

IgA腎症診療マニュアル

改訂
第3版

エビデンスに基づいた診断と治療

編集

●
富野 康日己

南江堂

1. IgA腎症の発症・進展メカニズム

A. 発症のメカニズム

3

発症の遺伝因子

a IgA腎症の遺伝疫学

IgA腎症は世界で最も頻度の高い慢性糸球体腎炎であるが、その発症頻度には人種差があり、また、家族集積性があることもよく知られた事実である。家族内に複数のIgA腎症が存在する、いわゆる家族性IgA腎症の頻度は、3.8～14%と報告されている¹⁾。1980年代から、米国（ケンタッキー州、ズニ族）、ヨーロッパ（北イタリア）、オーストラリアを中心に家族性IgA腎症の家系が報告されてきた。近年では、ベイルートのレバノン人からなる大規模家系が報告されたり、米国では従来から報告されたケンタッキー州パイク郡近傍のクレイ郡でもIgA腎症の家族内集積が報告され、創始者効果がみられると報告されている。いずれの報告でも遺伝様式は低浸透率を伴う常染色体優性遺伝が考えられる。

b 家族性IgA腎症の臨床的特徴

遺伝的な背景と関連するIgA腎症の特徴が検討されてきた。家族性IgA腎症の腎生存率は孤発性に比較すると有意に不良であることが指摘されたが、その後、孤発性IgA腎症589例と家族性IgA腎症96例の腎生存率を比較し、多変量解析では家族集積性は有意な進行因子ではないと報告された。また腎生検所見について11家系を調査し、家族性IgA腎症24名のなかで8名が菲薄基底膜病であったが、コラーゲン遺伝子には変異は認められず、他と比較して

臨床所見や腎予後にも違いは認められなかったと報告されている。

近年, IgA 腎症において IgA 分子の糖鎖不全が重要とされているが, Gharavi らは VV レクチンによる ELISA を用いて, 家族性 IgA 腎症の症例について検討した²⁾。家族性 IgA 腎症と診断された 5 名 (100%) および近親者 21 名 (47%) で糖鎖不全 IgA は高値であり, 非近親者では 1 名 (5%) であったことから, 糖鎖不全は後天的ではなく遺伝的な要因であるとした。糖鎖不全 IgA の遺伝率は 0.54 と推定され, 分離解析では主要な優性遺伝子の存在が示唆された。糖鎖不全 IgA を家族性 IgA 腎症の表現型として遺伝解析を行う意義が強調されている。

④ 孤発性 IgA 腎症の関連解析

頻度の高い疾患で, それが遺伝と関係している場合は, 原因となる突然変異は家系が異なっても共通のものが多いという仮説, いわゆる common disease, common variant hypothesis がある。連鎖不平衡を用いた関連解析により, 疾患の原因となる多型を同定できると考えられている。IgA 腎症の発症における遺伝因子の研究も, その病態生理から候補となる遺伝子の多型 (HLA, immunoglobulin switch regions, ウテログロビン, T 細胞受容体, レニン-アンジオテンシン系など) について, 孤発性 IgA 腎症を対象とした関連解析が行われてきた。2000 年になり日本ではミレニアムプロジェクトとともに発足した SNPs データベース (JSNP) が整備され, 日本人の IgA 腎症において全ゲノム領域の遺伝子をコードする約 8 万 SNP を用いて関連解析が行われた。第 1 染色体長腕のセレクトイン遺伝子群 (E-セレクトインと L-セレクトインは連鎖不平衡を有している) は IgA 腎症と関連が認められ, セレクトインの発現量や白血球の接着機能の変化が示唆された。さらに同様の解析で HLA-DR, polymeric immunoglobulin receptor (PIGR), immunoglobulin μ -binding protein 2 (IGHMBP2) などが検出されたが, 他人種での同様の報告はまだ認められてない。

近年, IgA 1 分子のヒンジ領域の糖鎖転移に関わる酵素遺伝子について関連解析が行われた。Li らは, ガラクトース転移酵素 (core-1 β 3-galactosyl-

transferase-1 : C1GALT1) のプロモータ領域の SNP で, IgA 腎症で有意な関連を認めたと報告した³⁾. C1GALT1 についてはヨーロッパからも 3' 非翻訳領域の SNP で IgA 腎症と関連を認めたと報告され, その役割が注目される. ヨーロッパでは, 家族サンプルで集団の階層化をある程度解消できる関連解析 (TDT) を用い, T 細胞関連サイトカインについて解析が行われた. IFN γ の産生に関与する転写因子結合部位の SNP で IgA 腎症と有意に関連したと報告された. その他の関連解析としては, T 細胞受容体 α 鎖をコードする TRAC について詳細にリシーケンスが行われ, IgA 腎症に有意に関連する SNPs およびハプロタイプが見出された. 家族サンプルを含めた TDT でも追試されたと報告されている.

一方, Liu らは, 家族性 IgA 腎症の候補領域 (IGAN1) や 69 候補遺伝子からアレル頻度 5% 以上の約 1,500 SNP を抽出し, 関連解析を行った⁴⁾. IGAN1 領域の SNP では IgA 腎症と有意な関連を示した SNP はなかったが, IL5RA と TNFRSF6B に有意な関連を認めた. TNF ファミリー分子はマウス過剰発現系で IgA 腎症を生じることが報告されており, TNFRSF6B はそのドコイ受容体として興味深い.

表 1 に 2002 年以降の主な関連解析の結果をまとめた. この 15 年間に IgA 腎症の発症および進行に関して 120 以上の関連解析が行われたが, その多くは再現性が乏しく, 病態生理が十分に解明されていない状況では, 候補遺伝子アプローチでは十分ではない. 検出力を備えた研究デザインで, 全ゲノム領域における網羅的な関連解析 (GWAS) での検討が必要と思われる⁵⁾.

d 家族性 IgA 腎症の連鎖解析 (表 2)

最も遺伝的な背景が強い家族性 IgA 腎症において, 連鎖解析により遺伝効果の強い遺伝子変異を捉えようとする試みがなされている. 最初の全ゲノム連鎖解析は 2000 年に Gharavi らにより報告された⁶⁾. 30 家系 [罹患者 94 名 (腎生検で IgA 腎症と診断 60 名), 非罹患者 48 名, 不明 21 名] を対象とし, 常染色体優性遺伝, 浸透率 75%, 遺伝的異質性を仮定して全ゲノム連鎖解析を行った結果, 第 6 番染色体長腕 22-23 で LOD スコア 5.6 が得られ, IGAN1

表 1 2002 年以降の主な関連解析

報告	遺伝子	多型	IgA 腎症	コントロール	P 値	オッズ比	
Takei et al : 2002 Am J Hum Genet	Selectin	SELE8 SELL1 SELL10	346	408	1.6×10^{-5}	1.88	JSNP
Akiyama et al : 2002 J Hum Genet	HLA-DR	Ex3 - Ex4	313	816	1×10^{-6}	1.91	JSNP
Obara et al : 2003 J Hum Genet	PIGR	Ex7 C → T Ala580Val	389	465	3.0×10^{-4}	1.59	JSNP
Ohtsubo et al : 2005 J Hum Genet	IGHMBP2	Ex14 G34448A Glu → Lys	465	634	3.0×10^{-4}	1.85	JSNP 88148SNPs
Schena et al : 2006 Eur J Hum Genet	IFN γ	13CA repeat	53	130	6.0×10^{-3}		family based association
Li et al : 2007 Kidney Int	C1GALT1	promoter haplotype	670	494	3.8×10^{-3}	1.77	
Liu et al : 2008 J Am Soc Nephrol	IL5RA TNFRSF6B	rs340833 rs1291205	732	503	8.5×10^{-5} 3.5×10^{-5}	2.93 0.17 ~ 0.34	
Li et al : 2009 J Am Soc Nephrol	TRAC	rs93887	704	704	1.3×10^{-6}	1.37	family based association

表2 家族性IgA腎症の連鎖

報告	家系	遺伝子座	HLOD (α)	NPL
Gharavi et al : 2000 Nature Genetics	30 家系 94 罹患 48 非罹患 21 不明	6q22-23	5.6 (0.59)	5.2
Bisceglia et al : 2006 Am J Hum Genet	22 家系 59 罹患 127 非罹患	4q26-31 17q12-22	1.83 (0.50) 2.56 (0.65)	$P = 0.0025$ $P = 0.0045$
Paterson et al : 2007 J Am Soc Nephrol	1 家系 14 罹患 7 非罹患	2q36	3.47	

と命名された。しかしながら、IGAN1 と連鎖している家系は約 60% であり、他に 3p23-24 にも連鎖が示唆され、家族性 IgA 腎症の遺伝的背景は均一ではないと考えられた。これに関連して Suzuki らは IgA 腎症自然発症モデルである ddY マウスについて全ゲノム連鎖解析を行ったところ、前述の IGAN1 と相同性のある領域で糸球体障害と連鎖が認められたことを報告した⁷⁾。

他の連鎖解析の報告として、Bisceglia らは、ヨーロッパの家族性 IgA 腎症 26 家系を対象に連鎖解析を行い、4q26-31 と 17q12-22 に連鎖が示唆された⁸⁾。また Paterson らは IgA 腎症 2 名を含む単一家系 21 名を対象とし、SNPs による連鎖解析を行い、2q36 に連鎖を認めたが、候補遺伝子に変異は認められなかった⁹⁾。現在までのところ、IGAN1 も含めて家族性 IgA 腎症の原因遺伝子は同定されていない。前述のレバノン人の大家系における連鎖解析でも、これらの候補領域の IGAN1, 2q36, 4q26-31 とはいずれも連鎖が認められなかった。

原因遺伝子座としてさまざまな領域が報告されることは、遺伝的異質性が存在することを強く示唆し、さらには IgA 腎症にさまざまな臨床経過があることと一致する。家族性 IgA 腎症の診断には腎生検以外には非侵襲的で有効な方法がなく、連鎖解析を行うには表現型が不明確で検出力が低下することも原因遺伝子の同定を困難にしている要因である。現在、前述のように糖鎖不全を量的形質として遺伝解析を行う試みがなされている⁵⁾。糖鎖不全 IgA のプロ

ファイリングにより IgA 腎症の遺伝的異質性を少なくできれば、今後さらに解析が進むと思われる。

e 今後の研究の展開

ヒトゲノムの解読が終了し、HapMap 計画により網羅的な SNP 解析が可能になった。それに伴い、全ゲノム関連解析 (GWAS) の報告は著しく増加した。数多くの疾患関連遺伝子が判明し、新たな疾患パスウェイが確立された一方で、GWAS には疾患としての表現型、集団の階層化などの問題点があり、また発見された多くの疾患関連遺伝子による相対リスクは小さく、遺伝要因のすべてを説明できないことも明らかとなった。

最近、頻度はまれだが、遺伝効果が大きい多型が疾患に関与していることが明らかとなってきている (common disease, multiple rare variant)¹⁰⁾。ゲノムシーケンス技術の大量高速化により個人のゲノム情報全体を把握できる時代も近いとされる。家族性および孤発性 IgA 腎症の個人としてのゲノム変異が明らかとなり、疾患関連遺伝子や疾患パスウェイが明らかとなれば、発症のメカニズムの理解がさらに進むと思われる。

最近、複数の欧米のグループが GWAS により HLA 領域に関連が認められたと報告した^{11, 12)}。発症メカニズムに HLA 遺伝子が関与する証拠として興味深い。

● 文献

- 1) Beerman I et al: Genetic Disease of the Kidney, Lifton RP, Somlo S, Giebisch GH et al (eds), Academic Press, MA, p749, 2009
- 2) Gharavi A et al: Aberrant IgA 1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 19: 1008-1014, 2008
- 3) Li GS et al: Variants of C1GALT1 gene are associated with the genetic susceptibility to IgA nephropathy. Kidney Int 71: 448-453, 2007
- 4) Liu X et al: IL5RA and TNFRSF6B gene variants are associated with sporadic IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 19: 1025-1033, 2008
- 5) Kiryluk K et al: Genetic studies of IgA nephropathy: past, present, and future. Pediatr Nephrol 25: 2257-2268, 2010

24 ◯ I. IgA腎症の発症・進展メカニズム

- 6) Gharavi AG et al: IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nature Genet* 26: 354-357, 2000
- 7) Suzuki H et al: Genome-wide scan in a novel IgA nephropathy model identifies a susceptibility locus on murine chromosome 10, in a region syntenic to human IGAN1 on chromosome 6q22-23. *J Am Soc Nephrol* 16: 1289-1299, 2005
- 8) Bisceglia L et al: Genetic heterogeneity in Italian families with IgA nephropathy: suggestive linkage for two novel IgA nephropathy loci. *Am J Hum Genet* 79: 1130-1134, 2006
- 9) Paterson A et al: Genome-wide linkage scan of a large family with IgA nephropathy localizes a novel susceptibility locus to chromosome 2q36. *J Am Soc Nephrol* 18: 2408-2415, 2007
- 10) McClellan J: Genetic heterogeneity in human disease. *Cell* 141: 210-217, 2010
- 11) Feehally J et al: HLA has strongest association with IgA nephropathy in genome-wide analysis. *J Am Soc Nephrol* 21: 1791-1797, 2010
- 12) Gharavi AG et al: Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nature Genet* 43: 321-327, 2011

目次

カラー口絵	iii
-------	-----

I. IgA 腎症の発症・進展メカニズム

A. 発症のメカニズム	1
1. IgA 腎症の発症機序	鈴木 祐介 1
2. 糖鎖異常 IgA 1	鈴木 仁 11
3. 発症の遺伝因子	後藤 真/成田 一衛 18
B. 進展のメカニズム	25
1. 進展の遺伝因子	鈴木 重伸 25
2. 免疫学的・非免疫学的因子	柏原 直樹 35

II. IgA 腎症の臨床

遠藤 正之

A. 疫学	49
B. 臨床検査所見	52

III. IgA 腎症の病理

A. 病理所見と予後判定	川村 哲也/坪井 伸夫 57
B. Oxford 分類とわが国の新分類	城 謙輔 70

IV. IgA 腎症の治療

A. 診療指針—第 3 版—	川村 哲也 81
B. 生活指導	大澤 勲 90
C. 食事療法	堀越 哲 105
D. 薬物療法	118
1. 成人の薬物療法	118

IgA腎症診療マニュアル(改訂第3版)——エビデンスに基づいた診断と治療

1999年5月10日 第1版第1刷発行
 2001年4月20日 第1版第4刷発行
 2003年5月20日 改訂第2版発行
 2011年8月15日 改訂第3版発行

編集者 富野康日己

発行者 小立鉦彦

発行所 株式会社南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号

☎(出版)03-3811-7236 (営業)03-3811-7239

ホームページ <http://www.nankodo.co.jp/>

振替口座 00120-1-149

印刷・製本 小宮山印刷工業

協力 学芸社

Manual of IgA Nephropathy, 3rd Ed.

© Yasuhiko Tomino, 2011

定価は表紙に表示してあります。

落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

本書の無断複写を禁じます。

Printed and Bound in Japan

ISBN978-4-524-26314-1

JCOPY ((社) 出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複写は、著作権法上での例外を除き、禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

本書をスキャン、デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外(「私的使用のための複製」など)を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法です。