

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業
(英語) Platform Program for Promotion of Genome Medicine

研究開発課題名：(日本語) 小児ネフローゼ症候群の疾患感受性遺伝子及び薬剤感受性遺伝子同定研究
(英語) Identification of disease susceptible genes and drug sensitive genes in childhood nephrotic syndrome

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野 教授
飯島 一誠

所属 役職 氏名：(英語) Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine ·
Professor · Kazumoto Iijima

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 小児ネフローゼ症候群の疾患感受性遺伝子及び薬剤感受性遺伝子同定研究
におけるゲノムワイド関連解析 (GWAS) 及び Validation & replication 解析

開発課題名：(英語) Genome-wide association study (GWAS), validation and replication
analyses for identification of disease susceptible genes and drug sensitive genes in childhood
nephrotic syndrome

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学大学院医学研究科国際生物医科学講座人類遺伝学
教授 徳永 勝士

所属 役職 氏名：(英語) University of Tokyo, Graduate School of Medicine, Professor, Katsushi
Tokunaga

分担研究 (日本語) 小児ネフローゼ症候群の疾患感受性遺伝子及び薬剤感受性遺伝子同定研究
における成人期移行症例の検体収集及び遺伝子機能推定

開発課題名：(英語) Functional analysis of disease susceptible genes and drug sensitive genes in
childhood nephrotic syndrome

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学医学部附属病院血液浄化療法部 准教授 野入 英
世

所属 役職 氏名：(英語) Department of Hemodialysis and Apheresis, The University of Tokyo Hospital,
Associated Professor · Eisei Noiri

分担研究 (日本語) 小児ネフローゼ症候群の疾患感受性遺伝子及び薬剤感受性遺伝子同定研究における検体収集補助及び臨床情報評価
開発課題名: (英語) Collection of genomic DNA and evaluation of clinical information in childhood nephrotic syndrome
研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科 医長 石倉 健司
所属 役職 氏名: (英語) Division chief, Division of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development • Kenji Ishikura

分担研究 (日本語) 小児ネフローゼ症候群の疾患感受性遺伝子及び薬剤感受性遺伝子同定研究における検体収集補助、ゲノム DNA 単離・保管、臨床情報収集
開発課題名: (英語) Collection and storage of genomic DNA and clinical information in childhood nephrotic syndrome
研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野 准教授 野津 寛大
所属 役職 氏名: (英語) Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, Associated Professor • Kandai Nozu

II. 成果の概要 (総括研究報告)

小児ネフローゼ症候群の疾患感受性遺伝子を同定する目的で、小児ネフローゼ症候群患者 272 例および健常対象者 413 例 (Discovery set) を対象とし、日本人に最適化された SNPs アレイ「ジャポニカアレイ R」を用いたゲノムワイド関連解析 (GWAS) を実施した。その結果、HLA 領域に最も関連の強い SNP を同定し、その後、HLA 遺伝子群の allele typing に基づいて、risk haplotype と protective haplotype を同定した。この risk haplotype と protective haplotype に関しては、小児ネフローゼ症候群患者 285 例および健常対象者 710 例 (Replication set) を対象とした replication study でも確認され、discovery set と replication set を統合すると、risk haplotype については、 $P < 1 \times 10^{-17}$, OR = 4.50、protective haplotype についても、 $P < 1 \times 10^{-14}$, OR = 0.11 と極めて強い関連を示した。

We conducted a genome-wide association study of a discovery set (childhood nephrotic syndrome: n=272, control: n=413) using Japonica SNP array to identify disease susceptibility variants for childhood nephrotic syndrome. We identified a SNP showing the strongest association in HLA region. Fine mapping based on HLA allele typing revealed an HLA risk haplotype and an HLA protective haplotype, respectively. The risk haplotype and the protective haplotype were confirmed by analysis of a replication set (childhood nephrotic syndrome: n=285, control: n=710), and combined analysis of discovery and replication sets showed the very strong associations with the risk haplotype ($P < 1 \times 10^{-17}$, OR = 4.50), and the protective haplotype ($P < 1 \times 10^{-14}$, OR = 0.11).

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌0件、国際誌6件）

1. Iijima K, Sako M, Nozu K. Rituximab for nephrotic syndrome in children. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(2):193-202. doi: 10.1007/s10157-016-1313-5.
2. Kikunaga K, Ishikura K, Terano C, Sato M, Komaki F, Hamasaki Y, Sasaki S, Iijima K, Yoshikawa N, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Ando T, Ito S, Honda M; Japanese Pediatric Survey Holding Information of NEphrotic syndrome (JP-SHINE) study of the Japanese Study Group of Renal Disease in Children.. High incidence of idiopathic nephrotic syndrome in East Asian children: a nationwide survey in Japan (JP-SHINE study). *Clin Exp Nephrol*. 2016 Sep 2. [Epub ahead of print]
3. Thiri M, Honda K, Kashiwase K, Mabuchi A, Suzuki H, Watanabe K, Nakayama M, Watanabe T, Doi K, Tokunaga K, Noiri E. High-density Association Mapping and Interaction Analysis of PLA2R1 and HLA Regions with Idiopathic Membranous Nephropathy in Japanese. *Sci Rep*. 2016 Dec 9;6:38189. doi: 10.1038/srep38189.
4. Inaba A, Hamasaki Y, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H, Komaki F, Kaneko T, Mori M, Honda M. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(3):425-34. doi:10.1007/s00467-015-3174-7.
5. Kamei K, Ogura M, Sato M, Sako M, Iijima K, Ito S. Risk factors for relapse and long-term outcome in steroid-dependent nephrotic syndrome treated with rituximab. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(3):425-34. doi:10.1007/s00467-015-3174-7.
6. Kamei K, Ishikura K. Rituximab treatment for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(2):337-8. doi:10.1007/s00467-015-3205-4.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. “Recent clinical trials & their influence on management” in Symposium: Therapies for difficult the nephrotic syndrome. Oral. Iijima K. 17th Congress of the International Pediatric Nephrology Association. 2016. 9. 23. Iguacu, Brazil
2. “Rituximab for Steroid Sparing/Withdrawal” in Educational Sessions: Times They Are a-Changin’: Hope for Steroid-Dependent Children? Oral. Iijima K. Kidney Week 2016, 2016. 11.19, Chicago, USA
3. Search for diseases-associated genes by ethnic specific SNP array and genome-wide imputation based on large-scale whole-genome sequencing: Application to cold medicine related Stevens-Johnson syndrome (CM-SJS) with severe ocular complications (SOC), Oral. Tokunaga K, Ueta M, Sawai H, Kawai Y, Sotozono C, Kojima K, Nagasaki M, and Kinoshita S, Workshop “HUGO-PAPGI(Pan-Asian Population Genomics Initiative)”, The 13th International Congress of Human Genetics, 2016.4.6., Kyoto
4. オープンアクセスジャーナルとデータベースから支援するヒトゲノムバリエーションのデータ共有、口頭、徳永勝士、第5回生命医薬情報学連合大会、東京、2016.9.30.
5. Search for Genetic Predispositions to Complex Diseases, Oral. Tokunaga K, 2016 Taiwan-Japan Joint Conference on Genomic Studies, Taipei, Taiwan, 2016.12.15.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 子供の腎臓病について, 飯島一誠, 「慢性腎臓病 (CKD) シンポジウム」, 2017/3/9, 国内
2. 徳永勝土, 東京大学医学部健康総合科学科オープンキャンパス, 2016/8/3, 国内
3. 徳永勝土, 平成 28 年度・中学生自然科学体験講座, 2016/8/3, 国内

(4) 特許出願

特許出願 : なし