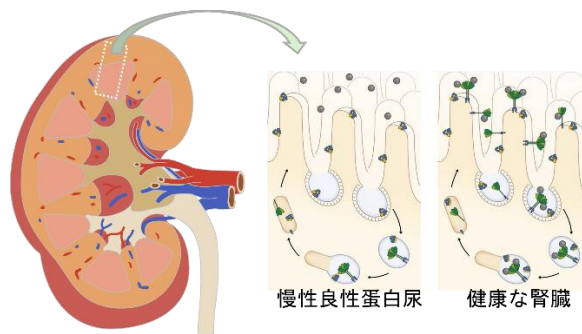


## 慢性良性蛋白尿の発症機序の一端を解明

—タンパク質回収システムの異常による新たな病態概念を提唱—

### 発表のポイント

- ◆慢性良性蛋白尿の原因である *CUBN* 遺伝子の C 末端のミスセンスバリエント（アミノ酸の置換）が、タンパク質回収システム（*CUBN*-*AMN* 経路）の全般的な破綻を引き起こすことをヒトの腎組織で初めて直接証明しました。
- ◆これにより、慢性良性蛋白尿の詳細な発症機序が明らかになりました。
- ◆巨赤芽球性貧血を伴わないにもかかわらず同経路が障害される状態を、新たな病態概念「腎限局型イマースルンド・グレスベック症候群」として提唱しました。本概念の導入は、慢性良性蛋白尿の診断・治療戦略の再考につながることを期待されます。



図：CUBN-AMN 経路が機能的に破綻していることをヒトの腎組織で初めて直接証明

### 概要

東京大学医学部附属病院 小児科の滝澤慶一助教と張田豊准教授、横浜市立大学大学院医学研究科 遺伝学の松本直通教授らの研究グループは、慢性良性蛋白尿（注 1）の原因とされる *CUBN* 遺伝子の C 末端に生じる病的バリエント（注 2）について、その蛋白尿の発症機序の一端を明らかにしました。

従来、タンパク質が途中で切断されるナンセンス変異などでは、同経路の異常が知られていましたが、アミノ酸配列の一部が変わる C 末端のミスセンスバリエントにおいては、近位尿細管におけるエンドサイトーシス機構（タンパク質回収システム）の構造的完全性は保たれると考えられてきました。

本研究では、遺伝子解析と過去の腎組織の再評価を組み合わせることで、このミスセンスバリエントにおいても、近位尿細管の刷子縁（注 3）に局在する二つのタンパク質 *CUBN*（キュビリン）および *AMN*（アムニオンレス）が完全に消失し、*CUBN*-*AMN* 経路（注 4）が機能的に破綻していることをヒトで初めて直接証明しました。

本成果によって、従来の病態理解が更新され、診断および治療戦略の再考につながることを期待されます。

## 発表内容

### 【研究背景】

CUBN と AMN からなる複合体は、腎臓の近位尿細管や腸管の表面（刷子縁）に発現しています。この複合体は、近位尿細管ではアルブミンを主体とするタンパク質を、腸管ではビタミン B<sub>12</sub>を回収（再吸収）するために不可欠なタンパク質回収システム（CUBN-AMN 経路）として働いています。この経路が破綻する疾患として、AMN の病的バリエーションや CUBN の N 末端病的バリエーションによって生じるイマースルンド・グレスベック症候群（注 5）が知られており、蛋白尿に加えて、腸管でのビタミン B<sub>12</sub>の吸収障害による巨赤芽球性貧血を伴うことが特徴です。

これに対し、慢性良性蛋白尿は、CUBN 遺伝子の両アレル性病的バリエーションにより生じる小児期発症の遺伝性疾患ですが、前述の疾患とは異なり貧血を伴わず、腎機能が長期間保たれることを特徴とします。従来、タンパク質が途中で途切れる CUBN のナンセンス変異などでは同経路への影響が知られていましたが、慢性良性蛋白尿の原因となる C 末端のミスセンスバリエーションにおいては、近位尿細管におけるタンパク質回収システム（エンドサイトーシス機構）の構造的完全性は保たれると考えられていました。そのため、なぜ蛋白尿が発生するのか、その詳細な機序は十分に解明されていませんでした。

### 【研究内容】

本研究では、乳児期から 10 年以上にわたり持続する孤立性蛋白尿を呈した 1 例の患者さんの臨床経過と、当時の腎組織を詳細に解析しました。臨床経過では、貧血を認めず、血清アルブミン値および腎機能が正常であるにもかかわらず、10 年以上にわたり持続する孤立性蛋白尿を呈した点が特徴的でした。1 歳時の腎生検では軽微な糸球体硬化のみが認められ、プレドニゾンという薬剤を用いたステロイド治療が行われましたが、蛋白尿の改善はみられませんでした。

2 歳時に行った全エクソーム解析（注 6）では診断に至らなかったものの、その後 CUBN 遺伝子の C 末端に生じる病的バリエーションによる慢性良性蛋白尿の概念確立を受けて再解析を行った結果、原因となる CUBN 遺伝子の末端の両アレルに病的バリエーションが同定されました（図 1）。

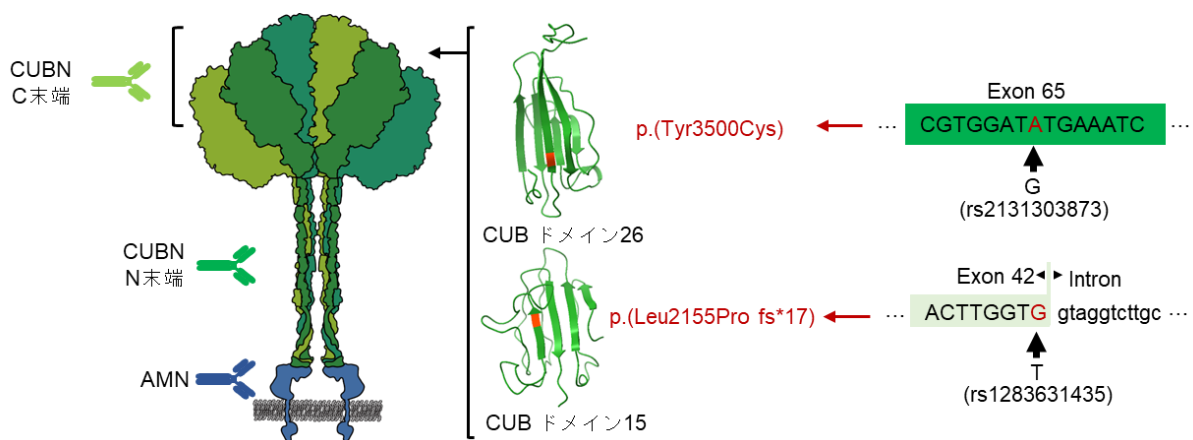


図 1 : CUBN-AMN 複合体の模式図

患者さんでは CUBN 遺伝子に二つのバリエーションが同定されました。（本模式図は、既報に基づき、Creative Commons Attribution 4.0 International License の下で改変したものです。）

さらに、保存されていた腎臓の組織を詳しく解析した結果、別のタンパク質回収分子である LRP2（注 7）は正常な位置に保たれているにもかかわらず、CUBN と AMN だけが本来働くべき場所である細胞の表面（近位尿細管の刷子縁）から選択的に消失していることを明らかにしました（図 2）。これは、腎臓におけるタンパク質回収システムがうまく組み立てられず完全に壊れていることを、実際の患者さんの組織で直接突き止めた非常に重要な証拠です。

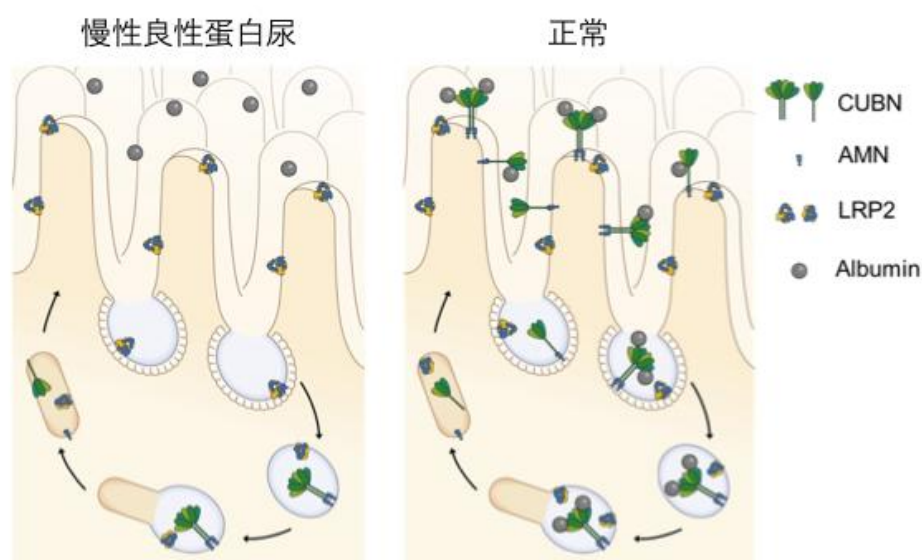


図 2：慢性良性蛋白尿における近位尿細管細胞の変化

タンパク質を回収する役割を持つ CUBN と AMN、および別の回収用分子である LRP2 の腎臓の尿細管細胞での配置を調べました。この図は患者さんおよび健康な腎臓（コントロール）の模式図として表示したものです。健康な腎臓では、これら三つの分子すべてが、本来働くべき場所である「細胞の表面（近位尿細管の刷子縁）」に明瞭に配置されています。一方、患者さんの腎臓では、LRP2 は正常に配置されていたにもかかわらず、CUBN と AMN は細胞の表面から完全に消失していました。さらに、患者さんの場合は CUBN と AMN が細胞の内部（細胞質）にわずかに留まっている様子が観察され、これらの分子が表面まで正しく運ばれず、システムが機能していないことがわかりました。

これらの結果から、慢性良性蛋白尿はこの経路の全体的な破綻が原因であり、腸管でのビタミン B<sub>12</sub> 吸収障害（貧血）を伴わない『腎局限型イマースルンド・グレスベック症候群』として統一的に理解できることが明らかとなりました。すなわち、貧血などの腎外症状を伴う『イマースルンド・グレスベック症候群』と『慢性良性蛋白尿』の二つが、腎臓においては全く同じシステム（分子経路）の障害を呈していることを実際の組織で証明し、一連の疾患スペクトラムとして再定義した点が重要です。

#### 【今後の展望】

本研究は、持続性蛋白尿の診断における遺伝子解析および詳細な組織評価の重要性を示すとともに、不必要な免疫抑制治療の回避につながる新たな診療戦略の確立に寄与することが期待されます。

なお、本研究は東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会審査委員会の承認のもと実施されました。

## 発表者・研究者等情報

東京大学

医学部附属病院 小児科  
滝澤 慶一 助教

大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻 小児医学講座  
張田 豊 准教授  
兼：東京大学医学部附属病院 小児科

横浜市立大学

大学院医学研究科 遺伝学  
松本 直通 教授  
兼：横浜市立大学附属病院 難病ゲノム診断科・遺伝子診療科

## 論文情報

雑誌名：Kidney International (Clinical Journey in Translational Medicine に掲載)

題名：CUBN-AMN Pathway Loss in Chronic Benign Proteinuria

著者名：Keiichi Takizawa, Go Horie, Yoichiro Oda, Yuko Kajihō, Shoichiro Kanda, Atsushi Fujita, Naomichi Matsumoto, Yutaka Harita\* (\*責任著者)

DOI：10.1016/j.kint.2026.03.023

## 研究助成

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業「基盤研究 (C) (課題番号：JP18K07872)、基盤研究 (C) (課題番号：JP22K15901)、基盤研究 (B) (課題番号：JP24K02230)」、ならびに日本医療研究開発機構 (AMED) 「難治性疾患実用化研究事業 (課題名「未到達領域のロングリードジェノミクス：未解決症例の解明」、「未診断疾患イニシアチブ (IRUD)：希少・未診断疾患に対する診断プログラム基盤の開発と患者還元を推進する研究」、「難病のゲノム医療実現に向けた全ゲノム解析の実施基盤の構築と実践」、「RFC1 関連スペクトラム障害 CANVAS の病態解明」、「希少難病に対する N-of-1+核酸医薬創薬研究」)」および武田科学振興財団の支援を一部受けて実施されました。

## 用語解説

(注 1) 慢性良性蛋白尿 (PROCHOB：Chronic Benign Proteinuria)

CUBN 遺伝子の C 末端の両アレル性病的バリエントにより生じる遺伝性の蛋白尿で、小児期から持続する蛋白尿を認める一方で、腎機能は長期間保たれることが特徴である。その蛋白尿発症機序の詳細は十分には解明されていなかった。

(注 2) 病的バリエント

遺伝子の DNA 配列に見られる個体間の多様性 (バリエント) のうち、病気の発症原因となるものを指す。本研究においては、CUBN 遺伝子のタンパク質のアミノ酸配列を変化させる「ミスセンスバリエント」などを指している。

(注 3) 近位尿細管の刷子縁

腎臓の近位尿細管上皮細胞の管腔側に存在する微絨毛構造で、再吸収機能を担う重要な部位である。タンパク質や電解質の再吸収に関与する多くの輸送体や受容体が存在する。

(注 4) CUBN-AMN 経路

近位尿細管において、糸球体で濾過されたタンパク質を再吸収するための主要な受容体複合体であり、CUBN (cubilin : キュビリン) と AMN (amnionless : アムニオンレス) から構成される。これらは近位尿細管の刷子縁に局在し、タンパク質の取り込み (エンドサイトーシス) に重要な役割を果たす。

(注 5) イマースルンド・グレスベック症候群 (Imerslund-Gräsbeck syndrome)

*CUBN* 遺伝子または *AMN* 遺伝子の病的バリエーションにより生じる遺伝性疾患で、蛋白尿に加え、腸管でのビタミン B<sub>12</sub>吸収障害により巨赤芽球性貧血を来することが特徴である。本研究で示された病態は、このうち腎臓に限局した「腎限局型イマースルンド・グレスベック症候群」として理解される。

(注 6) 全エクソーム解析

全ゲノムにわたるタンパク質コード遺伝子を網羅的に解析する技術。ヒト疾患ゲノム解析の遺伝学的原因探索に用いられる。

(注 7) LRP2 (low-density lipoprotein receptor-related protein 2, megalin)

近位尿細管管腔側に発現するエンドサイトーシス受容体の一つで、タンパク質、ペプチド、薬剤などの再吸収に関与する。本研究では、この LRP2 の局在が保たれていることが、CUBN-AMN 経路の選択的障害を示す重要な所見となった。