

令和 2 年 7 月 12 日現在

機関番号：84519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08741

研究課題名(和文) 分子病理学的手法によるTHSD7A陽性膜性腎症の包括的病態解明

研究課題名(英文) Clinicopathological investigation of THSD7A-positive membranous glomerulonephritis

研究代表者

原 重雄 (Hara, Shigeo)

地方独立行政法人神戸市民病院機構神戸市立医療センター中央市民病院(第1診療部、第2診療部、第3診療部・中央市民病院・部長)

研究者番号：10590648

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：14例のTHSD7A陽性膜性腎症について臨床病理学的検討を行った。頻度は469例中14例(3.0%)、うち2例に悪性腫瘍合併がみられ、腫瘍組織はTHSD7A陰性であった。光顕は1例を除き微小変化、蛍光は全例IgG陽性であった。IgGサブクラスは12/13例でIgG4優位であった。治療経過を検討しえた10例のうち、8例で蛋白尿は消失ないし改善した。悪性腫瘍38例のTHSD7A染色では3例(7.8%、噴門部胃癌 pT3N0M0、上行結腸癌 pT4aN2bM1c、上行結腸癌 pT3N0M0)が陽性、リンパ節転移巣はTHSD7A陰性であった。3例いずれも術前の検査では蛋白尿はみられなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦におけるTHSD7A陽性膜性腎症の臨床病理学的特徴を明らかにした初の研究である。THSD7A陽性膜性腎症には癌合併があることも併せて示し、膜性腎症で悪性腫瘍合併の積極的なスクリーニングとしてTHSD7A免疫染色が有用であることを示した。頻度は膜性腎症の約3%であり海外報告と同程度であるが、地域によって頻度が異なる点については、THSD7A陽性膜性腎症の発症に何らかの環境因子が関与していることが示唆される。

研究成果の概要(英文)：Among 469 consecutive cases of pathologically confirmed MN, 14 cases were confirmed positive for THSD7A by immunohistochemistry (3.0%). The prevalence of THSD7A-associated MN tended to be higher in northern Japan. In two patients, cancer was detected at the time of renal biopsy (small-cell carcinoma of the lung and prostatic adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation). Pathological analysis of kidney biopsy tissue revealed minor changes except for one case with spike formation. IF studies demonstrated that IgG subclass was mainly IgG4-dominant/codominant (12/13, 92% cases), while the case with prostatic cancer was IgG2-dominant. Of 10 cases with known clinical follow-up data, 6 demonstrated reduced serum creatinine and 8 presented reduced proteinuria. In 38 malignancy cases, 3 (1, gastric cancer; 2, colon cancer) cases were positive for THSD7A. THSD7A was negative in lymph node metastasis. Urinary test was negative for proteinuria.

研究分野：診断病理学

キーワード：膜性腎症 THSD7A 悪性腫瘍 IgGサブクラス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膜性腎症は、成人において最も頻度の高いネフローゼ症候群の原因疾患であり、悪性腫瘍や膠原病などに合併する二次性膜性腎症と、原因のはっきりしない特発性膜性腎症に分けられる。従来、膜性腎症が特発性か二次性かの病理組織学的鑑別には、糸球体に沈着している IgG のサブクラス検討が用いられ、IgG4 優位であれば特発性、それ以外であれば二次性とされてきた (*Nephrol Dial Transplant* 19:574-9, 2004)。2009 年、糸球体ポドサイトに発現する M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R1) に対する自己抗体が特発性膜性腎症の約 7 割に陽性となるとともに、PLA2R1 に対する免疫染色でも糸球体に沈着した PLA2R1 を含む免疫複合体の検出が可能であることが報告され (*N Engl J Med* 361:11-21, 2009)、PLA2R1 自己抗体の検出ないし、組織中の PLA2R1 抗原検出は膜性腎症の診断・治療戦略の重要な位置を占めつつある (*Lancet* 385:1983, 2015)。研究代表者は、58 例の特発性膜性腎症を対象に蛍光免疫染色により PLA2R1 陽性群、陰性群に分け、両群では IgG サブクラスが異なることを明らかにした (*Virchows Arch* 467:87-94, 2015)。この結果は、特発性膜性腎症であっても PLA2R1 陽性例と陰性例は免疫学的背景が異なっており、従来 “waste basket” とみなされてきた特発性膜性腎症がヘテロな病態からなる可能性を示唆している。

PLA2R1 陰性膜性腎症には、新たな原因抗原が関与していると考えられていたが、2014 年になって、膜性腎症の新規抗原として THSD7A が同定された (*N Engl J Med* 371:2277-87, 2014)。THSD7A は糸球体ポドサイトに発現している膜貫通型受容体であり、もともと内皮細胞の遊走に関与する分子として発見されたが (*J Cell Physiol* 222:685-94, 2010)、ポドサイトにおける生理的機能は明らかになっていない。THSD7A 陽性膜性腎症の診断に際しては PLA2R1 と同様に免疫染色による評価が可能であり、糸球体係蹄壁に沿って顆粒状に陽性となる (図 1)。また、THSD7A は膜性腎症の約 10% に陽性であり、そのほとんどは PLA2R1 陰性である (*N Engl J Med* 2014)。研究代表者の行った preliminary な検討でも THSD7A 陽性膜性腎症の多くが PLA2R1 陰性であり (図 1)、PLA2R1 陽性膜性腎症と THSD7A 陽性膜性腎症の病態は異なることが示唆される。その後の研究で、THSD7A 陽性膜性腎症と悪性腫瘍との関連も指摘されているが (*J Am Soc Nephrol* 28:520-531, 2017)、THSD7A が「腫瘍関連膜性腎症」としてのマーカーとなりうるかどうかは明らかになっていない。

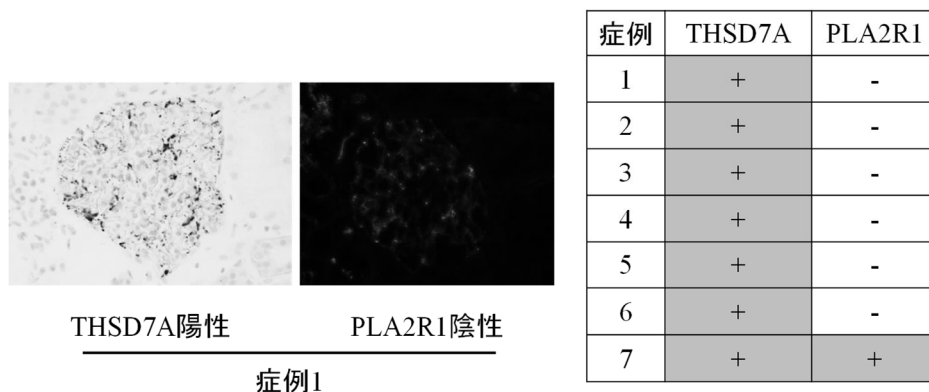


図1. 膜性腎症におけるTHSD7AとPLA2R1の関連

2. 研究の目的

THSD7A 陽性膜性腎症の臨床的 (特に悪性腫瘍合併率) 病理学的特徴を明らかにする。
悪性腫瘍における THSD7A 陽性率ならびに腎疾患との関連性を明らかにする

3．研究の方法

国内4施設（神戸市立医療センター中央市民病院、神戸大学、福岡大学、市立札幌病院）から、腎生検で膜性腎症と診断された症例について免疫染色を行い、THSD7A陽性膜性腎症例を抽出する。得られた症例について、臨床的データ（年齢、性別、腎機能、蛋白尿、悪性腫瘍合併の有無、治療、腎予後）ならびに病理学的特徴（光顕所見、蛍光免疫染色、IgGサブクラス染色、電子顕微鏡による膜性腎症stage）を検討する。一方、腫瘍組織のTHSD7A発現についてはパラフィン切片を用いて免疫染色を行い、陽性例の臨床的特徴を明らかにする。

4．研究成果

4施設から得られた計469例についてTHSD7A免疫染色を行い、14例の陽性例が確認できた（平均年齢64.0歳、男女比9:5、Cr値0.84mg/dl、蛋白尿7.59g/gCr）。陽性例の分布には地域差があり、福岡大は0%、神戸大学は3.8%、神戸市立医療センター中央市民病院は5.0%、市立札幌病院は10.2%であった。4例にアレルギー性疾患、2例に悪性腫瘍合併がみられた（肺小細胞癌1例、前立腺癌1例）。光顕は1例を除き微小変化であった。蛍光IFは全例IgG陽性、C3は1例を除き陽性であった。IgGサブクラス評価ができた13例中、12例はIgG4優位であり、前立腺癌を合併していた1例はIgG2優位であった。PLA2R1は1例で陽性であった。電顕では7例がstage I、2例はstage I-IIであった。生検後の治療経過を検討しえた8例のうち、前立腺癌合併の1例を除いて全例でステロイド単独、もしくはステロイドと降圧薬が投与された。このうち1例では約3年の経過後も依然として高度蛋白尿がみられたが、他症例では蛋白尿は消失ないごく軽微な程度にまで改善した。これらの研究成果はVirchows Archiv 2019, 474:735 (DOI: 10.1007/s00428-019-02558-0) に発表した。本研究は、本邦におけるTHSD7A陽性膜性腎症の臨床病理学的特徴を明らかにした初の研究である。THSD7A陽性膜性腎症には癌合併があることも併せて示し、膜性腎症で悪性腫瘍合併の積極的なスクリーニングとしてTHSD7A免疫染色が有用であることを示した。頻度は膜性腎症の約3%であり海外報告と同程度であるが、地域によって頻度が異なる点については、THSD7A陽性膜性腎症の発症に何らかの環境因子が関与していることが示唆される。

続いて、悪性腫瘍におけるTHSD7A分子の関与について検討を行った。悪性腫瘍38例（胃癌10例、結腸癌10例、膵癌6例、胆管癌5例、肺腺癌7例）について、手術検体のホルマリン固定パラフィン切片検体を用いてTHSD7A染色を施行したところ、3例（胃癌1例、結腸癌2例）がTHSD7A陽性であった（陽性率8.0%）。陽性症例1は噴門部胃癌（pT3N0M0, stage b）、陽性症例2は上行結腸癌（pT4aN2bM1c, stage IVc）、陽性症例3は上行結腸癌pT3N0M0, stage IIa）である。リンパ節転移巣にはTHSD7Aは陰性であった（症例2）。3例いずれも術前の検査では蛋白尿は認められなかった。本検討から、悪性腫瘍の一部でTHSD7A陽性であることが明らかになったが、腎疾患合併との関連は見出せなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Hara S, Tsuji T, Fukasawa Y, Hisano S, Morito S, Hyodo T, Goto S, Nishi S, Yoshimoto A, Itoh T.	4. 巻 474
2. 論文標題 Clinicopathological characteristics of thrombospondin type 1 domain-containing 7A-associated membranous nephropathy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Virchows Arch	6. 最初と最後の頁 735-743
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00428-019-02558-0	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 -

〔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 Shigeo Hara, Yoshimoto Akihiro, Nishi Shinichi
2. 発表標題 Clinicopathological characteristics of thrombospondin type 1 domain-;containing 7A-positive membranous nephropathy.
3. 学会等名 American Society of Nephrology Kidney Week 2017（国際学会）
4. 発表年 2017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
---------------------------	-----------------------	----