

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：13301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22870

研究課題名（和文）慢性腎臓病における抗エリスロポエチン受容体抗体の臨床学的意義の検討

研究課題名（英文）Clinical utility of autoantibodies to erythropoietin receptor as a prognostic biomarker in chronic kidney disease

研究代表者

大島 恵 (Oshima, Megumi)

金沢大学・附属病院・特任助教

研究者番号：80802066

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：慢性腎臓病は進行すると末期腎不全に至ることから、早期の重症化予測が課題である。本研究では、腎予後予測の新規バイオマーカーとして、申請者の所属研究室で測定系を樹立した、抗エリスロポエチン（EPO）受容体抗体に着目し、慢性腎臓病の代表疾患であるIgA腎症において臨床病理学的意義を検討した。IgA腎症の患者血清で血中抗EPO受容体抗体を測定し、抗体陽性例を確認した。抗EPO受容体抗体陽性例では、血清IgA/C3比が高値で、貧血や腎機能と関連を認めず、病理では活動性を示す半月体形成や癒着を多く認めた。抗体と腎代替療法の開始や死亡との関連は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国内・国外で慢性腎臓病において多くの腎予後予測のバイオマーカーに関する検討が報告されている。しかしながら、未だ既知の予測因子である蛋白尿や腎組織所見を超える予後予測マーカーの実用化には至っていない。したがって本研究は、慢性腎臓病における血中抗EPO受容体抗体の臨床病理学的意義を解明することにより、新たな視点からの慢性腎臓病の重症化予測に繋がる可能性があることから社会的意義は大きいと考える。

研究成果の概要（英文）：Early prediction of progression of kidney disease is important in patients with chronic kidney disease. We have focused on anti-erythropoietin (EPO) receptor antibodies as a novel biomarker for predicting kidney prognosis. In this study, we investigated its clinicopathological significance in IgA nephropathy known as a typical chronic kidney disease. We confirmed some patients with IgA nephropathy had positive anti-EPO receptor antibodies. In patients with anti-EPO receptor antibodies, serum IgA/C3 ratio was higher and active pathological findings were more frequently observed compared with those without antibodies. No association was observed for anemia, kidney function, and kidney events including initiation of renal replacement therapy and death.

研究分野：腎臓学

キーワード：慢性腎臓病 バイオマーカー 抗エリスロポエチン受容体抗体 IgA腎症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本邦の慢性腎臓病 (CKD, chronic kidney disease) 患者は約 1,330 万人と推計される。CKD は進行すると末期腎不全に至るのみならず、心血管疾患および死亡のリスクを上昇させるため、早期に重症化を予測し適切に治療を行うことが重要である。実臨床では予後予測因子として、腎組織所見に加え蛋白尿が主に用いられるが予測精度は高くなく、蛋白尿を呈す時点で既に腎障害が進行している患者も存在し、予後を反映するマーカーは限られている。

申請者の所属する研究室では、腎予後予測の新規バイオマーカーとして、血中抗エリスロポエチン受容体 (EPOR) 抗体に着目し、独自の測定系を樹立し、これまで全身性エリテマトーデス、糖尿病性腎臓病、血管炎でその有用性を報告してきた (Hara, et al. Br J Haematol 2013, Hara, et al. Kidney Int Rep 2018, Tran, et al. Biomarkers 2020. )。また申請者は、シドニーのジョージ国際保健研究所に研究留学中に、11,140 例の 2 型糖尿病患者からなる大規模臨床試験の ADVANCE 研究の国際コホートを用いて、血中抗 EPOR 抗体の腎予後予測マーカーとしての有用性を検証した。

以上の結果に基づき、本研究では、CKD において血中抗 EPOR 抗体は腎予後予測マーカーとして有用であるか、について解明する。申請者の所属する研究室では、約 1 万例の腎生検コホート (血液・尿検体を含む) を有し、10 年以上の長期予後を追跡している (Kitajima, et al. Clin Exp Nephrol 2015 )。そこで本研究では、この腎生検コホートを用いて、CKD の代表疾患である IgA 腎症において、抗 EPOR 抗体の臨床病理学的意義を検討する。

### 2. 研究の目的

IgA 腎症において抗 EPOR 抗体の臨床病理学的意義を検討する。

### 3. 研究の方法

本研究は、2006 年から 2015 年に金沢大学附属病院にて腎生検を施行され IgA 腎症と診断された患者を対象とする後ろ向き観察研究である。申請者らが独自に開発した ELISA 法により (Hara, et al. Kidney Int Rep 2018, Tran, et al. Biomarkers 2020. ) 抗 EPOR 抗体の有無を評価した。抗 EPOR 抗体の有無と、臨床学的指標 (年齢、性別、BMI、血圧、ヘモグロビン、eGFR、IgA、C3、尿蛋白等) 病理学的指標 (メサンギウム細胞増多、全節性・分節性硬化、癒着、管内細胞増多、尿細管萎縮・間質線維化、半月体) 予後 (腎代替療法、死亡) との関連を検討した。

### 4. 研究成果

IgA 腎症と診断された患者 59 例のうち、保存検体のある 54 例で抗 EPOR 抗体を測定した。54 例のうち、12 例で抗 EPOR 抗体陽性 (22%) を認めた。

#### (1) 症例背景 (表 1)

平均年齢は 40 歳、24 (44%) 例が男性であった。抗 EPOR 抗体陽性例では、陰性例と比べて、IgA 高値、IgA/C3 比高値を認めた ( $p=0.008$ 、 $p=0.004$ )。ヘモグロビンおよび腎機能、尿蛋白は両群で差を認めなかった。

#### (2) 臨床所見との関連

抗 EPOR 抗体価と血清 IgA/C3 比の間に正の相関を認めた ( $p=0.0003$ 、 $r=0.48$ ) (図 1)。

#### (3) 病理所見との関連 (表 2)

メサンギウム細胞増多、全節性・分節性硬化、管内細胞増多、尿細管萎縮・間質線維化に両群で差を認めなかった。抗 EPOR 抗体陽性例の 11 例 (92%) で半月体形成あるいは癒着を認め、陰性例 (27/42 例、64%) より多い傾向であった ( $p=0.07$ )。

#### (4) 予後との関連

金沢大学附属病院にて経過観察を行った 34 例 (抗 EPOR 抗体陽性 6 例) のうち 5 例が腎代替療法を開始し、1 例が死亡した。いずれも抗 EPOR 抗体陰性群であった。

表1 症例背景

	抗 EPO 受容体抗体陽性 (12 例)	抗 EPO 受容体抗体陰性 (42 例)	P
抗 EPO 受容体抗体価	3.7 (2.6, 5.1)	0 (0, 0.5)	<0.001
年齢 (歳)	42 (18)	39 (17)	0.57
男性	3 (25%)	22 (51%)	0.12
収縮期血圧 (mmHg)	122 (13)	123 (17)	0.76
ヘモグロビン (g/dL)	13 (2)	13 (1)	0.80
eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	83 (33)	81 (36)	0.87
IgA (mg/dL)	431 (175)	317 (112)	0.008
C3 (mg/dL)	98 (14)	99 (18)	0.84
IgA/C3 比	4.3 (1.4)	3.2 (1.0)	0.004
尿蛋白 (g/g Cr)	1.4 (0.3, 1.7)	0.8 (0.2, 1.4)	0.22
尿潜血定性			0.73
-	1 (8%)	5 (12%)	
+-	0 (0%)	3 (7%)	
1+	1 (8%)	6 (14%)	
2+	8 (67%)	13 (31%)	
3+	2 (17%)	15 (36%)	

連続変数は平均値 (標準偏差) 中央値 (四分位範囲) カテゴリ変数は N (%) で示す。

図1 抗 EPO 受容体抗体と IgA/C3 比との関連

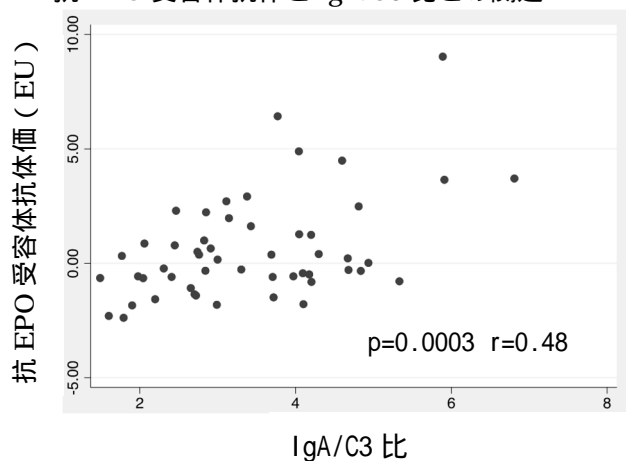


表2 病理所見との関連

	抗 EPO 受容体抗体陽性 (12 例)	抗 EPO 受容体抗体陰性 (42 例)	P
メサングウム増殖 (%系球体)	8 (4)	7 (5)	0.41
半月体形成あるいは癒着	11 (92%)	27 (64%)	0.07
尿細管萎縮 (%間質)	14 (10)	12 (11)	0.54
間質線維化 (%間質)	29 (15)	29 (20)	0.98
間質炎症 (%間質)	13 (8)	17 (14)	0.43

連続変数は平均値 (標準偏差) カテゴリ変数は N (%) で示す。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Oshima Megumi, Hara Akinori, Toyama Tadashi, Jun Min, Pollock Carol, Jardine Meg, Harrap Stephen, Poulter Neil, Cooper Mark E., Woodward Mark, Chalmers John, Perkovic Vlado, Wong Muh Geot, Wada Takashi	4. 巻 6
2. 論文標題 Comparison of Circulating Biomarkers in Predicting Diabetic Kidney Disease Progression With Autoantibodies to Erythropoietin Receptor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 284 ~ 295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2020.10.039	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 該当する
1. 著者名 Oshima Megumi, Neuen Brendon L., Li JingWei, Perkovic Vlado, Charytan David M., de Zeeuw Dick, Edwards Robert, Greene Tom, Levin Adeera, Mahaffey Kenneth W., De Nicola Luca, Pollock Carol, Rosenthal Norman, Wheeler David C., Jardine Meg J., Heerspink Hiddo J.L.	4. 巻 31
2. 論文標題 Early Change in Albuminuria with Canagliflozin Predicts Kidney and Cardiovascular Outcomes: A PostHoc Analysis from the CREDENCE Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Society of Nephrology	6. 最初と最後の頁 2925 ~ 2936
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2020050723	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 該当する
1. 著者名 越野 瑛久、大島 恵、原 章規、和田 隆志	4. 巻 13
2. 論文標題 抗エリスロポエチン受容体抗体と腎障害	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 腎臓内科・泌尿器科	6. 最初と最後の頁 334 ~ 343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, Toyama T, Hara A, Furuichi K, Wada T.,	4. 巻 17
2. 論文標題 Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat Rev Nephrol.	6. 最初と最後の頁 740-750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41581-021-00462-y.	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3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大島 恵、原章規、遠山直志、岩田恭宜、坂井宣彦、清水美保、和田隆志
2. 発表標題 2型糖尿病における腎予後予測の血中バイオマーカー
3. 学会等名 第35回糖尿病合併症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大島 恵、原章規、北島信治、遠山直志、岩田恭宜、坂井宣彦、清水美保、和田隆志
2. 発表標題 2型糖尿病の腎予後予測の血中バイオマーカーの国際的有用性の検討
3. 学会等名 第119回日本内科学会講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大島 恵、和田 隆志
2. 発表標題 2型糖尿病患者における腎性貧血治療
3. 学会等名 第51回日本腎臓学会西部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021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			
オーストラリア	The George Institute for Global Health	University of Sydney		
オランダ	Groningen University			