



東北大学



2013年4月26日
東北大学大学院医学系研究科
東京医科大学
University of Michigan

嚢胞性腎疾患の新しい原因遺伝子「*SLC41A1*」を発見

—マグネシウムを輸送するタンパク質の機能異常が腎不全の原因となる—

東北大学大学院医工学研究科、医学系研究科病態液性制御学分野の阿部高明教授らは、ミシガン大学の Hildebrandt 教授の研究グループ、東京医科大学の小西真人教授らの研究グループとともに、腎臓に発現する膜タンパク質の 1 つをコードする「*SLC41A1*」遺伝子の変異が、先天性嚢胞性腎疾患であるネフロン癆の原因となることを発見しました。

ネフロン癆は若年期に腎不全に至る遺伝性疾患の中で最も頻度の高い腎臓病であり根本的治療法は存在せず進行すると透析や腎移植が必要となる小児の病気の中で透析導入される一番多い疾患です。

今回の研究成果は、マグネシウムを輸送するタンパク質である *SLC41A1* の機能の低下が腎臓における尿細管の構造異常を引き起こしネフロン癆の原因となることを示すものであり、ネフロン癆を含む嚢胞性腎疾患の病態を理解し治療法を開発する上での重要な発見です。本研究成果は、米国腎臓学術誌 *Journal of the American Society of Nephrology* 電子版に掲載されました。

【研究内容】

嚢胞性腎疾患は腎臓内に水分の含まれた袋状の構造である嚢胞が形成される腎機能が低下する疾患群であり、進行すると腎不全に至る病気です。

中でもネフロン癆（*1）は、腎臓の髄質に嚢胞形成を認める遺伝性の嚢胞性腎疾患の代表であり、その多くは若年期に末期腎不全へと進行してしまいます。これまでネフロン癆の原因としていくつもの遺伝子の変異が原因として報告されていますが、いまだ疾患全体の 70%は原因遺伝子が不明でした。またネフロン癆に対する根本的な治療法は存在していません。

本研究グループは DNA 配列解析装置である次世代シーケンサーを用いて、全ゲノムのなかでタンパク質を決める部分（エクソン）の約 30,000 個の遺伝子をすべて解析する方法である「全エクソーム解析」をネフロン癆の 500 家系において行いました。その結果、病気の原因の候補として *SLC41A1* 遺伝子の変異を見つけました。*SLC41A1* (* 2) はこれまでマグネシウムイオン (Mg^{2+}) を運搬する輸送タンパク質ということは知られていましたが実際のヒトの体の中においてどのような働きを担っているかは不明でした。

本研究では、この *SLC41A1* がネフロン癆の病気の原因となる尿細管 (* 3) の部位に発現していること、またネフロン癆患者に存在する遺伝子変異はマグネシウムイオンを輸送する *SLC41A1* の機能を大きく低下させるとともに尿細管の構造異常を起こしうることを明らかにしました。(図 1 参照)

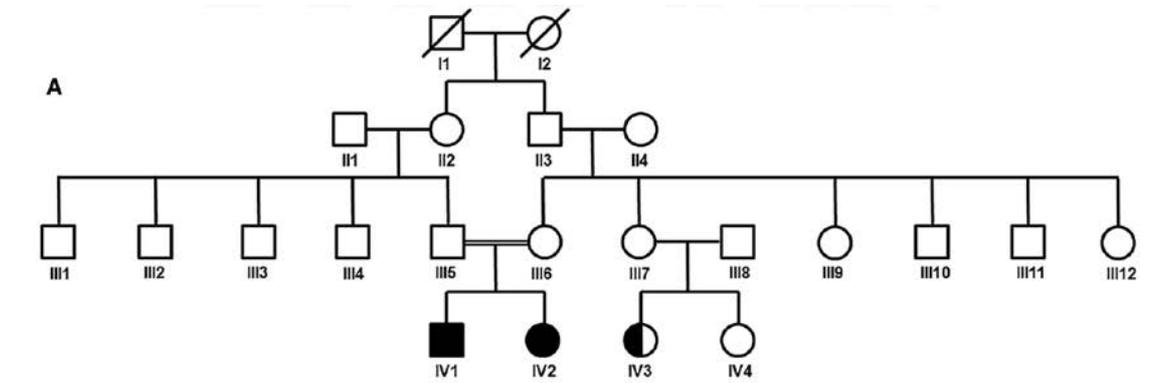
さらにこの遺伝子の欠損をゼブラフィッシュで起こさせると、正常な腎臓が形成されないことが明らかになりました。(図 2 参照)

この成果は、輸送タンパク質の機能異常がネフロン癆の原因となることを初めて報告したものであるとともに、腎臓内のマグネシウムイオンの恒常性の破綻が嚢胞性腎疾患を引き起こすという新たな知見の発見であります。

ネフロン癆は小児の腎臓病の中で透析にいたる確率が一番高い疾患であり、今後、*SLC41A1* をターゲットとすることでネフロン癆を含む嚢胞性腎疾患の新しい治療薬や治療法の開発へと進展が期待されます。

なお、本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究 (B) 「トランスポーターを介した腎不全悪性サイクルの遮断と治療」(研究代表者：阿部高明、研究期間：2011~2014 年度) の支援を受けて行われたものです。

図1：マグネシウムを輸送するタンパク質である SLC41A1 の機能異常はネフロン癆を引き起こす



SLC41A1の遺伝子変異



尿細管における
Mg²⁺輸送の機能低下



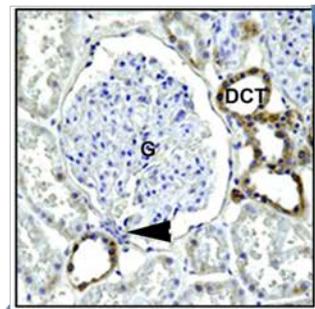
尿細管の構造異常



ネフロン癆



小児のうちに透析に至る



尿細管に発現するSLC41A1
(茶色部)

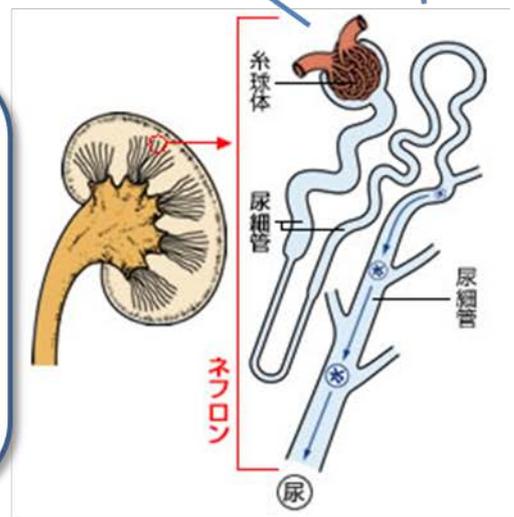


図2：遺伝子異常が起きると正常の腎臓が発達せず嚢胞となる

ゼブラフィッシュでの遺伝欠損

正常

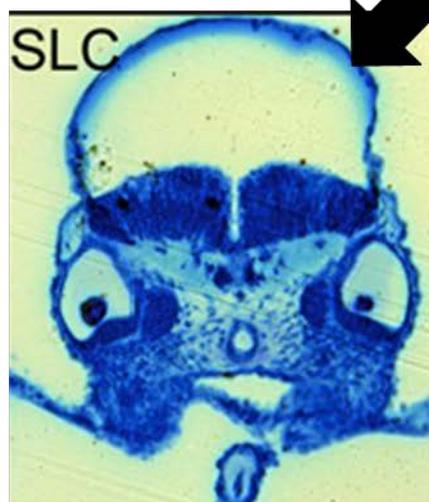
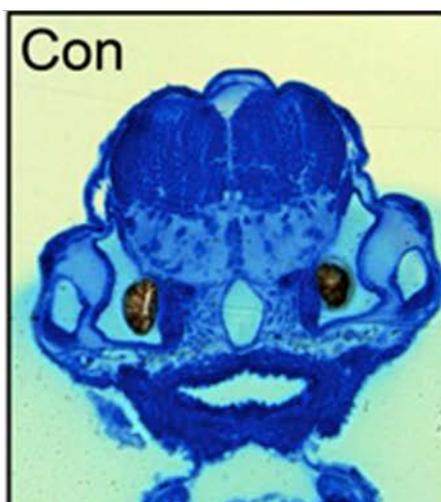
遺伝子異常



嚢胞化

正常

遺伝子異常



【用語説明】

* 1 「ネフロン癆」

腎臓の髄質に嚢胞形成を認める疾患であり、小児期に末期腎不全に至る遺伝性の疾患。

* 2 「SLC41A1」

solute carrier family 41, member 1 の略。

マグネシウムイオンを運搬する輸送タンパク質の一種。

* 3 「尿細管」

腎臓において糸球体から集合管にいたるまでの、原尿が通過し再吸収・分泌などを受ける組織のこと。尿細管では水分や様々なイオンの分泌・再吸収が複雑に制御されている。

【論文題目】

Mutation of the Mg^{2+} Transporter SLC41A1 Results in a Nephronophthisis-Like Phenotype
(Mg^{2+} 輸送体 SLC41A1 の変異はネフロン癆様病態を引き起こす)

米国の学術誌 Journal of the American Society of Nephrology に掲載。

【お問い合わせ先】

東北大学大学院医学系研究科病態液性制御学分野
教授 阿部 高明 (あべ たかあき)

電話番号 : 022-717-7163

Eメール : takaabe@med.tohoku.ac.jp

【報道担当】

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室
長神 風二 (ながみ ふうじ)

電話番号 : 022-717-7908

ファックス : 022-717-8187

Eメール : f-nagami@med.tohoku.ac.jp