

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590957

研究課題名(和文)

IgA腎症患者の扁桃における遺伝子発現

研究課題名(英文)

Gene expression profile of tonsils of patients with IgA nephropathy

研究代表者

今井 圓裕(IMAI ENYU)

名古屋大学・大学院医学系研究科・特任准教授

研究者番号：00223305

研究成果の概要(和文)：

IgA腎症の治療目的で扁桃摘出を行った摘出扁桃(n=23)とそれ以外の疾患で扁桃摘出術を行った扁桃(n=22)における遺伝子発現の差を比較検討した。IgA腎症患者で遺伝子発現の亢進していた遺伝子はAPOBEC2, CALB2, DUSP27, and CXCL11であった。これらの遺伝子について、さらにIgA腎症患者73名について確認したが、扁桃でのAPOBEC2の有意な発現増強が確認された。IgA腎症の発症において、扁桃におけるAPOBEC2の発現亢進が何らかの役割を果たしているかと推定できる。

研究成果の概要(英文)：

We analyzed the gene expression in the tonsils of patients with IgA nephropathy (N = 23) using microarray, compared with those with patients suffering from chronic tonsillitis without IgAN (N = 22). We confirmed 12 up-regulated genes including APOBEC2, CALB2, DUSP27, and CXCL11. APOBEC2 was positively stained in the epithelium and the peripheral region of the germinal center. The APOBEC2 was confirmed to be elevated in the tonsils in another 73 IgAN patients. These results suggest that the APOBEC2 might be associated with development of IgAN.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・腎臓内科学

キーワード：IgA 腎症、マイクロアレイ、APOBEC2、遺伝子解析、腎臓内科学

1. 研究開始当初の背景

慢性腎不全により透析医療を要する新規患者の 27%、約一万人が慢性糸球体腎炎を原因である。また透析導入後の生命予後が良いことから、維持透析患者の 46.6%が慢性糸球体腎炎であり糖尿病を原疾患とするものの約 1.5 倍にあたる。この慢性糸球体腎炎で最も頻度の高いものが IgA 腎症であり、腎生検のおよそ半数を占める。近年、扁桃摘出術とステロイドパルス療法を行うことで約 60%のものが寛解することが報告され、また扁桃摘出を行った IgA 腎症の患者の腎生存率が高いことが報告されている。しかしながら、扁桃摘出は全身麻酔・入院治療が必要な治療であり、IgA 腎症の患者全例に行うにはリスクの高い治療であるといわざるをえない。現在の所、扁桃摘出が予後を改善するかどうかを術前に評価する方法は報告されていない。

本研究では、IgA 腎症の原因が扁桃腺で産生される IgA1 に関連すると仮説を立て、まず IgA 腎症患者群の扁桃と、慢性扁桃炎の患者群の扁桃の遺伝子発現の差異をマイクロアレイ法で検討することで IgA 腎症発症にかかわる扁桃の遺伝子発現の特徴を明らかにすることを目的とする。

2. 研究の目的

本研究では、IgA 腎症の原因が扁桃腺で産生される IgA1 に関連すると仮説を立て、まず IgA 腎症患者群の扁桃と、慢性扁桃炎の患者群の扁桃の遺伝子発現の差異をマイクロアレイ法で検討することで IgA 腎症発

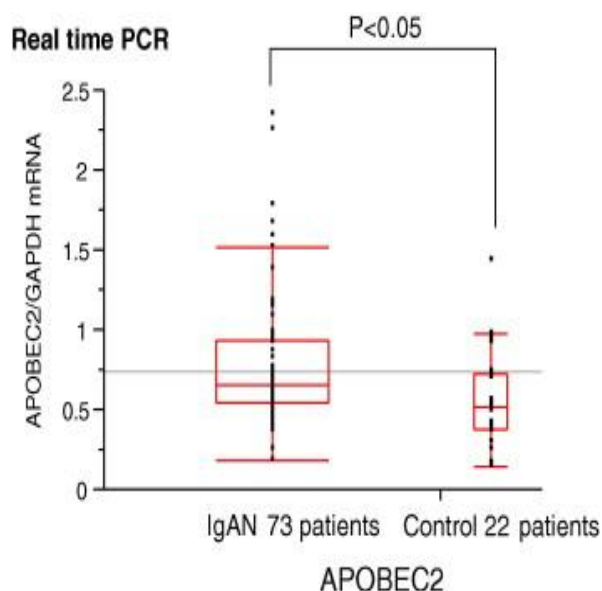
症にかかわる扁桃の遺伝子発現の特徴を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

IgA 腎症患者の扁桃と、コントロール（慢性扁桃炎など）の扁桃の RNA をプールし、マイクロアレイ法を用いて比較検討する。この両者で、差があった遺伝子について実際に各症例にもどってその差が有意であるかどうかを検証する。さらに、その遺伝子群の中で IgA 腎症との関連が示唆されるものについて、扁桃での遺伝子発現等を検討する。

4. 研究成果

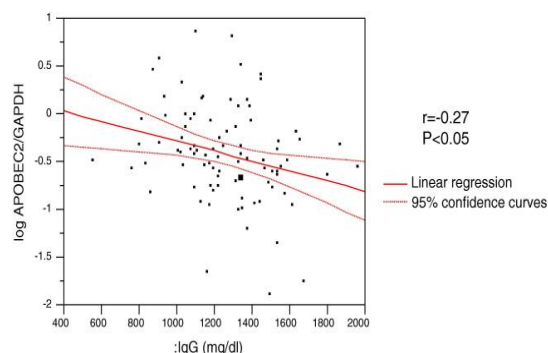
IgA 腎症の患者において扁桃摘出を行った扁桃と、慢性扁桃炎において扁桃摘出を



行った扁桃で遺伝子発現の違いをマイクロアレイ法により検討し、IgA 腎症の患者において約 2 倍以上の上昇が認められ

た遺伝子発現として12種あり、筋肉由来以外のものを抽出すると以下のものがあった。

表1 IgA腎症患者の扁桃において発現



が亢進していた遺伝子

Fold Change	Gene Name
3.44	FKSG22
3.28	calbindin 2
2.12	APOBEC2
2.10	CXCL11
2.08	nebulin
2.07	sarcolipin
2.08	fibronectin (FNDC5)
1.97	osteopontin

このうちAPOBEC2について、遺伝子発現が、IgA腎症患者で実際に有意に上昇し、扁桃において、胚中心の周囲に発現していることを確認した。

また、新たに73名のIgA腎症患者の扁桃のmRNAをRT-PCRにて測定すると、対照扁桃と比較して明らかに上昇していることが分かった(図1)。

図1 IgA腎症患者の扁桃におけるAPOBEC2/GAPDH mRNA比

さらに、95名のIgA腎症患者の扁桃におけるAPOBEC2遺伝子の発現と血清IgG値の比較を行った。その結果、図2に示すように血清IgG値はAPOBEC2の遺伝子発現が亢進

するの逆相関して減少することが分かった($r=-0.27$, $p<0.05$)。

図2 血清IgG値と扁桃腺でのAPOBEC2発現の関係

扁桃腺でAPOBEC2発現が亢進していることが、IgA腎症の寛解導入に影響を与えるかどうかを検討した。しかし、IgA腎症の寛解導入に差はなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計28件)

- 1) Hamano T, Matsui I, Mikami S, Tomida K, Fujii N, Imai E, Rakugi H, Isaka Y.: Fetuin-mineral complex reflects extraosseous calcification stress in CKD. J Am Soc Nephrol. 2010 Nov;21(11):1998-2007. 査読あり
- 2) Kimura T, Obi Y, Yasuda K, Sasaki KI, Takeda Y, Nagai Y, Imai E, Rakugi H, Isaka Y, Hayashi T.: Effects of chronic kidney disease and post-angiographic acute kidney injury on long-term prognosis after coronary artery angiography. Nephrol Dial Transplant. 2010 Oct 12. [Epub ahead of print] 査読あり
- 3) Obi Y, Kimura T, Nagasawa Y, Yamamoto R, Yasuda K, Sasaki K, Kitamura H, Imai E, Rakugi H, Isaka Y, Hayashi T.: Impact of age and overt proteinuria on outcomes of stage 3 to 5 chronic kidney disease in a referred cohort. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Sep;5(9):1558-65. 査読あり
- 4) Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Iwatani H, Hamano T, Kawada N, Inoue K, Uehata T, Kaneko T, Okada N, Moriyama T, Horio M, Yamauchi A, Tsubakihara Y, Imai E, Rakugi H, Isaka Y.: Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. Am J Kidney Dis. 2010 Aug;56(2):313-24. 査読あり

- 5) Furumatsu Y, Nagasawa Y, Yamamoto R, Iio K, Iwatani H, Matsui I, Takabatake Y, Kawada N, Shoji T, Imai E, Isaka Y, Rakugi H: Specialist care and improved long-term survival of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jun;25(6):1930-5 査読あり
- 6) Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Inoue K, Uehata T, Kaneko T, Okada T, Yamauchi A, Tsubakihara Y, Imai E, Isaka Y, Rakugi H.: A candidate gene approach to genetic prognostic factors of IgA nephropathy--a result of Polymorphism REsearch to Distinguish genetic factors Contributing To progression of IgA Nephropathy (PREDICT-IgAN). *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Dec;24(12):3686-94. 査読あり
- 7) Matsui I, Hamano T, Mikami S, Fujii N, Takabatake Y, Nagasawa Y, Kawada N, Ito T, Rakugi H, Imai E, Isaka Y. : Fully phosphorylated fetuin-A forms a mineral complex in the serum of rats with adenine-induced renal failure. *Kidney Int*. 2009 Feb 4 :915-28 査読あり
- 8) Takabatake Y, Isaka Y, Imai E.: In vivo transfer of small interfering RNA or small hairpin RNA targeting glomeruli. *Methods Mol Biol*. 2009;466:251-63. 査読あり
- 9) Tomida K, Hamano T, Mikami S, Fujii N, Okada N, Matsui I, Nagasawa Y, Moriyama T, Ito T, Imai E, Isaka Y, Rakugi H.: Serum 25-hydroxyvitamin D as an independent determinant of 1-84 PTH and bone mineral density in non-diabetic predialysis CKD patients. *Bone*. 2009 Apr;44(4):678-83. 査読あり
- 10) Horio M, Imai E, Yasuda Y, Hishida A, Matsuo S; on behalf of the collaborators for developing the Japanese equation for estimating GFR.: Simple sampling strategy for measuring inulin renal clearance. *Clin Exp Nephrol*. 2009 Feb;13(1):50-54. Epub 2008 Oct 1. 査読あり
- 11) Furumatsu Y, Imai E .: Albuminuria is associated with the incidence of some cancers in nondiabetic individuals. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008 Nov;4(11):588-9. Epub 2008 Sep 16. 査読あり
- 12) Furuzono T, Ueki M, Kitamura H, Oka K, Imai E.: Histological reaction of sintered nanohydroxyapatite-coated cuff and its fibroblast-like cell hybrid for an indwelling catheter. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2008 Sep 2. [Epub ahead of print] 査読あり
- 13) Iwatani H, Nagasawa Y, Oka K, Isaka Y, Imai E.: Valvular injury in a patient with PR3-ANCA-associated glomerulonephritis. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008 Oct;4(10):576-82. Epub 2008 Sep 2. 査読あり
- 14) Mikami S, Hamano T, Fujii N, Nagasawa Y, Isaka Y, Moriyama T, Matsuhisa M, Ito T, Imai E, Hori M.: Serum osteoprotegerin as a screening tool for coronary artery calcification score in diabetic pre-dialysis patients. *Hypertens Res*. 2008 Jun;31(6):1163-70. 査読あり
- 15) Imai E, Matsuo S, Makino H, Watanabe T, Akizawa T, Nitta K, Iimuro S, Ohashi Y, Hishida A; CKD-JAC Study Group.: Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC) study: design and methods. *Hypertens Res*. 2008 Jun;31(6):1101-7. 査読あり
- 16) Imai E, Matsuo S.: Chronic kidney disease in Asia. *Lancet*. 2008 Jun 28;371(9631):2147-8. 査読あり
- 17) Tanaka H, Nagasawa Y, Matsui I, Hamano T, Iwatani H, Kawada N, Horio M, Ito T, Isaka Y, Imai E. Pharmacokinetics of olmesartan medoxomil in hemodialysis patients: little effect of dialysis upon its pharmacokinetics. *Clin Exp Nephrol*. 2009 Feb;13(1):61-5. Epub 2008 Jun 24. 査読あり
- 18) Hayashi T, Obi Y, Kimura T, Iio K, Sumitsuji S, Takeda Y, Nagai Y, Imai E .: Cardiac troponin T predicts occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the start of renal replacement therapy. *Nephrol Dial*

- Transplant. 2008 Sep;23(9):2936-42. Epub 2008 Apr 10. 査読あり
- 19) Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Makino H, Hishida A, Matsuo S.: Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. Hypertens Res. 2008 Mar;31(3):433-41. 査読あり
- 20) Suzuki C, Isaka Y, Shimizu S, Tsujimoto Y, Takabatake Y, Ito T, Takahara S, Imai E. Bcl-2 protects tubular epithelial cells from ischemia reperfusion injury by inhibiting apoptosis. Cell Transplant. 2008;17(1-2):223-9. 査読あり
- 21) Zhang D, Isaka Y, Imamura R, Ichimaru N, Shi Y, Imai E, Tian Y, Ohtsuka A, Takahara S. : Glycocalyx damage estimated using colloidal iron staining. Cell Transplant. 2008;17(1-2):159-63. 査読あり
- 22) Imamura R, Okumi M, Isaka Y, Ichimaru N, Moriyama T, Imai E, Nonomura N, Takahara S, Okuyama A. : Carbamylated erythropoietin improves angiogenesis and protects the kidneys from ischemia-reperfusion injury. Cell Transplant. 2008;17(1-2):135-41. 査読あり
- 23) Isaka Y, Takahara S, Imai E. : Chronic deteriorating renal function and renal fibrosis. Contrib Nephrol. 2008;159:109-21. 査読あり
- 24) Even partial remission of proteinuria is associated with better renal outcome in patients with IgA nephropathy.: Even partial remission of proteinuria is associated with better renal outcome in patients with IgA nephropathy. Yamamoto R, Imai E. Nat Clin Pract Nephrol. 2008 May;4(5):246-7. Epub 2008 Feb 19. 査読あり
- 25) Takabatake Y, Isaka Y, Imai E.: Renal artery injection for delivery of biological materials to the glomerulus. Nephrology (Carlton). 2008 Feb;13(1):23-6. 査読あり
- 26) Suzuki C, Isaka Y, Takabatake Y, Tanaka H, Koike M, Shibata M, Uchiyama Y, Takahara S, Imai E. Participation of autophagy in renal ischemia/reperfusion injury. Biochem Biophys Res Commun. 2008 Mar 28;368(1):100-6. Epub 2008 Jan 28. 査読あり
- 27) Kitamura H, Isaka Y, Takabatake Y, Imamura R, Suzuki C, Takahara S, Imai E.: Nonerythropoietic derivative of erythropoietin protects against tubulointerstitial injury in a unilateral ureteral obstruction model. Nephrol Dial Transplant. 2008 May;23(5):1521-8. Epub 2008 Jan 14. 査読あり
- 28) Furumatsu Y, Nagasawa Y, Tomida K, Mikami S, Kaneko T, Okada N, Tsubakihara Y, Imai E, Shoji T. : Effect of renin-angiotensin-aldosterone system triple blockade on non-diabetic renal disease: addition of an aldosterone blocker, spironolactone, to combination treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker. Hypertens Res. 2008 Jan;31(1):59-67 査読あり
- [学会発表] (計 1 件)
- Kenichiro Iio, Yasuyuki Nagasawa, Ryohei Yamamoto, Yoshiyuki Furumatsu, Hirotsugu Iwatani, Enyu Imai, Yoshitaka Isaka, and Hiromi Rakugi: "Microarray analysis of upregulated genes in tonsil of IgA nephropathy patients compared with that of tonsillitis" Annual Meeting of American Society of Nephrology, Nov 6-9, 2008, Philadelphia, USA
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
今井 圓裕 (IMAI ENYU)
名古屋大学・大学院医学系研究科・特任准教授
研究者番号 : 00223305
- (2) 研究分担者
長澤 康行 (NAGASAWA YASUYUKI)
大阪大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号 : 10379167
- (3) 連携研究者
なし ()
- 研究者番号 :