

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08889

研究課題名(和文) FGF-23に着目したSilent Lupus腎炎の新規診断法の確立

研究課題名(英文) Association of FGF-23 with silent lupus nephritis

研究代表者

花岡 洋成 (Hanaoka, Hironari)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師

研究者番号：90453547

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は検尿異常のない全身性エリテマトーデス(SLE)患者において血清 Fibroblast Growth Factor-23(FGF-23)値と腎予後の関係を明らかにすることである。当院に通院するSLE患者109名を対象に検尿異常の有無で全患者を2群に分類し、累積腎機能悪化率・尿バイオマーカー・FGF23を測定し比較した。疾患活動性(SLEDAI)は検尿異常がある群の方が高かった($p=0.02$)。また尿バイオマーカーは差はなかった。一方2群間の累積腎機能悪化率に差はなく($p=0.32$)、血清FGF23値は検尿異常を有する群で高い傾向があったが統計的に差はなかった($p=0.11$)

研究成果の学術的意義や社会的意義

検尿異常の乏しいSLE患者の長期腎予後に関する報告は少なく、関係する因子についても希少である。本研究は検尿異常の有無では長期腎予後に差はないことを示し、かつFGF-23の値も差がないことを示した。尿細管間質病変の進展にFGF-23が寄与することから同因子の存在が、SLE患者の腎予後と関係している可能性が示された。社会的意義としても今後の腎予後を推定する補助因子として FGF-23が候補因子となれば腎生検などの侵襲性の高い検査をする患者を同定することができるため有益である。

研究成果の概要(英文)：Objective of this study was to evaluate the association of FGF-23 with renal outcome in systemic lupus erythematosus (SLE). We included 109 patients with SLE and divided into 2 groups according to the presence of proteinuria or active sediment. Clinical features, urine biomarkers (b2 microglobulin, a1 microglobulin, NAG, NGAL, and L-FABP), FGF-23 and cumulative renal deterioration rate were compared. We found 60 patients with and 49 patients without proteinuria or active sediment and there was no significant difference between the 2 groups in the cumulative renal deterioration rate ($p=0.32$). Regarding with clinical features, patients with proteinuria or active sediment had higher disease activity (systemic lupus erythematosus activity index) than those without ($p=0.02$). We could not find any difference in urine biomarker or serum FGF-23 between the 2 groups. Patients may progress renal dysfunction regardless proteinuria or active sediment and FGF-23 may contribute to the status.

研究分野：リウマチ膠原病学

キーワード：全身性エリテマトーデス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

全身性エリテマトーデス(SLE)患者の約70%がLupus腎炎を合併し、その長期腎予後は悪い。近年、腎機能障害や検尿異常を認めないSLE患者の約20%に腎組織学的にLupus腎炎が証明されるSilent Lupus腎炎の存在が報告されている。しかしその診断は難しく、非侵襲的な手段による診断法が望まれている。Fibroblast Growth Factor-23(FGF-23)は骨細胞から分泌されるリン利尿ホルモンで、その産生は血清リン値や炎症性サイトカインなどで制御されている。FGF-23産生が亢進しリン排泄量が増加すると検尿異常がなくとも尿細管間質障害が誘導され、腎機能が悪化する。本研究では検尿異常のないSLE患者を対象に治療前血清FGF-23値と腎予後との関係を明らかにする。

2. 研究の目的

検尿異常のないSLE患者を対象に治療前血清FGF-23値と腎予後との関係を明らかにすること。

3. 研究の方法

2000年から2018年まで慶應義塾大学病院で診断された検尿異常のない全SLE患者を対象とし、後ろ向きに以下の検討を行った。検尿異常がない定義とは、全観察期間を通じて連続して3回、3ヶ月以上蛋白尿1+以上が持続しない状態とした(CKDガイドライン2018)。SLEの診断は1997年の米国リウマチ学会の分類基準(Arthritis Rheum 1997;40:1725)に基づいた。血液を採取した時点での疾患活動性(systemic lupus erythematosus disease activity index; SLEDAI)や血清学的活動性を評価した。全経過中の腎機能悪化の有無で患者を2群に層別化し、診断時臨床特徴の差を比較した。腎機能悪化とは診断時と比較して30%以上のeGFR値の低下と定義した(Nephrol Dial Transplant 2016; 31:1425)。本研究室ではSLE診断時の血清が保存されている。その血清検体を用いてFGF23をELISAキット(協和発酵キリン)で測定し比較した。

4. 研究成果

当院に通院するSLE患者109名を対象に検尿異常の有無で全患者を2群に分類し、累積腎機能悪化率・尿バイオマーカー・FGF23を測定し比較した。腎機能障害や検尿異常を認めない患者(n=54)と認めた患者(n=55)を対象とした。年齢、性差(女性)、罹病期間に2群間で差はなかった(46.3 ± 15.2 vs 43.0 ± 12.8歳, p = 0.85; 82.9 vs 84.2%, p = 0.88; 10.3 ± 5.4 vs 8.59 ± 5.5年, p = 0.55)。一方で、抗2本鎖DNA抗体価や疾患活動性(SLEDAI)は検尿異常合併例の方が高かった(53.5 ± 110.2 vs 111.2 ± 146.3 IU/mL, p = 0.02; 2.2 ± 1.8 vs 15.2 ± 2.62, p < 0.01)。また2群間の累積腎機能悪化率に差はなかった(45.2 vs 42.1%, p = 0.32)。2019年4月から2022年4月の間で採取し得た尿バイオマーカー及び血中Fibroblast Growth Factor-23(FGF-23)濃度を測定し比較した。尿2マイクログロブリン(p = 0.74), 尿1マイクログロブリン(p = 0.66), 尿Nアセチルグサコミニダーゼ(NAG)(p = 0.75), 尿肝臓型脂肪酸結合蛋白(LFAB-P)(p = 0.78), 尿N好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン(NGAL)(p = 0.33)と2群間で差はなかった。血清FGF23値は腎機能障害や検尿異常を有する群で高い

傾向があったが統計的に差はなかった(45.3 ± 27.6 vs 77.5 ± 124.0 pg/mL, $p=0.11$).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hanaoka H, Nishimoto T, Okazaki Y, Takeuchi T, Kuwana M.	4. 巻 22
2. 論文標題 A unique thymus-derived regulatory T cell subset associated with systemic lupus erythematosus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arthritis Res Ther	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） 10.1186/s13075-020-02183-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kiyokawa Tomofumi, Hanaoka Hironari, Iida Harunobu, Ishimori Kana, Takakuwa Yukiko, Okazaki Takahiro, Ozaki Shoichi, Kawahata Kimito	4. 巻 30
2. 論文標題 High plasma mycophenolate acid concentration in the early phase of induction therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 517～524
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14397595.2019.1623435	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 Takanashi Satoshi, Hanaoka Hironari, Ota Yuichiro, Kaneko Yuko, Takeuchi Tsutomu	4. 巻 59
2. 論文標題 An Overlapping Case of IgG4-related Disease and Klinefelter Syndrome with Lupus-like Serological and Neurological Features: A Case Report and Literature Review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2601～2609
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.4888-20	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1件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 19.Hironari Hanaoka, Jun Kikuchi, Shuntaro Saito, Hiroshi Takei, Tatsuhiro Oshige, Kazuoto Hiramoto, Yuko Kaneko, Tsutomu Takeuchi.
2. 発表標題 Poor long-term renal outcome in systemic lupus erythematosus without abnormal urinalysis: a possible link with silent lupus nephritis
3. 学会等名 83rd Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------