

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09692

研究課題名(和文)新規腎病理概念IgM形質細胞尿細管間質性腎炎の疾患概念の確立と病態機序の解明

研究課題名(英文) Establishment and elucidation of the mechanisms of new renal pathological entity "IgM-positive plasma cell tubulointerstitial nephritis"

研究代表者

高橋 直生 (Takahashi, Naoki)

福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・助教

研究者番号：30377460

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：2017年われわれはIgM陽性形質細胞が多く浸潤している尿細管間質性腎炎(IgMPC-TIN)の臨床・病理学的特徴をJ Am Soc Nephrol誌に報告した。その臨床的特徴は、100%に遠位型尿細管性アシドーシス、92%に尿糖(Fanconi症候群)、82%に抗ミトコンドリア抗体陽性、46%に原発性胆汁性胆管炎の合併があった。また、組織学的特徴は、IgMPCの間質への著明な浸潤像と近位尿細管や集合管におけるCD3陽性Tリンパ球による尿細管炎であった。現在、IgMPC-TIN診断基準の確立を目指し、新たに20施設以上が参加する多施設共同研究をスタートさせ、データを解析している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果として、IgM陽性形質細胞が腎臓に多く存在している腎炎(IgMPC-TIN)を発見し、この病気の症状や顕微鏡所見の特徴を明らかにし、我が国から先行して世界に報告することができた。これは学術的に非常に意義の高いことである。また、この病気は全国では腎生検の0.06%と頻度は多くないが、われわれの施設では0.7%と10倍以上の頻度で認めており、原因不明の腎炎として見逃されてきた可能性が高い。これまで原因不明とされていた病気が新たに見いだされ、その病気の病態解明が進めば、次のステップとして副作用の少ない新しい治療の開発の道が開けるため、社会的意義も高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In 2017, we reported the clinical and histological features of tubulointerstitial nephritis with IgM-positive plasma cells (IgMPC-TIN) in J Am Soc Nephrol. The clinical features were 100% distal renal tubular acidosis, 92% urinary glucose (Fanconi syndrome), 82% anti-mitochondrial antibody positivity, and 46% primary biliary cholangitis. The histological features were marked infiltration of IgMPC into the interstitium and tubulitis with CD3-positive T lymphocytes in the proximal tubules and collecting ducts. In order to establish the diagnostic criteria for IgMPC-TIN, we have started a multi center clinical study in which more than 20 institutions newly participated and we are currently analyzing the data.

研究分野：腎臓内科

キーワード：IgM 形質細胞 尿細管性アシドーシス 原発性胆汁性胆管炎 尿細管間質性腎炎 ファンコニー症候群

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

IgM 陽性形質細胞を伴った尿細管間質性腎炎 (Tubulointerstitial nephritis with IgM positive plasma cells: IgMPC-TIN) は、われわれが提唱する新しい TIN で、2010 年世界に先駆けて 1 例目の報告をしている (Clinical Nephrol, 74: 74-80, 2010)。IgMPC 浸潤とリンパ球による間質性腎炎と T リンパ球による尿細管炎 (近位尿細管・集合管) が特徴である。ありふれた染色にもかかわらず、これまでこの概念が提唱されてこなかったのは、腎生検の gold standard である凍結切片による蛍光抗体法では、間質の IgM 陽性細胞は非特異な像になり易いためと考えられる。また、これまで胚中心を經由し B 細胞が成熟形質細胞に分化し IgG を分泌すると考えられてきたが (Nat Rev Immunol, 15: 160-171, 2015)、近年、胚中心を經由せず直接 plasmablast が成熟 PC に分化し IgM を分泌する過程が存在することが報告され (Nat Commun, 7: 11826, 2016)、IgMPC の存在やその意義が注目されている。

## 2. 研究の目的

多施設共同研究により疑い症例を多数集積し、IgMPC-TIN の臨床的特徴と組織学的特徴を明らかにし、IgMPC-TIN の疾患概念の確立と病態解明を目指す。

## 3. 研究の方法

各共同研究施設の倫理申請を行い、承認された後、ホルマリン固定パラフィン腎生検標本を当科に集積し、酵素抗体法による IgM 陽性細胞、CD138 陽性形質細胞、リンパ球の検討を行う。IgM と CD138 による 2 重染色を行い、全形質細胞中の IgMPC 率や 1 視野当たりの IgMPC 数など、診断基準作成を見据え、組織学的特徴を評価する。尿細管のプロトンポンプや Anion exchanger の発現などの RTA の原因も検討する。臨床データも合わせて集積し、本疾患の臨床的特徴に迫る。

## 4. 研究成果

13 例の症例集積から、2017 年 IgMPC-TIN の臨床・組織学的特徴を J Am Soc Nephrol 誌に報告した。その臨床的特徴は、100%に遠位型尿細管性アシドーシス (d-RTA)、92%に尿糖 (ファンコニー症候群)、82%に抗ミトコンドリア抗体・抗ミトコンドリア M2 抗体のいずれか陽性、46%に原発性胆汁性胆管炎 (PBC) の合併、31%にシェーグレン症候群の合併であった (図 1)。

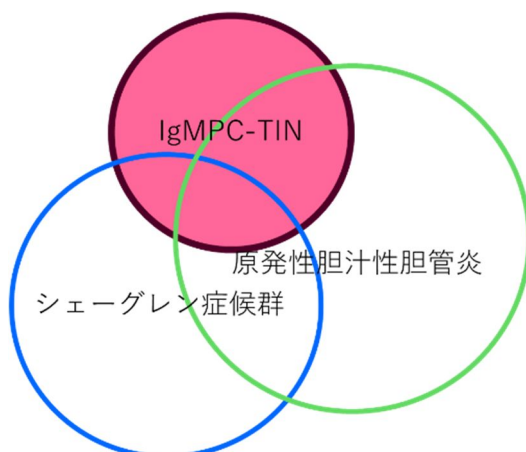
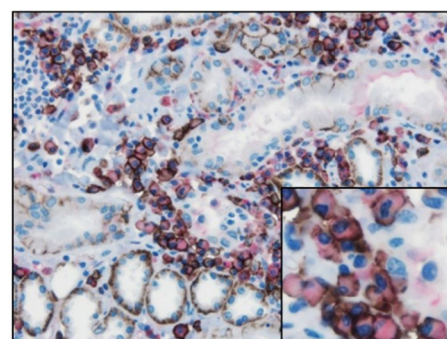


図1 IgMPC-TINの位置づけ



Red: IgM  
Brown: CD138

図2 IgM/CD138による2重染色

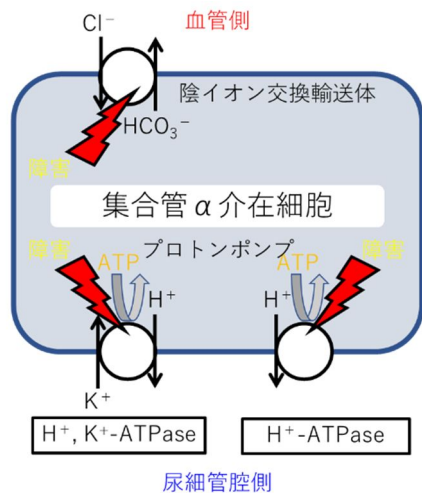


図3 IgMPC-TINにおけるd-RTAのメカニズム

また、組織学的特徴は、IgMPCの間質への著明な浸潤像と近位尿細管や集合管におけるCD3陽性Tリンパ球による尿細管炎であった(図2)。さらに、集合管のプロトンポンプや陰イオン交換輸送体の発現が有意に低下していたため、これらはd-RTAの原因の一つと考えられた(図3)。このプロトンポンプや陰イオン交換輸送体の発現の低下は、尿細管炎による機能障害、あるいは、自己抗体によるポンプ障害の可能性が推測される。

IgMPC-TINの頻度は、全国的全腎生検中0.06%と多くはないが、われわれの施設では0.7%と10倍以上の頻度であり、見逃されている可能性が高い。この原因として

通常の蛍光抗体法のIgM染色では診断が難しい点、また、診断基準が存在しない点などが挙げられる。

そこで、IgMPC-TINの診断基準の確立を目指し、新たに20施設以上が参加する多施設共同研究をスタートさせた。現時点での検討では、ROC解析から顕微鏡400倍視野中に13個以上のIgM陽性PCが必要で(感度100%特異度93.2%)、血中IgMも262mg/dL(感度100%特異度100%)以上が必要条件であった。症例が増えるほどに精度が上がるため、現在、40例の全症例を用いた診断基準のパラメーターを解析している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Naoki Takahashi, Takako Saeki, Atsushi Komatsuda, Chishio Munemura, Takeaki Fukui, Naofumi Imai, Noriyuki Homma, Tsuguru Hatta, Ken-ichi Samejima, Takashi Fujimoto, Tomoyuki Nemoto, Yasunari Nakamoto, Kiyonao Sada, Manabu Sugai, Hironobu Naiki, Haruyoshi Yoshida, Ichiei Narita, Yoshihiko Saito, Masayuki Iwano	4. 巻 28
2. 論文標題 Tubulointerstitial Nephritis with IgM-Positive Plasma Cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 3688-3698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1681/ASN.2016101074">https://doi.org/10.1681/ASN.2016101074</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morikawa Y, Takahashi N, Kamiyama K, Nishimori K, Nishikawa Y, Morita S, Kobayashi M, Fukushima S, Yokoi S, Mikami D, Kimura H, Kasuno K, Yashiki T, Naiki H, Hara M, Iwano M.	4. 巻 141
2. 論文標題 Elevated Levels of Urinary Extracellular Vesicle Fibroblast-Specific Protein 1 in Patients with Active Crescentic Glomerulonephritis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nephron	6. 最初と最後の頁 177-187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000495217.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mikami D, Kobayashi M, Uwada J, Yazawa T, Kamiyama K, Nishimori K, Nishikawa Y, Morikawa Y, Yokoi S, Takahashi N, Kasuno K, Taniguchi T, Iwano M.	4. 巻 222
2. 論文標題 -Hydroxybutyrate, a ketone body, reduces the cytotoxic effect of cisplatin via activation of HDAC5 in human renal cortical epithelial cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Life Sci	6. 最初と最後の頁 125-132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2019.03.008.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Itoh I, Kasuno K, Yamamoto C, Takahashi N, Shimizu H, Ojima T, Hayashi S, Kimura H, Iwano M.	4. 巻 59
2. 論文標題 IgA Vasculitis Developed as an Adverse Effect of Tofacitinib Taken for Rheumatoid Arthritis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 817-821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3668-19.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yokoi S, Kasuno K, Nishimori K, Nishikawa S, Nishikawa Y, Morita S, Kobayashi M, Fukushima S, Mikami D, Takahashi N, Oota Y, Kimura H, Soya Y, Kimata S, Nishimura K, Ono T, Muso E, Yoshida H, Yodoi J, Iwano M.	4. 巻 507
2. 論文標題 Analytical and clinical validation of rapid chemiluminescence enzyme immunoassay for urinary thioredoxin, an oxidative stress-dependent early biomarker of acute kidney injury.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Chim Acta.	6. 最初と最後の頁 271-279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.025">https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.025</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Naoki Takahashi, Haruyoshi Yoshida, Hideki Kimura, Kazuko Kamiyama, Tomomi Kurose, Hidehiro Sugimoto, Toshio Imura, Seiji Yokoi, Daisuke Mikami, Kenji Kasuno, Hiroyuki Kurosawa, Yoshiaki Hirayama, Hironobu Naiki, Masanori Hara, Masayuki Iwano.	4. 巻 -
2. 論文標題 Chronic hypoxia exacerbates diabetic glomerulosclerosis through mesangiolysis and podocyte injury in db/db mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nephrol Dial Transplant	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfaa074	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 1件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Naoki Takahashi, Takako Saeki, Atsushi Komatsuda, Ken-ichi Samejima, Yudai Nishikawa, Kazuhisa Nishimori, Sayu Morita, Mamiko Kobayashi, Yukie Morikawa, Sachiko Fukushima, Seiji Yokoi, Daisuke Mikami, Kenji Kasuno, Hideki Kimura, Ichiei Narita and Masayuki Iwano
2. 発表標題 Tubulointerstitial nephritis with IgM-positive plasma cells
3. 学会等名 American Society of Nephrology 2017 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Naoki Takahashi, Takako Saeki, Atsushi Komatsuda, Chishio Munemura, Tsuguru Hatta, Ken-ichi Samejima, Yudai Nishikawa, Mamiko Kobayashi, Daisuke Mikami, Kenji Kasuno, Hideki Kimura, Hironobu Naiki, Haruyoshi Yoshida, Ichiei Narita and Masayuki Iwano
2. 発表標題 A unique form of tubulointerstitial nephritis with IgM-positive plasma cells
3. 学会等名 ISN Frontier 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yukie Morikawa, Naoki Takahashi, Kazuko Kamiyama, Kazuhisa Nishimori, Yudai Nishikawa, Mamiko Kobayashi, Sachiko Fukushima, Seiji Yokoi, Daisuke Mikami, Hideki Kimura, Kenji Kasuno, Masanori Hara and Masayuki Iwano
2. 発表標題 Elevated levels of urinary extracellular vesicle fibroblast-specific protein 1 in patients with active crescentic glomerulonephritis
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naoki Takahashi, Takako Saeki, Atsushi Komatsuda, Chishio Munemura, Tsuguru Hatta, Ken-ichi Samejima, Yudai Nishikawa, Mamiko Kobayashi, Daisuke Mikami, Kenji Kasuno, Hideki Kimura, Hironobu Naiki, Haruyoshi Yoshida, Ichiei Narita and Masayuki Iwano
2. 発表標題 A unique form of tubulointerstitial nephritis with IgM-positive plasma cells
3. 学会等名 ISN Frontier Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yukie Morikawa, Naoki Takahashi, Kazuko Kamiyama, Sho Nishikawa, Kazuhisa Nishimori, Yudai Nishikawa, Sayu Morita, Mamiko Kobayashi, Sachiko Fukushima, Seiji Yokoi, Daisuke Mikami, Hideki Kimura, Kenji Kasuno, Masayuki Iwano
2. 発表標題 Difference between urinary vesicle fibroblast specific protein1 and urinary soluble CD 163 as a marker of crescent formation
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sho Nishikawa, Naoki Takahashi, Yudai Nishikawa, Sayu Morita, Kazuhisa Nishimori, Mamiko Kobayashi, Sachiko Fukushima, Seiji Yokoi, Daisuke Mikami, Hideki Kimura, Kenji Kasuno, Masayuki Iwano
2. 発表標題 Fanconi syndrome in an elderly patient with membranous nephropathy during treatment with immunosuppressant mizoribine
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋直生、岩野正之
2. 発表標題 免疫グロブリン沈着症 IgM陽性形質細胞浸潤を伴った尿細管間質性腎炎(IgMPC-TIN)の発見
3. 学会等名 日本腎臓学会東部学術大会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福島 佐知子, 高橋 直生, 西川 翔, 横井 靖二, 西森 一久, 小林 麻美子, 森田 紗由, 西川 雄大, 三上 大輔, 木村 秀樹, 糟野 健司, 岩野 正之
2. 発表標題 腎組織の特征的線維化が乏しいIgG4関連腎臓病(IgG4-RKD)の一例
3. 学会等名 日本腎臓学会西部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 直生, 西川 翔, 西森 一久, 福島 佐知子, 森川 幸恵, 西川 雄大, 小林 麻美子, 横井 靖二, 三上 大輔, 木村 秀樹, 糟野 健司, 岩野 正之
2. 発表標題 PLA2R陽性膜性腎症はPLA2R陰性膜性腎症に比べ尿蛋白選択性が低い
3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 高橋直生 岩野正之	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メディカル・サイエンス・インターナショナル	5. 総ページ数 10
3. 書名 Hospitalist	

1. 著者名 高橋直生、岩野正之	4. 発行年 2019年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 6
3. 書名 腎と透析	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>高橋直生先生「これまで見逃されてきた新しいタイプの腎炎を発見」JASNIに掲載  <a href="http://www-n.med.u-fukui.ac.jp/information/2266/">http://www-n.med.u-fukui.ac.jp/information/2266/</a>          新タイプの腎炎発見、福井大など研究チーム「治療法確立を目指す」  <a href="http://www.fukuishimbun.co.jp/articles/-/235952">http://www.fukuishimbun.co.jp/articles/-/235952</a>          福井大 新たな腎炎発見 見逃された発掘も  <a href="https://mainichi.jp/articles/20170919/k00/00e/040/152000c">https://mainichi.jp/articles/20170919/k00/00e/040/152000c</a>          本学高橋直生助教授の研究に助成金(2019.10.31)  <a href="https://www.u-fukui.ac.jp/press/51975/">https://www.u-fukui.ac.jp/press/51975/</a></p>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岩野 正之  (Iwano Masayuki)  (20275324)	福井大学・学術研究院医学系部門・教授   (13401)	
研究分担者	木村 秀樹  (Kimura Hideki)  (20283187)	福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・准教授   (13401)	
研究分担者	糟野 健司  (Kasuno Kenji)  (60455243)	福井大学・学術研究院医学系部門・准教授   (13401)	