子多型

【遺伝子多型とゲノムワイド関連解析】

ヒトの遺伝子塩基配列は個人間で 99.9%が同一で、0.1%の違いがあるとされている。ヒトの顔貌、容姿、性格の個人観の違いはこの 0.1%の違いにあると考えられている。このような遺伝子塩基配列の違いのうち、人口の 1%以上の頻度で存在するものが“**遺伝子多型**”と定義され、それらが病気へのかかりやすさや、重症度、薬剤の効果などに関与していると考えられている。遺伝子多型の代表的なものが一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) であり、その情報基盤の整備と高速大量 SNPs タイピング技術の向上により、ゲノム上の遺伝子多型を網羅的に解析するゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study: GWAS) が迅速に行われるようになってきた。

【小児特発性ネフローゼ症候群と遺伝子異常】

小児特発性ネフローゼ症候群 (idiopathic nephrotic syndrome: INS) は年間約 2 万人に 1 人が発症する小児腎臓病領域では代表的な疾患である。主に大量の蛋白尿を主徴とする疾患で、腎糸球体濾過障害の破綻が原因である。その初期治療の第 1 選択薬は副腎皮質ステロイド薬で、この治療により患者の約 80%は一旦寛解へ至るものの、約 70%が再発を起し、さらにその半数が頻回再発型 NS を呈する。さらに 15~20%はステロイド抵抗性である。INS の大部分は家族歴のはっきりしない孤発例であるが、一部に家族性を示す例がある。近年世界的に家族性 NS の疾患遺伝子検索が盛んに行われ、分子レベルでの濾過膜の機能制御とその破綻の機序が明らかになりつつあるが、いわゆる INS 全体に共通する病態のメカニズムは解明されていない。そのため多くの INS に対しては全体的に抑制する副作用の強い副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制剤の使用しか治療戦略がなく、それらの薬剤で改善できないものには未だに根本的な治療方法がない。

【今後の研究の方向性】

INS の中で約 15~20%を占めるステロイド抵抗性 NS のうち、既知の遺伝子異常 (主に 1 歳未満に発症する先天性/乳児ネフローゼ症候群: *NPHS1*, *NPHS2*, *ACTN4*, *WT1*, *CD2AP*) を除くものについて、その病態の解明のためグルココルチコイド受容体の SNP を他のステロイド感受性 NS の患児との比較を行いたい。また、さらなるステップとしては、予後 (再発のレベル: 頻回再発か否か) についても比較検討を行いたい。