

## 学位論文審査結果の要旨

博士課程 ①・乙	第434号	氏名	此元 隆雄
審査委員	主査氏名	岸口 朝	
	副査氏名	野本 敏行	
	副査氏名	浅田 祐士郎	
[論文題名]			
Clinical and histological findings of autosomal dominant renal-limited disease with <i>LMX1B</i> mutation (Nephrology, accepted)			
[要旨]			
<p>近年、多くの遺伝性疾患に対して次世代シーケンサーを用いた網羅的解析によって、原因遺伝子の同定が行われるなか、本研究は3世代にわたる慢性腎不全を含む非症候群性家族性腎症の一家系6症例の原因遺伝子の同定を試みたもので、全エクソーム解析によって <i>LMX1B</i> p. R246Qヘテロ変異を同定した。</p> <p><i>LMX1B</i>遺伝子は、常染色体優性遺伝形式をとる稀なNail-patella症候群 (NPS) の原因遺伝子として知られ、NPSの一部では腎症を合併する。2013年に腎症単独症例において <i>LMX1B</i> 遺伝子変異が初めて報告され、<i>LMX1B</i>遺伝子は腎外症状を伴わない腎症 (<i>LMX1B</i>関連腎症) の原因遺伝子となることが示唆されたが、<i>LMX1B</i>関連腎症の報告は3報に限られ、本疾患の詳細な臨床的および組織学的特徴は不明であったことを背景に、本研究では <i>LMX1B</i>関連腎症の臨床像および腎組織学的特徴を明らかにすることを目的とした。</p> <p>この結果、<i>LMX1B</i>関連腎症の長期的観察によって臨床的および組織学的特徴を詳細に検討し、1) <i>LMX1B</i>遺伝子は、非症候群性家族性腎症の候補原因遺伝子となりうること、2) <i>LMX1B</i>関連腎症の発見に検診での尿検査が有用であり、また、<i>LMX1B</i>関連腎症は典型的NPS腎症に比べて腎予後は不良であること、3) 組織学的には、微小変化や巣状糸球体硬化など病期によって差異があること、4) <i>LMX1B</i> p. R246Q変異では、病初期よりpodocinの発現低下が認められ、ポドサイト障害 (podocytopathy) から糸球体硬化へ至る可能性があること、及び5) <i>LMX1B</i>関連腎症の診断には、遺伝子解析および電子顕微鏡でのタンニン酸染色やⅢ型コラーゲンの蛍光免疫染色が有用であることが明らかとなった。</p> <p>審査の結果、本論文は <i>LMX1B</i>遺伝子変異による常染色体優性遺伝・非症候群性腎症の早期診断と治療に寄与することが期待され、大学院博士課程の学位論文に値すると判定した。</p>			