

配付先：大学記者会（東京大学） 文部科学記者会 科学記者会 三島記者クラブ

2023年7月24日

東京大学

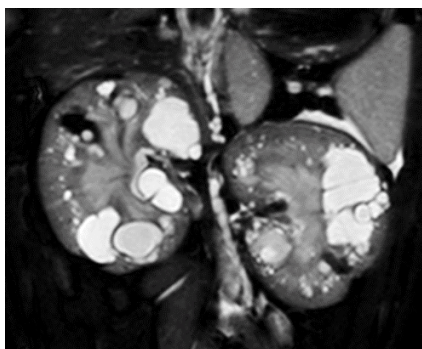
国立遺伝学研究所

アニコム先進医療研究所株式会社

ネコが多発性嚢胞腎における新しい遺伝子多型を発見

発表のポイント

- ◆多発性嚢胞腎はネコで最も多い遺伝性腎疾患とされていますが、日本での発生率はよくわかっていませんでした。本研究では比較的大規模なネコの疫学調査を実施することで国内での発生率や好発品種をはじめ推定しました。
- ◆ネコが多発性嚢胞腎はPKD1遺伝子のエクソン29にナンセンス多型(chrE3:g.42858112C>A)が生じることで発症することが知られており、この一つの多型がネコが多発性嚢胞腎の多くの症例で検出されます。しかし多発性嚢胞腎を発症したネコの一部ではPKD1遺伝子エクソン29のナンセンス多型(chrE3:g.42858112C>A)が認められない症例も報告されており、その他の多型の存在が推測されていました。
- ◆本研究では、多発性嚢胞腎のネコでのみ見つかった新規の多型として、PKD1遺伝子エクソン15に4種類の多型(chrE3:g.42848361A>C、chrE3:g.42848725delC、chrE3:g.42849470G>C、chrE3:g.42850283C>T)を同定しました。今回の知見は、ネコが多発性嚢胞腎の新規遺伝子診断の開発および遺伝子検査に基づいた適切な交配による予防法の確立につながることを期待されます。



多発性嚢胞腎を発症したネコの腎臓（MRI検査）

発表内容

東京大学大学院農学生命科学研究科の前田真吾准教授、アニコム先進医療研究所株式会社の松本悠貴研究員、国立遺伝学研究所の中村保一教授らの研究グループは、多発性嚢胞腎のネコでのみ検出されるPKD1遺伝子多型を新たに4種類同定しました。

多発性嚢胞腎は、ネコで最も一般的な遺伝性腎疾患です。腎臓に多数の嚢胞が形成されることが特徴であり、時に肝臓や脾臓にも嚢胞が発生します。腎臓に形成された嚢胞は加齢とともに数と大きさを増し、腎実質の圧迫により腎機能が低下します（図1）。ネコ多発性嚢胞腎の多くの症例でPKD1遺伝子エクソン29にナンセンス多型（注1：chrE3:g.42858112C>A）が検出されることが2004年にLyonsらによって報告され、ネコが多発性嚢胞腎の原因と考えられて

います（図2）。この変異体はストップコドンとなるため、それ以降の翻訳が停止し、C末端側のタンパク質が約25%喪失します。この変異体がホモ接合体の場合、胎生致死となるため、多発性嚢胞腎のネコは必ずヘテロの多型を有することが知られています。これまでに海外における複数の疫学調査が報告されていますが、日本での大規模な疫学調査は行われていませんでした。また、PKD1 遺伝子エクソン 29 のナンセンス多型（chrE3:g.42858112C>A）以外の遺伝子多型が存在するのかについては、国内・海外ともに報告がなく不明でした。

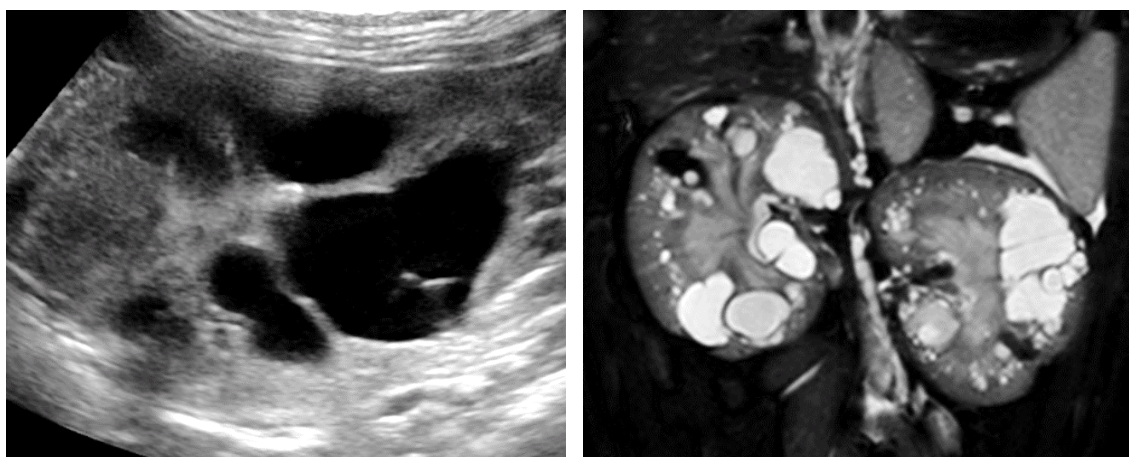


図1 多発性嚢胞腎を発症したネコの画像所見（左：超音波検査、右：MRI 検査）

超音波検査では腎臓の皮質に無エコー性の嚢胞が認められる。MRI 検査では T2 強調画像で高信号の嚢胞が多数認められる。

健康ネコ	-ACCTGTTGCGTCCTC-
PKD①	-ACCTGTTGAAGTCCTC-
PKD②	-ACCTGTTGAAGTCCTC-
PKD③	-ACCTGTTGAAGTCCTC-
PKD④	-ACCTGTTGAAGTCCTC-
PKD⑤	-ACCTGTTGAAGTCCTC-

図2 ネコの多発性嚢胞腎で見られる PKD1 遺伝子エクソン 29 ナンセンス多型

多発性嚢胞腎を発症したネコの多くで PKD1 遺伝子のエクソン 29 に “TGC” がストップコドンである “TGA” に置換するナンセンス変異（chrE3:g.42858112C>A）を認める。

本研究では、2015 年から 2018 年の間に東京大学大学院農学生命科学研究科附属動物医療センターに来院し、血液検査を実施したネコ 1,281 頭を対象に疫学調査を行いました。各ネコの血液から DNA を抽出し、PKD1 遺伝子エクソン 29 ナンセンス多型（chrE3:g.42858112C>A）の有無を調べたところ、1.8%（23/1,281 頭）のネコが PKD1 遺伝子エクソン 29 ナンセンス多型（chrE3:g.42858112C>A）を保有していました。このナンセンス多型は、画像検査で腎臓に多発性の嚢胞を認めた 21 頭のネコのうち 15 頭（71.4%）で認められました。ペルシャ、スコティッシュ・フォールド、エキゾチック・ショートヘアでは、他の品種に比べて PKD1 遺伝子エクソン 29 ナンセンス多型（chrE3:g.42858112C>A）を有する確率が有意に高いことがわかりました。

本研究で調べた 1,281 頭のネコのうち、6 頭（0.5%）は画像検査にて腎臓に多発性の嚢胞を確認したものの、PKD1 遺伝子エクソン 29 ナンセンス多型（chrE3:g.42858112C>A）は検出されま

せんでした。そのためこれら 6 頭のネコでは PKD1 遺伝子の他の領域に有害な多型が存在するという仮説を立て、アニコム先進医療研究所株式会社および国立遺伝学研究所と共同で、PKD1 遺伝子の全エクソンを対象にターゲットリシーケンス (注 2) を実施しました。その結果、PKD1 遺伝子エクソン 29 ナンセンス多型 (chrE3:g.42858112C>A) を持たない多発性嚢胞腎のネコでのみ検出される 4 種類の新規遺伝子多型 (chrE3:g.42848361A>C、chrE3:g.42848725delC、chrE3:g.42849470G>C、chrE3:g.42850283C>T) を同定しました (図 3)。興味深いことに、新たに同定された 4 種類の PKD1 遺伝子多型はすべてエクソン 15 に位置していました。この中で、chrE3:g.42848725delC はフレームシフトを起こす多型 (注 3) であることから翻訳産物に大きなダメージを与えると考えられました。残りの 3 つの多型はミスセンス多型 (注 4) でしたが、この中で特に chrE3:g.42850283C>T が翻訳産物にダメージを与える可能性のある多型であることが解析プログラムにより予想されました。

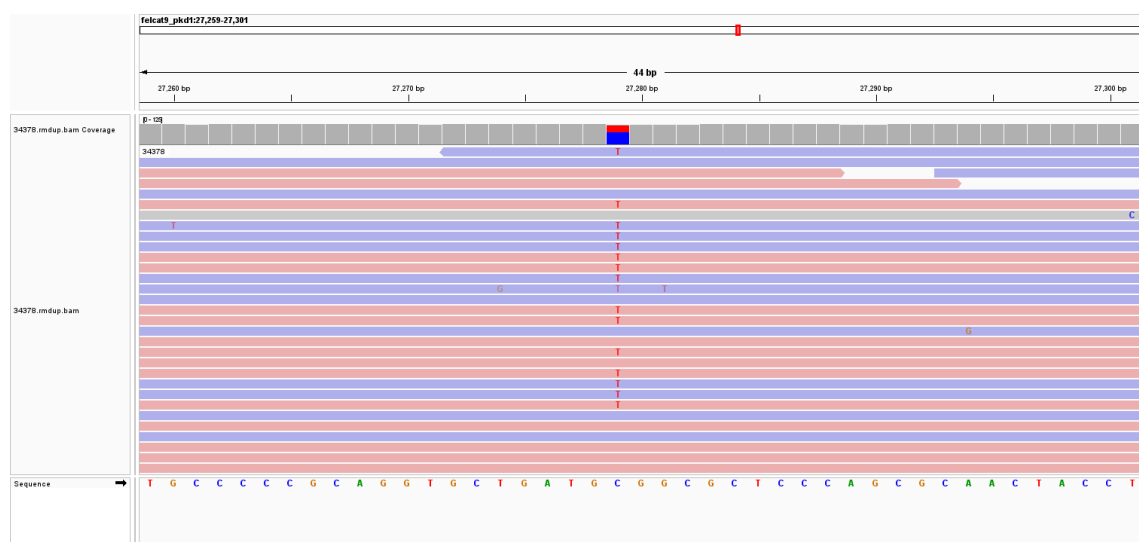


図 3 ターゲットリシーケンスによるネコ多発性嚢胞腎の新規遺伝子多型の解析例

図は新しく同定した PKD1 遺伝子エクソン 15 のミスセンス多型 (chrE3:g.42850283C>T) を示す。

本研究成果は、ネコの多発性嚢胞腎における病態生理の理解、新規遺伝子診断の開発、ひいては遺伝子検査に基づいた適切な交配による予防法の確立につながる可能性があります。

発表者

東京大学大学院農学生命科学研究科・農学部 獣医学専攻

下森 文敬（博士課程）
野々垣 彩香（研究当時：学部生）
茂木 朋貴（研究当時：特任助教）
米澤 智洋（准教授）
桃井 康行（教授）
前田 真吾（准教授）

アニコム先進医療研究所株式会社 研究開発部

松本 悠貴（研究員）

国立遺伝学研究所 情報研究系

坂本 美佳（特任研究員）
谷澤 靖洋（助教）
中村 保一（教授）

論文情報

〈雑誌〉 Journal of Feline Medicine and Surgery

〈題名〉 Large-scale epidemiological study on feline autosomal dominant polycystic kidney disease and identification of novel PKD1 gene variants

〈著者〉 Fumitaka Shitamori, Ayaka Nonogaki, Tomoki Motegi, Yuki Matsumoto, Mika Sakamoto, Yasuhiro Tanizawa, Yasukazu Nakamura, Tomohiro Yonezawa, Yasuyuki Momoi, Shingo Maeda*（*責任著者）

〈DOI〉 10.1177/1098612X231185393

〈URL〉（未定）

注意事項

日本時間 7 月 25 日 18 時（英国夏時間：25 日午前 10 時）以前の公表は禁じられています。

研究助成

本研究は、科研費（課題番号：JP19H00968 および 23H00357）およびアニコムキャピタル研究助成（EVOLVE）の支援により実施されました。

用語解説

（注1）ナンセンス多型

タンパク質の翻訳を停止させるような遺伝子多型。ナンセンス多型はタンパク質の機能異常を引き起こし、病気の発症につながる可能性がある。

（注2）ターゲットリシーケンス

次世代シーケンサーという装置を使って特定の遺伝子領域の配列を集中的に読む手法。全ゲノムシーケンスと比較して、時間とコストを削減することができる。

（注3）フレームシフト多型

遺伝子の塩基配列に挿入や欠失が生じることで遺伝子の塩基配列がずれてしまい、タンパク質の翻訳が正しく行われなくなるような遺伝子多型。フレームシフト多型はタンパク質の機能異常を引き起こし、病気の発症につながる可能性がある。

（注4）ミスセンス多型

タンパク質の翻訳中にコードされるアミノ酸が別のアミノ酸に置き換わるような遺伝子多型。置き換わるアミノ酸の種類によって、タンパク質の機能異常を起こす場合と起こさない場合がある。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

東京大学大学院農学生命科学研究科 獣医学専攻 獣医臨床病理学研究室
准教授 前田真吾（まえだ しんご）
研究室 HP : <https://www.maedalab.com/>

〈報道に関する問合せ〉

東京大学農学部総務課 広報情報担当

国立遺伝学研究所 リサーチ・アドミニストレーター室 広報チーム

アニコム先進医療研究所株式会社