

令和元年5月29日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09694

研究課題名(和文)尿バイオマーカーによる小児IgA腎症新規診断法の確立

研究課題名(英文) Establishment of new diagnostic biomarker for childhood IgA nephropathy

研究代表者

島 友子 (Shima, Yuko)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：60433364

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：IgA腎症は、最も頻度の高い慢性糸球体腎炎であり腎不全の主要原因である。その診断には現在侵襲的腎生検が必要であり、非侵襲的な尿バイオマーカーを用いた診断や病勢の把握が可能かどうかを検討した。

IgA腎症患者と他の腎疾患の尿検体を用い、尿中の各部位由来の蛋白のmRNAの発現量の比較を行った。IgA腎症は他の腎炎に比べてL-FABP1, Megalin, Thy1, Cubilinの発現が低かった。また、IgA腎症においてKIM-1の発現が蛋白尿と血尿と関連し、半月体のある症例ではIL-18が高かった。Gd-IgA1については他の腎炎でも上昇していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IgA腎症は最多の慢性糸球体腎炎であり、腎不全の原因となるため早期に診断し治療が必要であるが、これまで侵襲的な腎生検による診断が必要であるため、一部の医療機関でしか施行できず、入院を必要とする侵襲的検査であり、医療的介入の遅れにつながると考えられた。

今回行った非侵襲的検査である尿検査でのバイオマーカーの測定により、IgA腎症の病勢の把握が可能となる可能性があり、これまで病勢の把握のために反復腎生検の施行を考慮しなければならなかった状態が回避できると思われる。

ただ今回の研究では、様々なバイオマーカーを測定したがIgA腎症特異的のマーカーを見出すことが出来なかった

研究成果の概要(英文)：IgA nephropathy is the most common form of chronic glomerulonephritis and the main cause of end-stage renal disease. Diagnosis of IgA nephropathy require invasive kidney biopsies. So we examined the usefulness of more non-invasive urine biomarkers for the diagnosis of IgA nephropathy and its severity.

We compared the expressions of mRNA (L-FABP, Megalin, Thy1, Cubilin, KIM-1, IL-18) of urine between in the patients with IgA nephropathy and other chronic kidney diseases.

The expressions of L-FABP1, Megalin, Thy1, Cubilin is significantly lower in IgA nephropathy than the other. And the expression of KIM-1 is significantly correlated with proteinuria and hematuria in IgA nephropathy. The cases with crescents showed significantly higher level of IL-8. The expression of Gd-IgA1 was found in the patients with other glomerulonephritis.

研究分野：小児腎臓病

キーワード：小児IgA腎症 尿バイオマーカー 腎生検

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

IgA 腎症は、小児、成人において最も頻度の高い慢性糸球体腎炎であり、腎不全の主要原因である。現在、その診断には腎生検による病理組織学的診断を待たなければならず、より非侵襲的で疾患特異的なバイオマーカーが求められている。

尿は非侵襲的に採取できることから、尿バイオマーカーを用いた慢性糸球体腎炎の診断や病勢の予想ができることと臨床的に非常に有用である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、小児において最も頻度の高い慢性糸球体腎炎である IgA 腎症患者における尿バイオマーカーを確立し、最終目標は尿バイオマーカー測定結果による IgA 腎症の診断、およびその病勢の把握することである。

## 3. 研究の方法

腎生検で診断が確定している小児腎疾患患者 (微小変化型ネフローゼ症候群、膜性増殖性糸球体腎炎、紫斑病性腎炎、ループス腎炎、IgA 腎症) の尿検体を用いて、尿バイオマーカー (L-FABP, KIM-1, Cubilin, IL-18, NGAL, Megalin, Podocin, Thy1) の測定を行い、IgA 腎症と他の腎炎との比較をおこなった。

また、IgA 腎症患者の検体で各腎生検組織病変と上記バイオマーカーとの相関の有無について検討した。

## 4. 研究成果

IgAN 患者は他の腎疾患患者に比べて、L-FABP ( $p < 0.01$ )、Megalin ( $p = 0.03$ )、Thy1 ( $p = 0.02$ ) および Cubilin ( $p < 0.01$ ) の発現のレベルが低かった。

KIM-1 の発現は IgAN 患者におけるタンパク尿 ( $p = 0.01$ ) および血尿 ( $p = 0.03$ ) に有意に関連していた。

半月体を有する IgAN 患者は、IL-18 の発現が有意に高かった ( $p = 0.03$ )。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 16 件)

1. Fujimura J, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Nakanishi K, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Nakanishi K, Shima Y, Miyako K, Nozu Y, Morisada N, Nagase H, Ninchoji T, Kaito H, Iijima K. Clinical and Genetic Characteristics in Patients With Gitelman Syndrome. 査読有, *Kidney Int Rep.* 4(1):119-125, 2018 doi: 10.1016/j.ekir.2018.09.015.
2. Sakakibara N, Morisada N, Nozu K, Nagatani K, Ohta T, Shimizu J, Wada T, Shima Y, Yamamura T, Minamikawa S, Fujimura J, Horinouchi T, Nagano C, Shono A, Ye MJ, Nozu Y, Nakanishi K, Iijima K. Clinical spectrum of male patients with OFD1 mutations. 査読有, *J Hum Genet.* 64(1):3-9, 2019 doi: 10.1038/s10038-018-0532-x.
3. Hama T, Nakanishi K, Ishikura K, Ito S, Nakamura H, Sako M, Saito-Oba M, Nozu K, Shima Y, Iijima K, Yoshikawa N; Japanese Study Group of Kidney Disease in Children (JSKDC). Study protocol: high-dose mizoribine with prednisolone therapy in short-term relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome to prevent frequent relapse

- (JSKDC05 trial). 査読有, BMC Nephrol. 10;19(1):223. 2018 doi: 10.1186/s12882-018-1033-z.
4. Jia X, Horinouchi T, Hitomi Y, Shono A, Khor SS, Omae Y, Kojima K, Kawai Y, Nagasaki M, Kaku Y, Okamoto T, Ohwada Y, Ohta K, Okuda Y, Fujimaru R, Hatae K, Kumagai N, Sawanobori E, Nakazato H, Ohtsuka Y, Nakanishi K, Shima Y, Tanaka R, Ashida A, Kamei K, Ishikura K, Nozu K, Tokunaga K, Iijima K; Research Consortium on Genetics of Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome in Japan. Strong Association of the HLA-DR/DQ Locus with Childhood Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome in the Japanese Population. 査読有, J Am Soc Nephrol. 29(8):2189-2199. 2018 doi: 10.1681/ASN.2017080859.
  5. Shima Y, Nakanishi K, Kaku Y, Ishikura K, Hataya H, Matsuyama T, Honda M, Sako M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N; Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Combination therapy with or without warfarin and dipyridamole for severe childhood IgA nephropathy: an RCT. Pediatr Nephrol. 査読有, 33:2103-2112. 2018. doi: 10.1007/s00467-018-4011-6.
  6. Horinouchi T, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Omori T, Nakanishi K, Fujimura J, Ashida A, Kitamura M, Kawano M, Shimabukuro W, Kitabayashi C, Imafuku A, Tamagaki K, Kamei K, Okamoto K, Fujinaga S, Oka M, Igarashi T, Miyazono A, Sawanobori E, Fujimaru R, Nakanishi K, Shima Y, Matsuo M, Ye MJ, Nozu Y, Morisada N, Kaito H, Iijima K. Detection of Splicing Abnormalities and Genotype-Phenotype Correlation in X-linked Alport Syndrome. 査読有, J Am Soc Nephrol. 査読有, :2244-2254. 2018. doi: 10.1681/ASN.2018030228.
  7. Hama T, Nakanishi N, Suzuki M, Shima Y, Suzuki H. Serine Protease Inhibitor Kazal Type I (SPINK1) Mutation: A Risk Factor for Early-onset Chronic Pancreatitis? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 査読有, 67(2):e40. 2018 doi: 10.1097/MPG.0000000000002024.
  8. Minamikawa S, Nozu K, Nozu Y, Yamamura T, Taniguchi-Ikeda M, Nakanishi K, Fujimura J, Horinouchi T, Shima Y, Nakanishi K, Hattori M, Kanda K, Tanaka R, Morisada N, Nagano C, Sakakibara N, Nagase H, Morioka I, Kaito H, Iijima K. Development of ultra-deep targeted RNA sequencing for analyzing X-chromosome inactivation in female Dent disease. J Hum Genet. 査読有, 63(5):589-595. 2018 doi: 10.1038/s10038-018-0415-1.
  9. Yamamura T, Nozu K, Fu XJ, Nozu Y, Ye MJ, Shono A, Yamanouchi S, Minamikawa S, Morisada N, Nakanishi K, Shima Y, Yoshikawa N, Ninchoji T, Morioka I, Kaito H, Iijima K. Natural History and Genotype-Phenotype Correlation in Female X-Linked Alport Syndrome. Kidney Int Rep. 査読有, 2(5):850-855. 2017 doi: 10.1016/j.ekir.2017.04.011.
  10. Hama T, Nakanishi K, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, Shima Y, Miyajima M, Nozu K, Nagao S, Takahashi H, Sako M, Iijima K, Yoshikawa N, Suzuki H. Aberrant Smad3 phosphoisoforms in cyst-lining epithelial cells in the cpk mouse, a model of autosomal recessive polycystic kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol. 査読有, 313(6):F1223-F1231. 2017 doi: 10.1152/ajprenal.00697.2016.

11. Horinouchi T, Nozu K, Kamiyoshi N, Kamei K, Togawa H, Shima Y, Urahama Y, Yamamura T, Minamikawa S, Nakanishi K, Fujimura J, Morioka I, Ninchoji T, Kaito H, Nakanishi K, Iijima K. Diagnostic strategy for inherited hypomagnesemia. Clin Exp Nephrol. 査読有,21(6):1003-1010. 2017 doi: 10.1007/s10157-017-1396-7.
12. Shima Y, Nakanishi K, Sato M, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, Nozu K, Sako M, Iijima K, Suzuki H, Yoshikawa N. IgA nephropathy with presentation of nephrotic syndrome at onset in children. Pediatr Nephrol. 査読有,32(3):457-465. 2017 doi: 10.1007/s00467-016-3502-6.
13. Fu XJ, Nozu K, Eguchi A, Nozu Y, Morisada N, Shono A, Taniguchi-Ikeda M, Shima Y, Nakanishi K, Vorechovsky I, Iijima K. X-linked Alport syndrome associated with a synonymous p.Gly292Gly mutation alters the splicing donor site of the type IV collagen alpha chain 5 gene. Clin Exp Nephrol. 査読有, 20(5):699-702. 2016
14. Higa A, Shima Y, Hama T, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, Nozu K, Sako M, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N. Long-term outcome of childhood IgA nephropathy with minimal proteinuria. Pediatr Nephrol. 査読有, 30(12):2121-7. 2015 doi: 10.1007/s00467-015-3176-5.
15. Matsunoshita N, Nozu K, Shono A, Nozu Y, Fu XJ, Morisada N, Kamiyoshi N, Ohtsubo H, Ninchoji T, Minamikawa S, Yamamura T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Shima Y, Kaito H, Iijima K. Differential diagnosis of Bartter syndrome, Gitelman syndrome, and pseudo-Bartter/Gitelman syndrome based on clinical characteristics. Genet Med. 査読有, 18(2):180-8. 2016 doi: 10.1038/gim.2015.56.
16. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Nozu K, Iijima K, Shima Y, Yoshikawa N; Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Group. Risk factors for persistent proteinuria after a 2-year combination therapy for severe childhood IgA nephropathy. Pediatr Nephrol. 査読有, 30(6):961-7.2015 doi: 10.1007/s00467-014-3019-9.

〔学会発表〕(計 14 件)

1. 島友子, 中西浩一, 濱武継, 佐藤匡, 向山弘展, 戸川寛子, 貝藤裕史, 野津寛大, 田中亮二郎, 飯島一誠, 吉川徳茂. 発症時ネフローゼ症候群を呈する小児 IgA 腎症 (NS-IgAN) の検討. 日本小児腎臓病学会学術集会第 50 回記念大会, 2015 年 6 月神戸
2. 島友子, 中西浩一, 佐藤匡, 向山弘展, 濱武継, 野津寛大, 田中亮二郎, 飯島一誠, 吉川徳茂. 半月体形成性糸状体腎炎 (CGN) を呈する小児 IgA 腎症の検討, 第 59 回日本腎臓学会学術総会, 2016 年 6 月横浜
3. 島友子, 中西浩一, 濱武継, 佐藤匡, 向山弘展, 戸川寛子, 貝藤裕史, 野津寛大, 田中亮二郎, 飯島一誠, 吉川徳茂. 発症時急性腎炎症候群を呈する小児 IgA 腎症 (AGN-IgAN) の検討, 第 51 回小児腎臓病学会, 2016 年 7 月名古屋
4. 島友子, 中西浩一, 佐藤匡, 濱武継, 向山弘展, 戸川寛子, 貝藤裕史, 野津寛大, 田中亮二郎, 飯島一誠, 鈴木啓之, 吉川徳茂. 小児 IgA 腎症における糸球体毛細管係蹄 IgA 沈着の臨床病理学的検討, 第 38 回小児腎不全学会, 2016 年 10 月岐阜
5. 島友子, 中西浩一, 佐藤匡, 濱武継, 向山弘展, 戸川寛子, 貝藤裕史, 野津寛大, 田中亮二郎, 飯島一誠, 吉川徳茂. 小児 IgA 腎症における糸球体毛細管係蹄 IgA 沈着の臨床病理

学的検討 第 60 回日本腎臓学会学術総会 2017 年 5 月 仙台

6. Shima Y, Nakanishi K, Sato M, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Kaito H, Nozu K, Ryojiro T, Iijima K, Suzuki H, Yoshikawa N. Clinicopathological significance of glomerular capillary IgA deposition in childhood IgA Nephropathy 第 51 回小児腎臓病学会 2017 年 6 月 東京
7. 島友子、中西浩一、浜武継、田中侑、佐藤匡、向山弘展、戸川寛子、鈴木啓之、吉川徳茂 小児全身性エリテマトーデス (SLE) における尿所見が軽微なループス腎炎に関する臨床病理学的検討 第 39 回小児腎不全学会 2017 年 9 月淡路島
8. 島友子、中西浩一、浜武継、田中侑、貝藤裕史、野津寛大、田中亮二郎、飯島一誠、吉川徳茂、鈴木啓之. 小児 IgA 腎症における尿蛋白再燃因子の検討 第 121 回日本小児科学会学術集会 2018 年 4 月 福岡
9. 島友子、中西浩一、浜武継、田中侑、佐藤匡、向山弘展、戸川寛子、貝藤裕史、野津寛大、田中亮二郎、鈴木啓之、飯島一誠、吉川徳茂. 小児 Silent lupus nephritis に関する臨床病理学的検討 第 53 回小児腎臓病学会 2018 年 6 月 福島
10. 島友子、中西浩一、浜武継、貝藤裕史、野津寛大、田中亮二郎、鈴木啓之、飯島一誠、吉川徳茂. 小児 IgA 腎症における尿蛋白再燃因子の検討 第 40 回小児腎不全学会 2018 年 11 月 宮崎
11. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Sato M, Togawa H, Mukaiyama H, Kaito H, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Childhood IgA nephropathy with nephrotic syndrome (NS-IgAN) at onset. 48th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, November 5-8,2015, San Diego, USA
12. Shima Y, Nakanishi K, Sato M, Nozu K, Tanaka R, Suzuki H, Yoshikawa N. Crescentic IgA Nephropathy (C-IgAN) in children. 17th IPNA, September 20-24, 2016, Iguacu, Brazil
13. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, Kaito H, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Suzuki H, Yoshikawa N, Childhood IgA nephropathy presenting acute nephritic syndrome at onset. (Publication only) 49th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, November 15-20,2016, Chicago, USA
14. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Sato M, Tanaka Y, Mukaiyama H, Kaito H, Nozu K, Tanaka R, Suzuki H, Iijima K, Yoshikawa N. Clinicopathological significance in juvenile-onset silent lupus nephritis. The 52nd Annual Meeting of the American Society of Nephrology, October 23-28, 2018, San Diego, USA

〔図書〕(計 3 件)

1. 島友子 小児腎臓病学改訂第 2 版、第 2 章 尿細管間質性疾患 3.Dent 病・Lowe 症候群 日本小児腎臓病学会編集、pp251-254、診断と治療社、東京、2017
2. 飯島一誠、柏原直樹、中西浩一、井藤奈央子、楠原仙太郎、朽方豊夢、島友子、仲野敦子、野津寛大、濱田陸、林宏樹、南川将吾、山村智彦 アルポート症候群診療ガイドライン 2017 .疫学・予後 日本小児腎臓病学会編集、pp12-15、診断と治療社、東京、2017
3. 島友子 小児 IgA 腎症の臨床、第 2 章 IgA 腎症の診断と病態・疫学・歴史・IgA 腎症発見のための学校検尿の意義、pp40-43、東京医学社、東京、2018

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等 該当なし

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：吉川徳茂

ローマ字氏名： Yoshikawa Norishige

所属研究機関名：和歌山県立医科大学

部局名：医学部

職名：臨床研究センター長

研究者番号（8桁）：10158412

研究分担者氏名：中西浩一

ローマ字氏名： Nakanisi Koichi

所属研究機関名：琉球大学

部局名：医学系研究科

職名：教授

研究者番号：50336880

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。