

MAF-B を原因遺伝子とする家族性糸球体腎症のサイクロスポリン有効性

大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学

朝比奈 悠太

1. 諸言

糸球体腎症の中でも、巣状糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis : FSGS) 伴う腎症は尿中に多量の蛋白が漏れ出すネフローゼ症候群を来し、最終的には末期腎不全に至る難病である。一度末期腎不全となれば、腎機能が回復する見込みはなく、透析や腎移植といった腎代替療法が必要になる。遺伝性 FSGS の原因遺伝子としては、現在まで糸球体上皮細胞の foot process 構造を担う蛋白、同細胞の転写因子、糸球体基底膜の構造蛋白をコードする遺伝子が知られている¹⁾。この中で、糸球体上皮細胞の転写因子で遺伝性 FSGS の原因遺伝子としては、*LMX1B*²⁾や *WT1*³⁾といった遺伝子がよく知られており、糸球体上皮細胞の広範囲な遺伝子発現に関わる事が知られている。転写因子 *MAF-B* は、腎臓の糸球体上皮細胞、マクロファージ、破骨細胞等で重要な働きをしている事が知られている。*MAF-B* のトランス活性化ドメインに異常がある場合、FSGS の他に多中心性骨溶解 (multi-centric carpotarsal osteolysis : FSGS-MCTO) という骨病変を⁴⁾、DNA 結合ドメインに異常がある場合、FSGS の他に眼球後退症候群 (Duane Retraction Syndrome : FSGS-DRS) という眼球運動異常を合併する事が報告されている⁵⁾。本研究は、申請者らが外来で診察した患者家系の遺伝子解析を行い、原因遺伝子の特定及び治療法としてのサイクロスポリン投与の可能性を探索する。

2. 方法

FSGS 患者本人と健康な姉妹 1 人 (negative control) から血液サンプルを同意書取得のもと、提出してもらい、そのサンプルよりゲノム DNA を抽出、全エクソームシーケンス (whole exome sequence) を行った。この whole exome sequence の結果から、MAF (マイナー対立遺伝子頻度) 0.5%以下の希少な遺伝子変異 (rare variant) を抽出し、患者本人に特異的な rare variant を見出した。

患者本人に特異的な rare variant の中から、FSGS の発症と関係がある遺伝子変異を選択した。また、whole exome sequence の結果を用いて遺伝子の copy number を算出し、FSGS 患者本人と negative control と異なる copy number の分子を選別した。

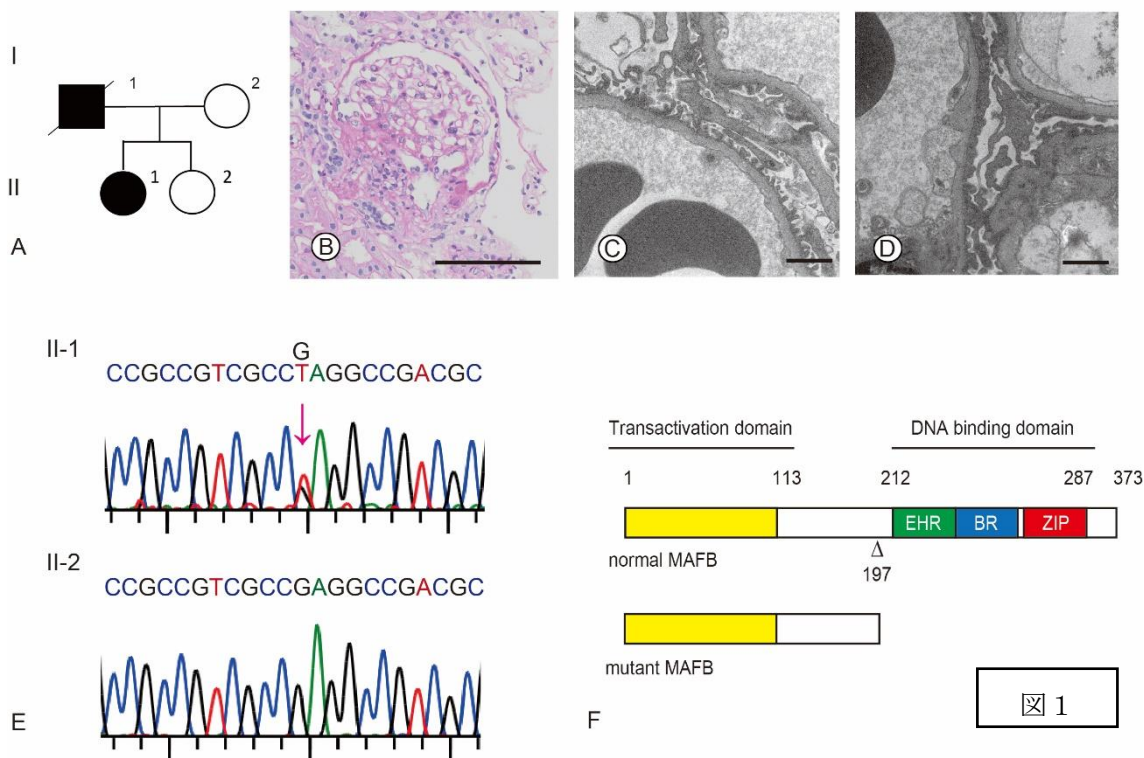
FSGS 患者本人の過去からのより詳細な、尿蛋白排出量及び出産などのイベントを調べて、尿蛋白排出量の経緯を明らかにした。

上記で明らかとなった変異を含む遺伝子のうち、*MAF-B* が疑われたため、患者の眼球運動の精査、頭部 MRI による眼球周囲の筋肉及び神経の走行の精査を行った。また、下肢及び上肢のレントゲン撮影を行い、手指及び足指骨格の精査を行った。

既報にて、*MAF-B* 遺伝子異常を伴う FSGS 症例でサイクロスポリンが尿蛋白減少に有効であったという可能性が指摘されていたので、本症例にもサイクロスポリンを投与し、その後の尿蛋白量を経時的に追跡した。

3.結果

3.1 本家系の家系図は図 1 A のようになり、父親も FSGS を呈していた。FSGS 患者本人の腎生検像を図 1B-D に示す。FSGS 患者本人と健康な姉妹 1 人 (negative control) の血液からゲノム DNA を抽出、患者本人に特異的で希少な遺伝子変異として 117 の遺伝子中の 144 変異を見出してきた。この遺伝子の中で FSGS を引き起こす遺伝子は、*MAF-B* のみであった。この *MAF-B* の遺伝子異常は、ヘテロ接合型短縮型変異 (heterozygous truncating mutation) であり、サンガーシーケンス解析にて確認した (図 1E)。この終止コドン (termination codon) は、転写因子 *MAF-B* の DNA 結合ドメインの直前に存在していた (図 1F)。



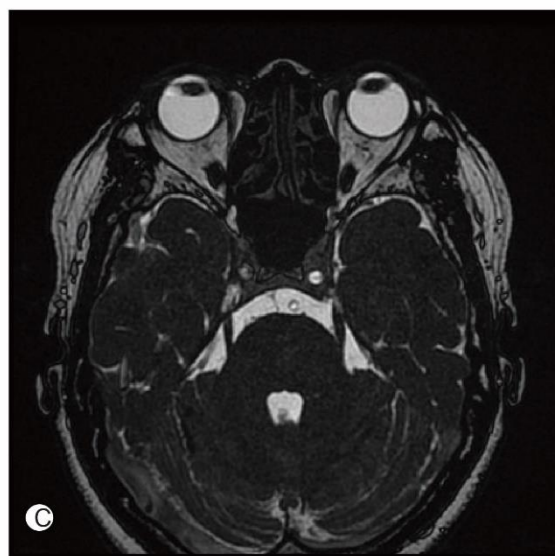
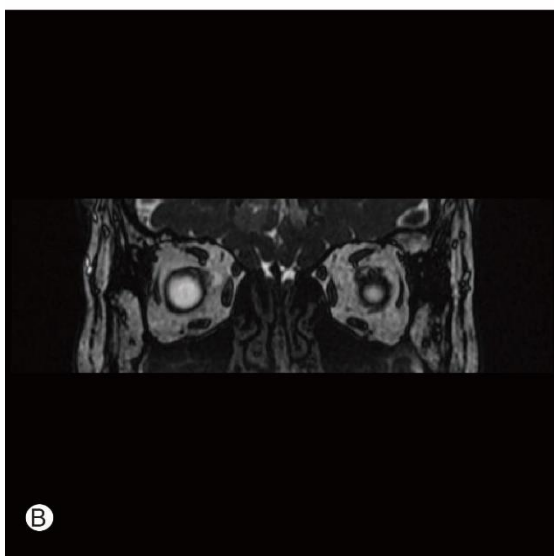
3.2 DNA 結合ドメインを欠いた転写因子 *MAF-B* の遺伝子異常は、DRS を引き起こす可能

性が知られているので^{5,6)}、FSGS 患者本人の眼球運動の精査、頭部 MRI による眼球周囲の筋肉及び神経の走行の精査を行ったところどれも正常であった (図 2A-C)。また、MCTO の可能性を疑い下肢及び上肢のレントゲン撮影を行い、手指及び足指骨格の精査を行ったところこれも全て正常であった (図 2D-F)。また、FSGS 患者本人の父親 (I-1, 図 1A) は既に亡くなっていたが、生前水平方向の眼球運動に障害があった事が判明し、FSGS-DRS の可能性が高い事が推察された。

図 2

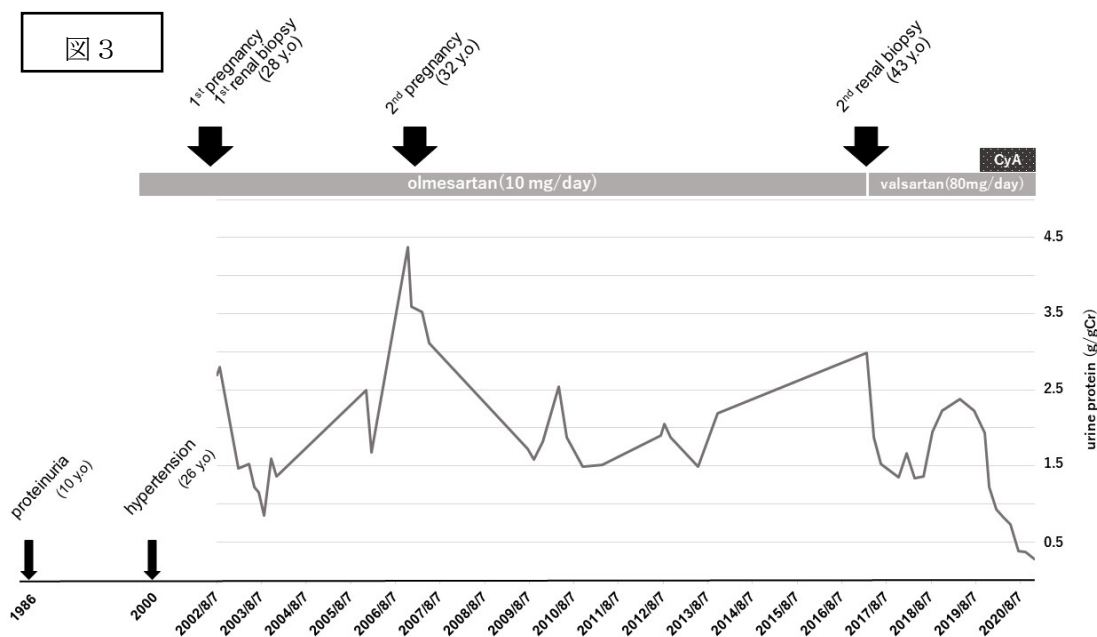


A Right gaze Primary gaze Left gaze



3.3 既報にて、FSGS-MCTO では、遺伝子解析をしていないが、例外的にサイクロスポリンが尿蛋白減少に有効であったという可能性が指摘されていたので、本症例にもサイクロス

ポリンを投与 (3 mg/kg/day) 行ったところ、非常に早く反応して、投与後 13 か月で 1.93 g/g Cr から 0.27 g/g Cr に減少している。その他、1986 年から現在までの尿蛋白量と投与薬剤の履歴を図 3 に示す。



4. 考察

本症例は、転写因子 *MAF-B* の遺伝子異常が指摘された、FSGS を伴う腎症の症例である。*MAF-B* の遺伝子異常による FSGS を伴う腎症の症例は遺伝子異常部位により、腎外病変の場所が異なる事が知られている。遺伝子異常がトランス活性化ドメインの場合、FSGS-MCTO に、DNA 結合ドメインの場合、FSGS-DRS となっている。本症例は、DNA 結合ドメインの直前に stop codon となる遺伝子異常のため、FSGS-DRS となるはずである。実際、I-1 である、父親には、生前水平方向の眼球運動異常が認められた。しかしながら、II-1 には、眼球運動異常が認められず、世界で初めての DRS を伴わない *MAF-B* の DNA 結合ドメインに異常を持つ症例となった。既報⁵⁾においても、DRS-FSGS 症例にて、DRS 症状がごく軽微な症例が認められる事から、DRS-FSGS 症例では DRS は現れにくい側面があるのかもしれない。本症例の蛋白尿に、なぜサイクロスポリンが一時的でさえ効果があったのかは不明であるが、メカニズムとしては、サイクロスポリンの糸球体上皮細胞の細骨格の安定化作用⁷⁾および輸入細動脈の収縮⁸⁾が考えられる。しかしながら、サイクロスポリンの一時的な尿蛋白抑制効果は、遺伝子異常を伴う糸球体疾患では小児科領域で比較的良好に観察されるという指摘もあり⁹⁾、今後この症例も蛋白尿変化に関して注意深い観察が必要となる。

5.結語

MAF-B の遺伝子異常を伴う糸球体疾患 (FSGS) には腎外病変を伴わない症例が存在し、サイクロスポリンが有効な可能性がある。

6.文献

- 1) De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, Glassock RJ, Fervenza FC. Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(3):759-74.
- 2) Boyer O, Woerner S, Yang F, Oakeley EJ, Linghu B, Gribouval O, et al. LMX1B mutations cause hereditary FSGS without extrarenal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(8):1216-22.
- 3) Mucha B, Ozaltin F, Hinkes BG, Hasselbacher K, Ruf RG, Schultheiss M, et al. Mutations in the Wilms' tumor 1 gene cause isolated steroid resistant nephrotic syndrome and occur in exons 8 and 9. *Pediatr Res.* 2006;59(2):325-31.
- 4) Zankl A, Duncan EL, Leo PJ, Clark GR, Glazov EA, Addor MC, et al. Multicentric carpotarsal osteolysis is caused by mutations clustering in the amino-terminal transcriptional activation domain of MAFB. *Am J Hum Genet.* 2012;90(3):494-501.
- 5) Sato Y, Tsukaguchi H, Morita H, Higasa K, Tran MTN, Hamada M, et al. A mutation in transcription factor MAFB causes Focal Segmental Glomerulosclerosis with Duane Retraction Syndrome. *Kidney Int.* 2018;94(2):396-407.
- 6) Park JG, Tischfield MA, Nugent AA, Cheng L, Di Gioia SA, Chan WM, et al. Loss of MAFB Function in Humans and Mice Causes Duane Syndrome, Aberrant Extraocular Muscle Innervation, and Inner-Ear Defects. *Am J Hum Genet.* 2016;98(6):1220-7.
- 7) Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med.* 2008;14(9):931-8.
- 8) Lanese DM, Falk SA, Conger JD. Sequential agonist activation and site-specific mediation of acute cyclosporine constriction in rat renal arterioles. *Transplantation.* 1994;58(12):1371-8.
- 9) Trautmann A, Lipska-Zietkiewicz BS, Schaefer F. Exploring the Clinical and Genetic Spectrum of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: The PodoNet Registry. *Front Pediatr.* 2018;6:200.

7.成果発表

雑誌論文

- Kaimori JY, Mori T, Namba-Hamano T, Morimoto T, Takuwa A, Motooka D, et al. Cyclosporine A treatment of proteinuria in a new case of MAFB-associated glomerulopathy

without extra-renal involvement: a case report. Nephron May. 2021

学会発表

- 貝森淳哉, 森龍彦, 難波倫子, 朝比奈悠太, 梶本幸男, 坂口悠介ほか. MAF-B 遺伝子異常は、pure FSGS として発症し、サイクロスポリンが有効な可能性がある.
第 63 回日本腎臓学会学術総会. 横浜. 2020