

令和元年5月24日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05839

研究課題名(和文) アジア太平洋地域における膜性腎症の診断・治療・疫学に関する調査研究

研究課題名(英文) Research on diagnosis, treatment and epidemiology of membrane nephropathy in the Asia-Pacific region

研究代表者

丸山 彰一 (maruyama, Shoichi)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：10362253

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：膜性腎症(MN)診療の標準化を目指して、日本とアジア太平洋地域における国々の膜性腎症の診断、治療および疫学に関する実態について調査を行った。MNの診療や患者登録システムは国によって大きな隔たりがあった。一次性MN患者における抗PLA2R抗体の陽性率は、本邦は約50%と低値であることを再確認した一方で、日本人と遺伝的背景の近い中国、台湾、韓国は何れも80%と欧米と同等であった。抗THSD7A抗体の陽性率は本邦の方が諸外国よりも若干高かった。自己抗体の測定が実施できない国々では抗原の病理染色が有用であることが示された。以上、今後のMN診療の標準化と普及に向けて多くの情報を収集することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膜性腎症(MN)は、成人ネフローゼ症候群の主要疾患のひとつであり、予後は必ずしも良好とは言えず、MN対策は腎臓病対策の中でも最重要課題のひとつである。日本人患者の膜性腎症は、諸外国の患者と比較して、臨床経過や治療反応性、および、自己抗体の陽性率プロファイルが異なっていることが最近あきらかになりつつあるが、これらの理由については全く解っていない。アジア太平洋地域を俯瞰した本研究の成果は、当該地域におけるMN診療の標準化と普及に資するだけでなく、MNの病態や臨床実態の解明にも大きな価値と意義を示した。

研究成果の概要(英文)：In order to standardize treatment for membranous nephropathy (MN), we investigated the current status of diagnosis, treatment, and epidemiology of the MN in countries of Asia and the Pacific region including Japan. The medical treatment and patient registration system of MN were very different depending on the country. The prevalence of anti-PLA2R antibody in primary MN patients was reconfirmed in Japan as low as about 50%. On the other hand, the prevalence of PLA2R antibodies in patients in China, Taiwan and Korea were all 80%, equivalent to patients in Western countries. On the contrary, the prevalence of THSD7A antibody was slightly higher in Japan than in other countries. In countries where measurement of autoantibodies cannot be performed, it was concluded that pathological staining of antigens would be the first choice. This study was able to collect a lot of information for the standardization and diffusion of future MN medical care.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：膜性腎症 ネフローゼ症候群 医療・福祉 臨床

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

1. 研究開始当初の背景

(1) 膜性腎症(MN)の臨床実態に関する研究動向

MNは、一次性と二次性に大別され、一次性MNは60歳以上の中高年に多く発症し、成人の一次性ネフローゼ症候群の約40%を占める重要な疾患である。MNは、腎糸球体係蹄においてスリット膜構造を形成しているポドサイトの基底膜側に免疫複合体がびまん性に沈着する糸球体疾患であり、免疫複合体によりポドサイトのスリット膜構造が破綻して高度な蛋白尿とこれに伴う低蛋白血症や浮腫が惹起される。一次性MNの病態機序は長らく不明であったが2009年以降、Phospholipase A2受容体(PLA2R)とThrombospondin 7A (THSD7A)が責任抗原であることが判明して以来、病態機序や臨床実態の解明を試みる研究が急増した。その結果、本研究代表者らや他の研究者により、本邦の一次性MN患者は、中国や韓国を含む諸外国のMN患者と比べて臨床実態が大きく異なっていることが示された。最も大きな違いは、抗PLA2R抗体の陽性率で、中国や韓国を含む諸外国の陽性率が75~85%であるのに対して、日本は50%と著しく低かった(Akiyama, 2014, CEN)。

(2) 責任抗原および抗体に関する研究動向

当該分野における最近の研究動向として、一次性MNにおいて抗PLA2R抗体および抗THSD7A抗体の特異度は100%で間違いないという結論に至っている。ごく稀に観察される二次性MNと診断されたにも関わらず自己抗体が検出される症例は、一次性MNに二次性MNの一次疾患が合併したものであるというコンセンサスが形成されつつある。

(3) MNにおける遺伝子解析に関する研究動向

PLA2RやHLA-DQA1の一塩基多型(SNP)が白人ではMN発症と関連すると報告されている(Stanescu, 2011, NEJM)。本研究代表者らは、日本人患者では白人とは別のSNP rs4664308(PLA2R)がMN発症と有意に相関することを確認した。

(4) PLA2RおよびTHSD7A抗体の測定系に関する研究動向

本研究代表者らは、PLA2R抗体およびTHSD7A抗体を測定するWestern blot法、ELISA法を開発した。さらに、本研究代表者らは臨床現場で迅速に測定するために迅速診断チップを開発した。本チップは、妊娠検査薬並みの手軽さでこれら抗体を定性・準定量的に測定できるため、日本国内のみならず発展途上国でのMN診断への貢献が期待されている。

2. 研究の目的

本研究では、アジア太平洋地域におけるMN診療の標準化に資する知識体系の整備を目指して、本邦およびアジア太平洋地域における各国のMNの臨床実態の解明と診療技術のアップデートを目標として下記の調査研究に取り組んだ。

(1) MNの診断・治療に関する実態解明

各国のネフローゼ症候群・MNの診断・治療に関する実態解明に取り組む。

(2) MNの疫学調査

ネフローゼ症候群・MNに関する背景環境(自然・生活・医療アクセス)の調査を行う。

(3) MN診断法の標準化と普及

MN診断法(腎生検・PLA2R・THSD7A抗体測定)の標準化と普及を行う。

(4) 自己抗体陽性率と遺伝子多型およびMN発症率・予後に関する調査

遺伝子多型とPLA2R・THSD7A抗体およびMN発症率・予後に関する調査を行う。

3. 研究の方法

(1) MNの診断・治療に関する実態解明

本研究への賛同の意志を示した各国、中国(Sun Yat-Sen University)、韓国(Seoul National University)、台湾(Kaohsiung Medical University)、シンガポール(National University of Singapore)、タイ(Chulalongkorn University)、インド(Postgraduate Medical Institute)、ベトナム(Hanoi Medical University)、オーストラリア(University of Sydney)、インドネシア(Indonesian Society of Nephrology)、米国(University of Michigan, Boston University School of Medicine)、仏国(UPMC University of Paris)の研究者を窓口にして、各国のMNの診療実態について面談および資料収集に基づいて調査を行った。面談は、米国腎臓学会や国際腎臓学会などの国際学会会場の他、学会や研究会で訪日した機会に実施した。

(2) MNの疫学調査

各国から得られたMN疫学に関するデータに基づいて解析を行った。

(3) MN診断法の標準化と普及

PLA2RおよびTHSD7Aに対する自己抗体の測定は、感度がほぼ100%の大変優れた一次性MNの鑑別手法である。同時に、腎病理組織のPLA2RおよびTHSD7A染色も比較的優秀な一次性MNの鑑別手法である。本研究代表者らが構築したウエスタンブロット法、簡易測定法、ならびに、最近リリースされた市販キット、および腎病理組織染色を用いて、自己抗体の測定による一次性MNの診断手技について検討した。

(4) 自己抗体陽性率と遺伝子多型およびMN発症率・予後に関する調査

本研究代表者らが持つ遺伝子多型および自己抗体定性に係るデータに加えて、国内外の他施設から報告された文献情報に基づいて、一次性MN患者プロファイルの遺伝的背景の影響について調査を行った。

4. 研究成果

(1) MN の診断・治療に関する実態解明

一次性 MN の診断には、腎生検および腎病理診断が適正に実施されることが欠かせない。多くのアジア諸国では腎生検の施行が十分でなかった。今回の調査によって、インド、マレーシアの一部、インドネシアの都市部で腎生検の実施や病理診断の体制整備が急速に進んでいることが分かった。中国、台湾、韓国では、MN の診断に自己抗体が利用されていた。治療では、「日本ネフローゼ症候群コホート研究(J-NSCS)」

によると、日本の MN は 2 年以内に 70% が完全寛解する。治療はステロイド単独あるいはシクロスポリンとの併用が多くシクロフォスファミドの使用が少ないことがわが国の特徴であるが、それにも関わらず治療成績は諸外国と遜色ないことが判明している。

(2) MN の疫学調査

いずれの国でも全国レベルでの腎臓病レジストリーは整備されておらず、MN の診療レベルや患者登録システムに大きな国別間差があることが明らかになった。今回は国際比較を行うのに十分な質と量の情報を得ることができず、各国の MN の疫学に不明な点が多く残った。当該諸国における MN の実態を解明するためには、診療レベルの違いを考慮した解析や診療技術の支援が必須であると考えられた。

(3) MN 診断法の標準化と普及

一次性 MN 診断法の標準化を目指して、各種手技について診断性能、利用性、経済性を考慮して比較を行った結果、標準化という観点では市販キットの利用が強く推奨されたが、コストは他の方法と比べて著しく高価なため自己抗体を指標にした診断法の普及が容易でないことが示された。一方、本研究代表者らが開発した自己抗体の簡易測定法は性能およびコストの両面で優れていたが、知財の観点から普及させる見通しは立たなかった。さらに、腎病理組織の PLA2R/THSD7A 染色は、自己抗体の測定に比べると鑑別性能は若干劣るが、自己抗体の測定設備が整備されていない国や施設では最も現実的な選択肢であることが示された。なお、THSD7A は染色結果の解釈に注意が必要であることが示された。

(4) 自己抗体陽性率と遺伝子多型および MN 発症率・予後に関する調査

欧米からの報告では、iMN 患者の 70~80% に PLA2R 抗体が陽性であるが、本邦では 50~60% と低値であることを再確認した。中国、台湾、韓国、インドネシアでは PLA2R 抗体陽性率が 80% 程度と欧米並に高いことが確認された。反対に、THSD7A 抗体の陽性率は、日本で若干高いことが分かった(図 1)。他の地域では、血液検体を日本に郵送することが手続き上困難であることが判明し、血中の PLA2R 抗体を測定する事自体が困難であった。遺伝子多型と発症率の関連については肯定的な結果は得られなかった。新しい仮説として大気汚染の重篤化と MN 発症率が正相関することが中国から発表され、MN の発症は環境などの後天的要素に影響される可能性が示された。

以上、今後の MN 診療の標準化と普及に向けて多くの情報を収集することができた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 10 件)

1. Katsuno T, Masuda T, Saito S, Kato N, Ishimoto T, Kato S, Kosugi T, Tsuboi N, Kitamura H, Tsuzuki T, Ito Y, Maruyama S, Therapeutic efficacy of rituximab for the management of adult-onset steroid-dependent nephrotic syndrome: a retrospective study. Clin Exp Nephrol., 査読あり, 2019 Feb;23(2):207-214. doi: 10.1007/s10157-018-1630-y.
2. Matsumoto A, Matsui I, Namba T, Sakaguchi Y, Mizuno H, Shirayama Y, Shimada K, Hashimoto N, Doi Y, Yamaguchi S, Kubota K, Oka T, Mori D, Akiyama S, Hamano T, Mizui M, Takabatake Y, Kaneko T, Isaka Y, VEGF-A Links Angiolymphoid Hyperplasia With Eosinophilia (ALHE) to THSD7A Membranous Nephropathy: A Report of 2 Cases. Am J Kidney Dis., 査読あり, 2018 Dec 13. pii: S0272-6386(18)31090-4. doi:10.1053/j.ajkd.2018.10.009.

Prevalence of PLA2R- and THSD7A-associated MN

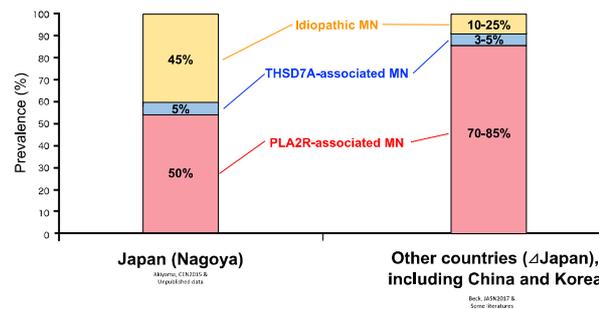


図 1. 日本と諸外国における一次性膜性腎症の患者プロフィール

3. Yamamoto R, Imai E, Maruyama S, Yokoyama H, Sugiyama H, Nitta K, Tsukamoto T, Uchida S, Takeda A, Sato T, Wada T, Hayashi H, Akai Y, Fukunaga M, Tsuruya K, Masutani K, Konta T, Shoji T, Hiramatsu T, Isaka Y, 他(計58名) Regional variations in immunosuppressive therapy in patients with primary nephrotic syndrome: the Japan nephrotic syndrome cohort study. *Clin Exp Nephrol.*, 査読あり, 2018 Dec;22(6):1266-1280. doi: 10.1007/s10157-018-1579-x.
4. Hashimoto Y, Ogata H, Yamasaki R, Sasaguri T, Ko S, Yamashita K, Xu Z, Matsushita T, Tateishi T, Akiyama S, Maruyama S, Yamamoto A, Kira JI, Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with concurrent membranous nephropathy: An Anti-paranode and Podocyte Protein Antibody Study and Literature Survey. *Front. Neurol.*, 査読あり, 2018 Nov 27;9:997. doi: 10.3389/fneur.2018.00997.
5. Yamaguchi M, Ando M, Katsuno T, Tsuboi N, Maruyama S, Urinary protein and renal prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a multicenter retrospective cohort study in Japan. *Ren Fail.*, 査読あり, 2018 Nov;40(1):435-441. doi: 10.1080/0886022X.2018.1487864.
6. Arai H, Toda N, Kamimatsuse R, Nishioka K, Endo S, Akiyama S, Maruyama S, Matsubara T, Yokoi H, Yanagita M, A Refractory Case of Secondary Membranous Nephropathy Concurrent with IgG4-related Tubulointerstitial Nephritis. *Intern Med.*, 査読あり, 2018 Oct 1;57(19):2873-2877. doi: 10.2169/internalmedicine.0836-18.
7. Katsuno T, Ozaki T, Kim H, Kato N, Suzuki Y, Akiyama S, Ishimoto T, Kosugi T, Tsuboi N, Ito Y, Maruyama S, Single-dose Rituximab Therapy for Refractory Idiopathic Membranous Nephropathy: A Single-center Experience. *Intern Med.*, 査読あり, 2017;56(13):1679-1686. doi: 10.2169/internalmedicine.56.7908.
8. Saito T, Iwano M, Matsumoto K, Mitarai T, Yokoyama H, Yorioka N, Nishi S, Yoshimura A, Sato H, Ogahara S, Sasatomi Y, Kataoka Y, Ueda S, Koyama A, Maruyama S, Nangaku M, Imai E, Matsuo S, Tomino Y, Refractory Nephrotic Syndrome Study Group. Mizoribine therapy combined with steroids and mizoribine blood concentration monitoring for idiopathic membranous nephropathy with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol.*, 査読あり, 2017 Dec;21(6):961-970. doi: 10.1007/s10157-016-1340-2.
9. Imaizumi T, Nakatochi M, Akiyama S, Yamaguchi M, Kurosawa H, Hirayama Y, Katsuno T, Tsuboi N, Hara M, Maruyama S, Urinary Podocalyxin as a Biomarker to Diagnose Membranous Nephropathy. *PLoS One.*, 査読あり, 2016 Sep 26;11(9):e0163507. doi: 10.1371/journal.pone.0163507.
10. Kubota K, Hoshino J, Ueno T, Mise K, Hazue R, Sekine A, Yabuuchi J, Yamanouchi M, Suwabe T, Kikuchi K, Sumida K, Hayami N, Sawa N, Takaichi K, Fujii T, Ohashi K, Akiyama S, Maruyama S, Ubara Y, Phospholipase A2 Receptor-Positive Idiopathic Membranous Glomerulonephritis with Onset at 95 Years: Case Report. *Case Rep Nephrol Dial.*, 査読あり, 2016 May 24;6(2):76-82. doi: 10.1159/000446019.

[学会発表](計23件)

1. Shin'ichi Akiyama, Asaka Hachiya, Shoichi Maruyama, Optimization of the Cutoff Value for a Commercial Anti-PLA2R ELISA to Diagnose PLA2R-Associated Membranous Nephropathy in Japanese Patients., *Kidney Week 2018 (国際学会)*, 2018.
2. Asaka Hachiya, Shin'ichi Akiyama, Shoichi Maruyama, Levels of Anti-PLA2R Antibodies Predictive of Renal Prognosis in Japanese Patients with PLA2R-Associated Primary Membranous Nephropathy., *Kidney Week 2018 (国際学会)*, 2018.
3. Shoichi Maruyama, Hitoshi Yokoyama, Hitoshi Sugiyama, Naotake Tsuboi, Hiroshi Sato, Ichiei Narita, Incidence and age distribution of kidney diseases in Japan from the ten-year data of Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR)., *The 16th Asia Pacific Congress of Nephrology & 2018 Annual Congress of Chinese Society of Nephrology (国際学会)*, 2018.
4. Mitsuhiro Ichioka, Keita P. Mori, Shunsuke Kawamura, Makiko Kondo, Shin'ichi Akiyama, Shoichi Maruyama, Motoko Yanagita, The effectiveness and limitation of serum anti-PLA2R antibody titer in refractory idiopathic membranous nephropathy: A case report., *ISN Frontiers Meetings 2018 (国際学会)*, 2018.
5. Takayuki Katsuno, Takaya Ozeki, Asaka Hachiya, Noritoshi Kato, Takuji Ishimoto, Sawako Kato, Tomoki Kosugi, Naotake Tsuboi, Masashi Mizuno, Yasuhiko Ito, Shoichi Maruyama, Investigation on the benefits of mycophenolate mofetil and therapeutic drug monitoring in the treatment of Japanese patients with lupus nephritis, *ISN Frontiers Meetings 2018 (国際学会)*, 2018.
6. Takaya Ozeki, Shoichi Maruyama, Takehiko Kawaguchi, Toshiyuki Imasawa, Hiroshi Kitamura, Moritoshi Kadomura, Ritsuko Katafuchi, Kazumasa Oka, Hiroshi Sato, Cross

sectional study on clinical manifestations of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in Japan from the data of Japan-Renal Biopsy Registry (J-RBR), ISN Frontiers Meetings 2018 (国際学会), 2018.

7. Takaya Ozeki, Takayuki Katsuno, Sawako Kato, Yoshinari Yasuda, Tomoki Kosugi, Naotake Tsuboi, Shoichi Maruyama, The effectiveness of short-term steroid regimen for adult steroid sensitive nephrotic syndrome, ISN Frontiers Meetings 2018 (国際学会), 2018.
8. Takaya Ozeki, Masahiko Ando, Makoto Yamaguchi, Takayuki Katsuno, Sawako Kato, Yoshinari Yasuda, Tomoki Kosugi, Naotake Tsuboi, Shoichi Maruyama, Treatment patterns and steroid dose for adult minimal change disease relapses: A retrospective cohort study, ISN Frontiers Meetings 2018 (国際学会), 2018.
9. 秋山真一, Antigens of Membranous Nephropathy in Japanese patients, 第61回日本腎臓学会(招待講演), 2018.
10. 蜂矢朝香, 秋山真一, 丸山彰一, PLA2R抗体価著明高値が10年以上持続している一次性膜性腎症の1例, 第48回日本腎臓学会東部学術大会, 2018.
11. 丸山彰一, 秋山真一, 石本卓嗣, 難治性腎疾患と分子標的薬(リツキサンなど), 第61回日本腎臓学会学術総会サテライトシンポジウム(招待講演), 2018.
12. 丸山彰一, 横山仁, 旭浩一, 岡田浩一, 成田一衛, 「難治性腎障害に関する調査研究」報告, 第61回日本腎臓学会学術総会(招待講演), 2018.
13. 蜂矢朝香, 秋山真一, 丸山彰一, 日本人一次性膜性腎症の新規診療技術開発: 診断時 PLA2R抗体濃度による腎予後予測, 第61回日本腎臓学会学術総会, 2018.
14. Asaka Hachiya, Shin'ichi Akiyama, Shoichi Maruyama, Initial States of Circulating Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody and Cigarette Smoking Predict a Clinical Outcome in Japanese Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy, 50th Annual Meeting of the American Society of Nephrology (国際学会), 2017.
15. 秋山真一, 蜂矢朝香, 丸山彰一, 自己抗体の経時的モニタリングは特発性膜性腎症の治療反応性および予後推定の迅速評価を可能にする, 第60回日本腎臓学会学術総会, 2017.
16. 蜂矢朝香, 秋山真一, 山口真, 丸山彰一, 特発性膜性腎症において診断時の PLA2R抗体陽性と喫煙経験は予後不良因子である, 第60回日本腎臓学会学術総会, 2017.
17. 秋山真一, 丸山彰一, PLA2R抗体および THSD7A抗体の測定意義, 第47回日本腎臓学会東部学術大会, 2017.
18. 市岡光洋, 森慶太, 秋山真一, 丸山彰一, 柳田素子, 複数回の血清 PLA2R抗体価測定が治療方針決定に有用であった長期経過の特発性膜性腎症の一例, 第47回日本腎臓学会西部学術大会, 2017.
19. Shin'ichi Akiyama, Shoichi Maruyama, Prevalence of Circulating Anti-THSD7A Autoantibody in Patients with Membranous Nephropathy in Japan., 49th Annual Meeting of the American Society of Nephrology (国際学会), 2016.
20. 丸山彰一, 秋山真一, 坪井直毅, 臨床講演(Disease of the year): 難病指定としての一次性ネフローゼ症候群の臨床診断とその特徴, 第59回日本腎臓学会学術総会(招待講演), 2016.
21. 秋山真一, 丸山彰一, 日本人膜性腎症患者における血中抗 THSD7A抗体の陽性率および臨床的特徴, 第59回日本腎臓学会学術総会, 2016.
22. 山本 陵平, 横山 仁, 今井 圓裕, 丸山 彰一, 猪阪 善隆, 膜性腎症の治療: JNSCS 研究から見てくるもの, 第59回日本腎臓学会学術総会, 2016.
23. 丸山彰一, 尾関貴哉, 松尾清一, 成人ネフローゼ症候群に対する短期ステロイド投与の治療成績, 第46回日本腎臓学会東部学術大会, 2016.

〔図書〕(計 0件)

〔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

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 秋山 真一

ローマ字氏名: Akiyama, Shin'ichi

所属研究機関名: 名古屋大学

部局名: 医学系研究科

職名：特任講師
研究者番号（8桁）：20500010

研究分担者氏名：猪阪 善隆
ローマ字氏名：Isaka, Yoshitaka
所属研究機関名：大阪大学
部局名：医学系研究科

職名：教授
研究者番号（8桁）：00379166

研究分担者氏名：横山 仁
ローマ字氏名：Yokoyama, Hitoshi
所属研究機関名：金沢医科大学
部局名：医学部
職名：教授
研究者番号（8桁）：50191531

研究分担者氏名：井ノ上 逸朗
ローマ字氏名：Inoue, Itsurou
所属研究機関名：国立遺伝学研究所
部局名：ゲノム・進化研究系
職名：教授
研究者番号（8桁）：00192500

研究分担者氏名：湯澤 由紀夫
ローマ字氏名：Yuzawa, Yukio
所属研究機関名：藤田医科大学
部局名：医学部
職名：教授
研究者番号（8桁）：00191479

研究分担者氏名：坪井 直毅
ローマ字氏名：Tsuboi, Naotake
所属研究機関名：藤田医科大学
部局名：医学部
職名：准教授
研究者番号（8桁）：50566958

(2)研究協力者

研究協力者氏名：今井 圓裕
ローマ字氏名：Imai, Enyu

研究協力者氏名：安藤 昌彦
ローマ字氏名：Ando, Masahiko

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。