

令和 5 年 4 月 17 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K09195

研究課題名(和文) 移植腎病理レジストリ構築を介した腎移植後IgA沈着症予後予測の試み

研究課題名(英文) Clinical investigation on prediction of prognosis of IgA deposition after kidney transplantation using construction of a registry of allograft kidney pathology

研究代表者

祖父江 理 (Sofue, Tadashi)

香川大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80452671

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：新規バイオマーカーである糖鎖異常IgA1による腎移植後IgA沈着症・腎症の非侵襲的診断・病態解明・予後予測を目的に多施設共同研究を実施した。189例の移植腎生検を施行される腎移植後レシピエントを集積し、レジストリ構築を行った。血清糖鎖異常IgA1と尿中糖鎖異常IgA1は糖鎖異常IgA1陽性かつC3陽性群では片方のみ陽性、両者とも陰性群と比較して有意に高値であった。また、再生検にてIgA沈着が残存している症例では消失例と比較して血清糖鎖異常IgA1は高値であった。糖鎖異常IgA1・C3染色と血清・尿中糖鎖異常IgA1によって腎移植後無症候性IgA沈着症の予後を予測しうる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究では移植腎におけるIgA沈着は血清学的にも病理学的にも異質性があることを明らかになりました。今回の知見は、Gd-IgA1の血清学的および病理学的評価が、移植後のIgA沈着の疾患活動性および予後の予測に有用である可能性を示唆しています。このことから、Gd-IgA1の血清学的および組織学的評価は、注意深く観察すべき症例を特定するのに有用であることを示しているものと考えられます。

研究成果の概要(英文)：A multicenter study was conducted to noninvasively diagnose, elucidate the pathogenesis, and predict the prognosis of post-transplant IgA deposition and nephropathy using a novel biomarker, glycosylated IgA1. 189 post-transplant recipients undergoing allograft kidney biopsy were collected and a registry was established.

Serum gd-IgA1 and urinary gd-IgA1 were significantly higher in the gd-IgA1-positive and C3-positive group than in the C3-positive group, and both-negative group. In addition, in the rebiopsy case, serum gd-IgA1 was higher in patients with remaining IgA deposition than in those without IgA deposition.

The results suggest that the prognosis of asymptomatic IgA deposition after kidney transplantation may be predicted by the gd-IgA1 and C3 staining and serum and urinary gd-IgA1.

研究分野：腎臓病学

キーワード：腎移植後再発腎炎 IgA腎症 糖鎖異常IgA1

1. 研究開始当初の背景

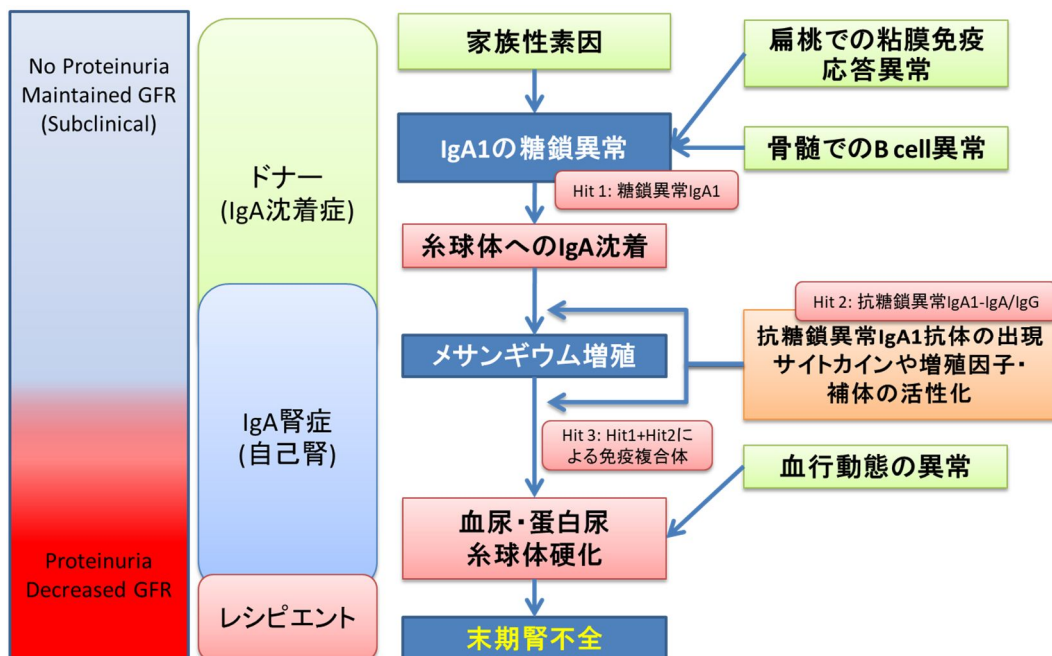
慢性糸球体腎炎の一つである IgA 腎症は腎糸球体への IgA 沈着と血尿・蛋白尿を特徴とし、末期腎不全へ至る疾患である。IgA 腎症は腎移植患者の末期腎不全原疾患の 20%程度を占めるが、腎移植後の再発が約 50 %と高率で、再発は移植腎機能廃絶の原因であることが報告されている。

生体腎移植後は急性拒絶反応をより早い段階で検出するために定期的に移植腎生検を施行する。この際、IgA 腎症を原疾患とするレシピエントにおいて、検尿異常を認めない段階の IgA 再沈着症を認めることがある。しかしながら、腎移植後レシピエントは免疫抑制剤の修飾下にあるため、再発性 IgA 沈着症患者の場合、検尿異常と実際の組織が関連しないことが多い。このため、自己腎 IgA 腎症においては活動性評価、検出とも有用である血尿蛋白尿が移植腎の場合有用なバイオマーカーとはならず、侵襲的移植腎生検によってのみ再発性腎炎の診断がなされている。

近年、自己腎 IgA 腎症の発症機序解明を目的とした研究がなされており、血中糖鎖異常 IgA1 や腎組織糖鎖異常 IgA1 抗体染色陽性が IgA 腎症の活動性を評価しうる指標であることが報告されている(Suzuki, Sofue, Kidney Int 2018)。自己腎 IgA 腎症では、これらの血清学的 IgA 活動性によって IgA 腎症検出が可能とされているが、腎移植領域における再発 IgA 腎症での IgA 活動性は評価されていない。

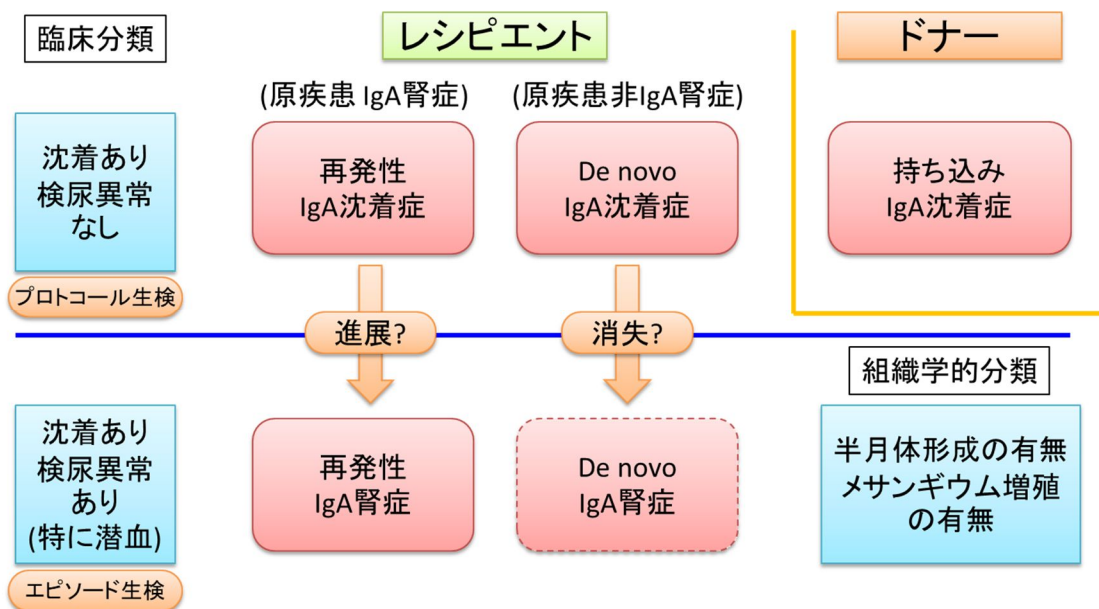
近年解明されてきた IgA 腎症の病態仮説を図 1 に示す。ドナーでは無症候性でありながら、IgA 沈着・メサンギウム増殖までを認めるが、その後検尿異常の出現や腎機能低下を起こす症例は稀である(Sofue, Clin Transplant 2013)。これはすなわち IgA 沈着症のすべての症例が IgA 腎症を発症するわけではないことを示している。通常自己腎では検尿異常を伴う IgA 腎症の段階で診断され、検尿異常を伴わない IgA 沈着症は移植腎でのみ診断されているが、自己腎においても検尿異常出現前の IgA 沈着症と言える病態があることが推測される。糸球体沈着性の糖鎖異常(gd-)IgA1 のみで IgA 沈着症は発症しうると考えられるが、IgA 沈着症から IgA 腎症への進展リスクとしては、gd-IgA1 に対する IgA・IgG 抗体(抗糖鎖異常 IgA1 特異的 IgA/IgG)が挙げられている。つまり、gd-IgA1 の糸球体への沈着(Hit 1)のみでは IgA 腎症は発症せず、その後抗 gd-IgA1 特異的 IgA や IgG が産生される(Hit 2)ことで、腎炎へと進展していくという仮説である。

図1 腎移植後 IgA 沈着症の病態仮説



一方、ドナー腎からレシピエントに持ち込まれた IgA 沈着症はレシピエントに移植されると、自然に消退することを我々は報告してきた(Sofue, Clin Transplant 2013)。このことから、腎臓局所に加えて全身の免疫状態が IgA 腎症の発症・進展に関わっていることが示唆される。再発性 IgA 沈着症は罹患率の高い病態であるにもかかわらず、検尿異常を伴わない IgA 沈着症が検尿異常を伴わない段階でも予後に影響を与えるのか、検尿異常を伴う IgA 腎症再発の時点で初めて予後に影響するのか、あるいはすべての IgA 沈着症が IgA 腎症に進展するのかなど先行研究では解明されていない部分が多い(図 2、Sofue, KI reports 2020)。また、必ずしもすべての症例で腎移植前に自己腎生検を受けているわけではないため、移植腎に発症した IgA 沈着症が再発によるものなのか、De novo の沈着症なのかは不明である場合も多い。移植腎における IgA 沈着症での血清学的・病理組織学な Gd-IgA1 の評価による腎移植後 IgA 沈着症の病態説明・予後予測が必要とされている。

図2 腎移植後 IgA 沈着症の分類



## 2. 研究の目的

この多施設共同前向き観察研究の目的は、Gd-IgA1 の血清学的および組織学的評価に基づき、移植腎の IgA 沈着の疾患活動性および予後を予測することである。

## 3. 研究の方法

2016年6月から2020年10月の間に香川大学医学部附属病院、東邦大学医療センター大森病院、聖マリアンナ医科大学病院、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院、友愛医療センター、熊本赤十字病院にて移植腎生検を受けた成人腎移植患者174名を前向きに調査した。研究参加者全員からインフォームドコンセントを得た。研究計画書と同意説明文書は香川大学倫理委員会（#H27-228）および各参加施設の審査を受け、承認された。

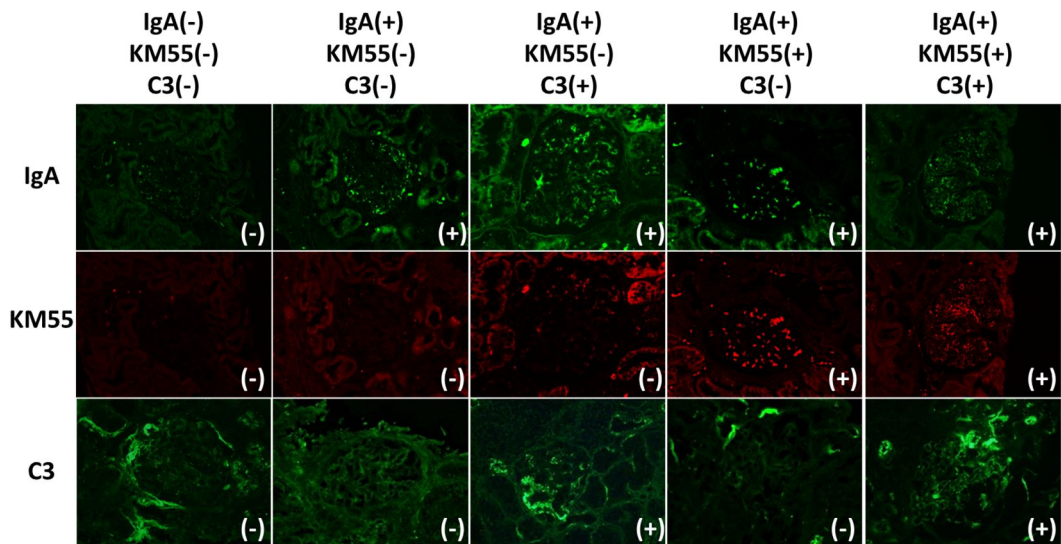
移植腎生検標本における IgA、Gd-IgA1 沈着は各施設で未染色パラフィン切片を作製し、順天堂大学にて染色を行い、評価した。Gd-IgA1 の免疫染色は KM55（#10777；IBL 免疫生物研究所，群馬県）を一次抗体に用いた。

最終的に106人のレシピエントが研究対象となり、うち46名の生検組織に IgA 沈着症を認めた。46人の IgA 陽性レシピエントは、メサンギウム KM55 および C3 沈着の状態により、以下の4つの群に分類され

た。KM55陰性/C3陰性群 (n=22)、KM55陰性/C3陽性群 (n=10)、KM55陽性/C3陰性群 (n=6)、KM55陽性/C3陽性群 (n=8)。5群間の免疫染色の特徴を図3に示す。同じIgA沈着症例においても組織学的に異質性が存在することが示された。

IgA沈着症を有する46人のうち15人は、登録後3年の間に再移植腎生検を受けた。この15人のレシビエントは、その後の移植腎生検でIgA沈着の消失が認められた群 (n=10) とIgA沈着物が残っていた群 (n=5) とに分けられた。

図3 5群間の免疫染色結果



#### 4. 研究成果

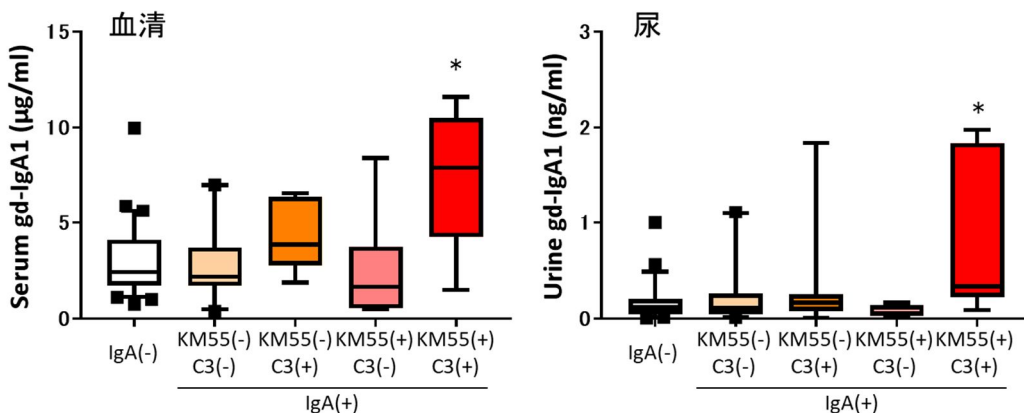
##### 参加者の特徴

参加者の80%以上は尿検査に異常がない症例であった。C3沈着率はGd-IgA1陽性群が陰性群より高い傾向にあった。移植後の期間はC3陽性群で長い傾向がみられた。光学顕微鏡ではメサンギウム増殖や半月体形成などの急性病変はほとんど認められなかった。

##### 血清および尿中Gd-IgA1値

IgA単独、C3単独、KM55単独陽性群とIgA陰性例の間で、血清Gd-IgA1値に有意差はなかった。KM55陽性/C3陽性群の血清Gd-IgA1値は、IgA陰性群、KM55陰性/C3陰性群、KM55陽性/C3陰性群に比べ有意に高値であった(図4)。尿中Gd-IgA1についても同様の結果であった。

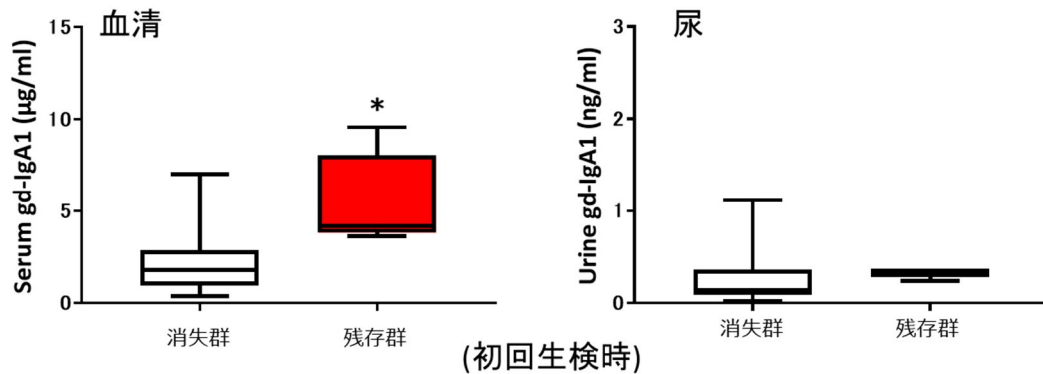
図4 サブグループ別の血清および尿中Gd-IgA1濃度



### Gd-IgA1の定量評価とIgA沈着の予後との関係

IgA沈着が消失したレシピエント10例と消失しなかったレシピエント5例は臨床検査上同様な所見であった。登録時の血清Gd-IgA1値は、IgA沈着が残存した群では消失した群に比べ有意に高値であった ( $p=0.02$ )。しかし、尿中Gd-IgA1値には有意な群間差はなかった(図5)。

図5 IgA沈着の残存・消失群別の登録時血清および尿中Gd-IgA1値



これらの結果から、今回の研究では移植腎におけるIgA沈着は血清学的にも病理学的にも異質性があることを明らかになった。さらに、血清および尿中のGd-IgA1値は、KM55およびC3がともに陽性のレシピエントでは、IgAのみ、KM55のみ、またはC3のみが陽性のレシピエントに比べて高値であった。縦断的解析では、IgA沈着が残存している患者は登録時の血清Gd-IgA1値が高値であった。

これらの知見は、Gd-IgA1の血清学的および病理学的評価が、移植後のIgA沈着の疾患活動性および予後の予測に有用である可能性を示唆しており、注意深く観察すべき症例を特定するのに有用であることを示しているものと考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Sofue Tadashi, Oguchi Hideyo, Yazawa Masahiko, Tsujita Makoto, Futamura Kenta, Nishihira Morikuni, Toyoda Mariko, Kano Toshiki, Suzuki Hitoshi  | 4. 巻<br>18                |
| 2. 論文標題<br>Serological and histopathological assessment of galactose-deficient immunoglobulin A1 deposition in kidney allografts: A multicenter prospective observational study   | 5. 発行年<br>2023年           |
| 3. 雑誌名<br>PLOS ONE  | 6. 最初と最後の頁<br>e0281945    |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1371/journal.pone.0281945  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Nakamura Eisuke, Sofue Tadashi, Kunisho Yasushi, Onishi Keisuke, Yamaguchi Kazunori, Ibuki Emi, Taoka Rikiya, Ueda Nobufumi, Sugimoto Mikio, Minamino Tetsuo  | 4. 巻<br>11                |
| 2. 論文標題<br>Transplant Prognosis in Kidney Transplant Recipients with Diabetes under Mycophenolic Acid-Focused Therapeutic Drug Monitoring   | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Personalized Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>1224 ~ 1224 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/jpm11111224   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Sofue Tadashi, Hara Taiga, Nishijima Yoko, Nishioka Satoshi, Watatani Hiroyuki, Yamanaka Masahito, Takahashi Norihiro, Nishiyama Akira, Minamino Tetsuo, Kagawa Association of Chronic Kidney Disease Initiatives | 4. 巻<br>11                |
| 2. 論文標題<br>Changes in Prevalence and Health Checkup Coverage Rate of Chronic Kidney Disease (CKD) after Introduction of Prefecture-Wide CKD Initiative: Results of the Kagawa Association of CKD Initiatives                | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Personalized Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>1121 ~ 1121 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/jpm11111121   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Sofue T   | 4. 巻<br>5                 |
| 2. 論文標題<br>Latent IgA Deposition in Donated Kidneys in an Ethnically Diverse Population   | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>KI reports  | 6. 最初と最後の頁<br>1853-1855   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.ekir.2020.08.034. eCollection 2020 Nov.   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Sofue Tadashi, Kagawa Association of Chronic Kidney Disease Initiatives, Okano Yuka, Matsushita Nao, Moritoki Masahiro, Nishijima Yoko, Fujioka Hiroshi, Yamasaki Yasushi, Yamanaka Masahito, Nishiyama Akira, Minamino Tetsuo | 4. 巻<br>23                |
| 2. 論文標題<br>The effects of a participatory structured group educational program on the development of CKD: a population-based study   | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>Clinical and Experimental Nephrology   | 6. 最初と最後の頁<br>1031 ~ 1038 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s10157-019-01738-1   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Suzuki Hitoshi, Yasutake Junichi, Makita Yuko, Tanbo Yuki, Yamasaki Kohei, Sofue Tadashi, Kano Toshiki, Suzuki Yusuke             | 4. 巻<br>93              |
| 2. 論文標題<br>IgA nephropathy and IgA vasculitis with nephritis have a shared feature involving galactose-deficient IgA1-oriented pathogenesis | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Kidney International  | 6. 最初と最後の頁<br>700 ~ 705 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.kint.2017.10.019  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>Sofue Tadashi, Kushida Yoshio, Ozaki Taro, Moritoki Masahiro, Nishijima Yoko, Ohsaki Hiroyuki, Ueda Nobufumi, Kakehi Yoshiyuki, Nishiyama Akira, Minamino Tetsuo | 4. 巻<br>47           |
| 2. 論文標題<br>Tubular Cell Senescence in the Donated Kidney Predicts Allograft Function, but Not Donor Remnant Kidney Function, in Living Donor Kidney Transplantation        | 5. 発行年<br>2018年      |
| 3. 雑誌名<br>American Journal of Nephrology   | 6. 最初と最後の頁<br>8 ~ 17 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1159/000485845  | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Sofue Tadashi, Suzuki Hitoshi, Ueda Nobufumi, Kushida Yoshio, Minamino Tetsuo | 4. 巻<br>23          |
| 2. 論文標題<br>Post-transplant immunoglobulin A deposition and nephropathy in allografts    | 5. 発行年<br>2018年     |
| 3. 雑誌名<br>Nephrology  | 6. 最初と最後の頁<br>4 ~ 9 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/nep.13281   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>祖父江理、谷澤雅彦、辻田誠、小口英世、西平守邦、豊田麻理子、乾政志、上田修史、串田吉生、鈴木仁             | 4. 巻<br>6(2)          |
| 2. 論文標題<br>腎移植後レシピエントにおける腎移植後IgA腎症の非侵襲的診断確立を目的とした多施設共同前向き観察研究-途中経過報告- | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>日本臨床腎移植学会雑誌   | 6. 最初と最後の頁<br>241-250 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>祖父江理                         | 4. 巻<br>61(1)       |
| 2. 論文標題<br>内科医から見た腎移植                  | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>日本腎臓学会誌                      | 6. 最初と最後の頁<br>30-35 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>祖父江理, 小口英世, 谷澤雅彦, 辻田誠, 二村健太, 西平守邦, 豊田麻理子, 鈴木仁 |
| 2. 発表標題<br>糖鎖異常IgA1解析を用いた腎移植後IgA沈着症の予後予測                 |
| 3. 学会等名<br>第56回日本臨床腎移植学会                                 |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>祖父江理, 小口英世, 谷澤雅彦, 辻田誠, 二村健太, 西平守邦, 豊田麻理子, 鈴木仁 |
| 2. 発表標題<br>腎移植後IgA沈着症の異質性に関する検討                          |
| 3. 学会等名<br>移植腎病理研究会第25回学術集会                              |
| 4. 発表年<br>2022年  |



|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>祖父江理, 小口英世, 谷澤雅彦, 辻田誠, 二村健太, 西平守邦, 豊田麻理子, 鈴木仁 |
| 2. 発表標題<br>腎移植後IgA沈着症例における糖鎖異常IgA 1解析を用いた進展リスク予測の試み      |
| 3. 学会等名<br>第45回IgA腎症研究会学術集会                              |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>祖父江理                                    |
| 2. 発表標題<br>移植期のガイドライン検証と課題：腎臓リハビリテーションガイドラインの検証と今後 |
| 3. 学会等名<br>第11回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会                 |
| 4. 発表年<br>2021年                                    |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>祖父江理、原大雅                 |
| 2. 発表標題<br>海外のドナー腎病理評価・臨床評価指標と本邦の現状 |
| 3. 学会等名<br>腎移植認定医第18 回集中教育セミナー      |
| 4. 発表年<br>2020年                     |

|                             |
|-----------------------------|
| 1. 発表者名<br>祖父江理             |
| 2. 発表標題<br>CVD合併レシピエントへの腎移植 |
| 3. 学会等名<br>第62回日本腎臓学会学術総会   |
| 4. 発表年<br>2019年             |

|                              |
|------------------------------|
| 1. 発表者名<br>祖父江理              |
| 2. 発表標題<br>移植前における内科医と移植医の連携 |
| 3. 学会等名<br>第53回日本臨床腎移植学会     |
| 4. 発表年<br>2020年              |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>祖父江理、原大雅                   |
| 2. 発表標題<br>腎臓内科医から見た島嶼部医療としての腎移植・腹膜透析 |
| 3. 学会等名<br>第34回腎移植・血管外科研究会（招待講演）      |
| 4. 発表年<br>2018年                       |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>祖父江理、岡野由佳、山崎康司、高橋則尋、小路哲生、横井徹、大林弘明、松原啓介、藤岡宏、光中弘毅、明石好弘、石津勉、秋山賢次、守時政宏、西島陽子、山中正人、西山成、南野哲男 |
| 2. 発表標題<br>CKD保健指導は次年度健診時の腎機能低下を抑制する～香川県国保特定健診受診推奨システムを用いた解析～                                    |
| 3. 学会等名<br>第48回日本腎臓学会西部学術大会  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|                                |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名<br>祖父江理                |
| 2. 発表標題<br>腎移植後高尿酸血症           |
| 3. 学会等名<br>第52回日本臨床腎移植学会（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2018年                |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>祖父江理                     |
| 2. 発表標題<br>海外のドナー腎病理評価・臨床評価指標と本邦の現状 |
| 3. 学会等名<br>第52回日本臨床腎移植学会（招待講演）      |
| 4. 発表年<br>2018年                     |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                  | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)      | 備考 |
|-------|--|----------------------------|----|
| 研究分担者 | 小口 英世<br>(Oguchi Hideyo)<br><br>(00573297) | 東邦大学・医学部・講師<br><br>(32661) |    |

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 |
|---------|---------|