

# IgA腎症

## 診療ガイド Q & A

IgA nephropathy

監修 松尾清一

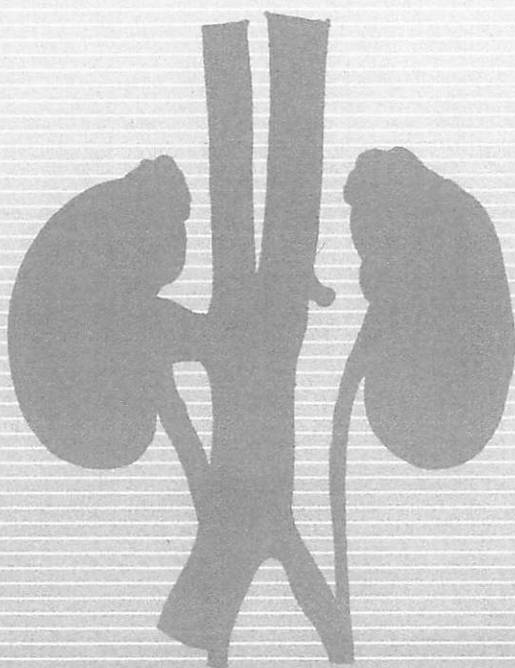
名古屋大学大学院医学系研究科  
腎臓内科学教授

編集 富野康日己

順天堂大学大学院医学研究科  
腎臓内科学教授

川村哲也

東京慈恵会医科大学  
腎臓・高血圧内科准教授



## Q9 IgA 腎症の発症と関連する環境因子と遺伝素因について教えてください。

**A** IgA 腎症は遺伝素因と環境因子が相互作用して発症する多因子疾患であると考えられています。環境因子については、細菌感染などが重要であることが報告されています。一方、遺伝素因については、最近の全ゲノム領域関連解析により、HLA 遺伝子が重要であることが明らかにされました。IgA 腎症の発症に関連する因子については不明な点が多いのですが、一般的に IgA 腎症のような多因子疾患は環境因子と遺伝素因が相互に影響して発症すると考えられます。

### 環境因子について

IgA 腎症の主な病態として、IgA の産生に関与する粘膜免疫の制御異常が想定されている。感染などによる外来抗原に対する粘膜免疫反応により病的な IgA 分子の産生が亢進し、腎糸球体メサンギウムへの IgA 分子の沈着や糸球体障害を生じると考えられている。上気道炎や扁桃炎など、粘膜感染により肉眼的血尿が惹起される点は、IgA 腎症の発症に感染症が重要な役割を果たしていることを示している。

過去、IgA 腎症の発症に関与する外来抗原としては、ウイルス(サイトメガロウイルス、B 型肝炎ウイルス、Epstein-Barr ウイルス、アデノウイルス、単純ヘルペスなど)、細菌(パラインフルエンザ、黄色ブドウ球菌)、食物抗原(グルテン、グリアジン、大豆など)、などが報告されてきた。なかでも細菌抗原について、Suzuki らは IgA 腎症患者の糸球体には *Haemophilus parainfluenzae* の菌体成分がメサンギウムに沈着しており、血中の菌体成分に対する抗体価も上昇していると報告した<sup>1)</sup>。

また、Koyama らは IgA 腎症患者の糸球体には *Staphylococcus aureus* の細胞膜抗原が高率に検出され、IgA 分子の局在と一致していたと報告した<sup>2)</sup>。多くの外来抗原が報告されている一方で、近年は IgA1 分子の糖鎖不全が重要であると考えられており、IgA 腎症の発症には抗原の特異性よりも IgA 分子の産生を含めた免疫反応の制御機構に異常があるとする報告もある。

### 遺伝素因について

IgA 腎症には家族内発症が認められ、その頻度は 3.8～15% と報告されている。家族集積性がある疾患においては、その発症に遺伝素因が関係していると考えられる。過去、IgA 腎症患者の近親者の半数以上においては、血清 IgA 値の上昇や polymeric IgA (重合型 IgA) の増加など、IgA の異常が認められることが報告され、IgA 腎症では予想以上に遺伝素因が強いことが推測された。

また、家族性 IgA 腎症の家系内で糖鎖不全 IgA を測定すると、IgA 腎症患者だけでなく、近親者の IgA1 分子も糖鎖不全が多いことが報告され、糖鎖不全に遺伝素因が影響して

表 全ゲノム領域関連解析により同定された IgA 腎症の疾患感受性アレル

染色体	一塩基置換	遺伝子	P 値	オッズ比
1	rs6677604	<i>CFH</i>	$2.96 \times 10^{-10}$	0.68
6	rs9275596	<i>HLA-DRB1</i> <i>HLA-DQA1</i> <i>HLA-DQB1</i>	$1.59 \times 10^{-26}$	0.63
6	rs9357155	<i>TAP2</i> , <i>TAP1</i> , <i>PSMB8</i> , <i>PSMB9</i>	$2.11 \times 10^{-12}$	0.71
6	rs1883414	<i>HLA-DPA1</i> <i>HLA-DPB1</i> <i>HLA-DPB2</i>	$4.84 \times 10^{-9}$	0.78
22	rs2412971	<i>HORMAD2</i> , <i>LIF</i> <i>MTMR3</i> , <i>OSM</i>	$1.86 \times 10^{-9}$	0.80

(4) Gharavi A, et al. : *Nat Genet* 2011 ; 43 : 323 より引用改変]

いることが推測された。IgA1 分子の O-型糖鎖に関係する糖転移酵素 Core 1  $\beta$  1,3-galactosyltransferase 1 の遺伝子多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) と IgA 腎症の発症に関連を認めた報告もある。

近年、多因子疾患の遺伝素因を網羅的に明らかにするために全ゲノム関連解析 (Genome-wide association study : GWAS) が行われており、IgA 腎症についても、2010 年に欧州から報告された。Fechally らは、431 例の IgA 腎症を対象とし、6 番染色体短腕の HLA (human leucocyte antigen, ヒト白血球抗原) 領域で有意なリスクアレルを検出した<sup>3)</sup>。2011 年には Gharavi らが<sup>4)</sup>、アジア人 1,906 例と白人 1,238 例の IgA 腎症を対象とした大規模な GWAS を行い、同様に 6 番染色体短腕の HLA 領域と 1 番および 22 番染色体にリスクアレルを検出した (表)<sup>4)</sup>。日本からも 2003 年に HLA-DRA の SNP と IgA 腎症の関連が報告されており、HLA 遺伝子による免疫反応の遺伝的差異が IgA 腎症の発症に重要であることが明らかになったといえる。IgA 腎症の発症メカニズムにおける HLA 遺伝子の役割については今後の課題である。

## 文献

- 1) Suzuki S, et al. : *Lancet* 1994 ; 343 : 12-16
- 2) Koyama A, et al. : *Kidney Int* 2004 ; 66 : 121-132
- 3) Fechally J, et al. : *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 10 : 1791-1797
- 4) Gharavi AG, et al. : *Nat Genet* 2011 ; 43 : 321-327

(新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学(内科学第二) 後藤 眞, 成田一衛)

- ・本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）は株式会社診断と治療社が保有します。
- ・**JCOPY**（（株）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、（株）出版者著作権管理機構  
 （電話 03-3513-6969, FAX03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp）  
 の許諾を得てください。

進行性腎障害診療指針シリーズ  
じんしょうしんりょう  
**IgA 腎症診療ガイド Q&A**

ISBN978-4-7878-1846-1

2011年10月1日 初版第1刷発行

監 修 まつおせいち 松尾清一  
 編 集 とみのやすひこ 富野康日己, かわむらてつや 川村哲也  
 発 行 者 藤実彰一  
 発 行 所 株式会社 診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町 2-14-2 山王グランドビル 4階

TEL: 03-3580-2750(編集) 03-3580-2770(営業)

FAX: 03-3580-2776

E-mail: hen@shindan.co.jp(編集)

eigyobu@shindan.co.jp(営業)

URL: http://www.shindan.co.jp/

振替: 00170-9-30203

表紙デザイン 株式会社 クリエイティブセンター広研

印刷・製本 広研印刷 株式会社

©Seiichi Matsuo, Yasuhiko Tomino, Tetsuya Kawamura, 2011. Printed in Japan.

[検印省略]

乱丁・落丁の場合はお取り替えいたします。