

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 21 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791082

研究課題名(和文)メサンギウムIgA受容体に着目した小児IgA腎症発症メカニズムの解明

研究課題名(英文)Elucidation of mechanism of pathogenesis of IgA nephropathy focusing on the mesangial IgA receptors

研究代表者

島 友子(Shima, Yuko)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：60433364

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：IgA腎症は、最も頻度の高い慢性糸球体腎炎であり、分子形態の異常なIgAがメサンギウムに沈着して起こるが、炎症進展機序については不明である。

私達は小児IgA腎症において、治療後IgA沈着の消失、消失例が非消失例に比べ腎予後が良く、IgA沈着規定因子と炎症進展との関係の重要性を示した。

そこで、小児IgA腎症でIgA沈着・消失に関する因子の一つのIgA受容体の発現を検討し、メサンギウム増殖の程度との関係を検討した。IgA腎症患者腎生検検体でのメサンギウムIgA受容体発現の検討では、Fc γ Rが著明とメサンギウム増殖の程度との有意な相関が認められたが、他の受容体は明らかではなかった。

研究成果の概要(英文)：IgA nephropathy (IgAN) is most common primary chronic glomerulonephritis in the world. Although the pathogenesis of IgAN remains uncertain, immunological abnormalities that leads to the formation of IgA immune complex and mesangial deposition of IgA may play a crucial role of the pathogenesis of IgAN. We reported that some of the patients with IgAN show the disappearance of glomerular IgA deposits after treatments and that the IgAN patients with IgA disappearance showed better renal survival than the IgAN patients without IgA disappearance. So the relationship between the factors of mesangial IgA deposition and the progression of inflammation is important.

And we analyzed the relationship between the degree of expression of IgA receptors and mesangial proliferation. In the study of mesangial IgA receptors expression in renal biopsy specimens of the patients with IgAN, the expression of Fc γ R showed significant correlation with the degree of mesangial proliferation.

研究分野：小児腎臓病学

キーワード：小児IgA腎症 IgA受容体 Fc γ R メサンギウムIgA沈着

1. 研究開始当初の背景

IgA 腎症は、小児、成人において最も頻度の高い慢性糸球体腎炎であり、腎不全の主要原因である。分子形態に異常のある IgA が腎メサンギウムに沈着することによって惹起される炎症が疾患の本体と考えられるが、その炎症進展機序については不明な点が多い。私達は重症小児 IgA 腎症において、治療により腎メサンギウムの IgA が消失し、かつ消失例は非消失例に比べ腎予後が良いことを明らかにし、IgA 沈着を規定する因子と炎症進展との関係が重要であることを示唆した。

2. 研究の目的

小児 IgA 腎症における IgA 沈着・消失に関与する因子の一つであると考えられる IgA 受容体 (Fc γ R, ASGR, Fc μ R, トランスフェリン受容体) の発現を検討し、それらとメサンギウム増殖の程度との関係を検討することで、IgA 腎症進展に IgA 受容体の関与があることを証明する。

3. 研究の方法

小児 IgA 腎症患者から得られた腎生検検体を光学顕微鏡、蛍光顕微鏡、電子顕微鏡で観察した。また RNeasy mini kit (Qiagen) を用いて RNA を採取し、Takara Thermal Cycler Dice を用いて real-time PCR を行った。IgA 受容体として Fc γ R、ASGR、Fc μ R、トランスフェリン受容体の 4 つについて検討した。

4. 研究成果

IgA 腎症患者 8 名 (びまん性 5 名、巣状 3 名) から得られた腎生検検体を用いて検討した。

各 IgA 受容体の遺伝子発現の程度とメサンギウム増殖の程度との相関については、Fc γ 受容体の遺伝子発現が有意にメサンギウム増殖と相関し ($r = 0.86$ $p = 0.01$) 他の IgA 受容体 (ASGR、Fc μ R、トランスフェリ

ン受容体) とメサンギウム増殖の間に有意な相関はなかった。

治療前後の各 IgA 受容体遺伝子発現の程度について検討したが、治療前後での各 IgA 受容体の遺伝子発現の有意な差はなかった。また、組織改善群と非改善群に分けての検討もしたが有意な差はなかった。

最後に治療後 IgA 沈着非消失群と消失群にわけて各 IgA 受容体の遺伝子発現の検討をおこなったが有意な差はなかった。

Fc γ 受容体とメサンギウム増殖に関連があると考えられたが、治療後の組織改善の有無との相関や IgA 沈着消失非消失との相関を証明することができなかった。

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 10 件)

1. Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, Hamahira K, Tanaka R, Kaito H, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Renal biopsy criterion in idiopathic nephrotic syndrome with microscopic hematuria at onset. 査読有, *Pediatr Nephrol* 30: 445-450, 2015 DOI: 10.1007/s00467-014-2946-9.
2. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Ito S, Shima Y, Kaito H, Nozu K, Nakamura H, Igarashi T, Ohashi Y, Iijima K; for the Japanese study of kidney disease in children. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. 査読有, *Kidney Int* 87:225-232, 2015 DOI: 10.1038/ki.2014.260.

3. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Nozu K, Iijima K, Shima Y, Yoshikawa N; for the Japanese pediatric IgA nephropathy treatment group. Risk factors for persistent proteinuria after a 2-year combination therapy for severe childhood IgA nephropathy. 査読有, *Pediatr Nephrol* 30:961-967, 2015
DOI: 10.1007/s00467-014-3019-9.
 4. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, Kaito H, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Biopsy timing and Oxford classification variables in childhood/adolescent IgA nephropathy. 査読有, *Pediatr Nephrol* 30:293-9, 2015
Doi: 10.1007/s00467-014-2862-z.
 5. Kaito H, Ishimori S, Nozu K, Shima Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Molecular background of urate transporter genes in patients with exercise-induced acute kidney injury. 査読有, *Am J Nephrol*.38:316-20, 2013
Doi: 10.1159/000355430.
 6. Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Shima Y, Togawa H, Sako M, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Endoplasmic reticulum stress with low-dose cyclosporine in frequently relapsing nephrotic syndrome. 査読有, *Pediatr Nephrol* 28:903-909, 2013
DOI: 10.1007/s00467-012-2403-6.
 7. Togawa H, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Shima Y, Nakano M, Fujita N, Iijima K, Yoshikawa N. First Japanese case of Pierson syndrome with mutations in LAMB2. 査読有, *Pediatr Int* 55:229-231, 2013
DOI:10.1111/j.1442-200X.2012.03629.x
 8. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Sako M, Kaito H, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Spontaneous remission in children with IgA nephropathy. 査読有, *Pediatr Nephrol* 28:71-76, 2013
DOI: 10.1007/s00467-012-2294-6
 9. Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, Hamahira K, Kaito H, Iijima K, Yoshikawa N. Renal biopsy criterion in children with asymptomatic constant isolated proteinuria. 査読有, *Nephrol Dial Transplant* 27:3186-3190, 2012
DOI: 10.1093/ndt/gfr750
 10. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Hashimura Y, Kaito H, Sako M, Iijima K, Yoshikawa N. Validity of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. 査読有, *Pediatr Nephrol* 27:783-792, 2012
DOI: 10.1007/s00467-011-2061-0
- 〔学会発表〕(計7件)
1. 島友子, 中西浩一, 濱武継, 向山弘展, 佐藤匡, 戸川寛子, 吉川徳茂. IgA 腎症における NLRP3 の役割の解析. 第 57 回日本腎臓学会学術集会, 横浜, 2014
 2. 島友子, 中西浩一, 濱武継, 向山弘展, 佐藤匡, 戸川寛子, 吉川徳茂. IgA 腎症進行における NLRP3 インフラマソームの役割の解析. 第 37 回 IgA 腎症研究会研究助成報告, 東京, 2014
 3. 島友子, 中西浩一, 向山弘展, 濱武継, 田中亮次郎, 飯島一誠, 吉川徳茂. 半月体系生成腎炎を呈する小児 IgA 腎症について. 第 37 回 IgA 腎症研究会, 東京,

2014

4. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, Kaito H, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. IgA nephropathy with nephrotic syndrome in children. 47th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia, USA, 2014
5. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Sato M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Crescentic IgA nephropathy (C-IgAN) in children. 46th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Atlanta, USA, 2013
6. Shima Y, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Togawa H, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. The relationship between timing of renal biopsy and pathological variables of the Oxford classification [OX] in childhood IgA Nephropathy. 16th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Shanghai, China, 2013
7. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Ishimori S, Kaito H, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Histological predictors of treatment efficacy in severe childhood IgA Nephropathy (IgAN): Validation of the oxford classification of IgAN(Ox C). 45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, San Diego, USA, 2012

〔図書〕(計 1 件)

1. 島 友子, 中西浩一, 吉川徳茂. 小児の診療手技 100 腎生検. 小児科診療 75 巻増刊, pp286-290, 診断と治療社, 東京, 2012

〔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

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

島 友子 (SHIMA, Yuko)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号: 60433364