

特別講演より

## 腎臓病研究の展望



成田 一衛

新潟大学医歯学総合研究科  
腎・膠原病内科学（第二内科）  
教授  
(D58)

### はじめに

私は昭和58年に新潟大学医学部を卒業し、内科臨床研修の後、内科学第二教室に入局し、荒川正昭教授、大学院時代の腎研究施設清水不二雄教授、追手巍教授、米国留学時代のユタ大学Wayne Border教授、そして下条文武教授の御指導の下、主に腎臓疾患の研究・教育、診療に携わってきた。

現在、透析を必要とする末期慢性腎不全の患者数は私の卒業時（1983年、約5万人）の5倍以上に増え（2008年末、28万人）、今後もさらに増加し続けると予想されている（図1）。しかもその基礎疾患、すなわち慢性腎臓病患者は国内に500～2,000万人と推定されている。腎臓内科の臨床・研究を行うものとして、この状況に対して何をすべきか、私共の立場で何ができるのか

を常に自問しながら研究を進めてきた。

### 研究の柱

私が所属する新潟大学内科学第二教室は、腎疾患、膠原病・リウマチ、呼吸器、感染症、心療内科、糖尿病などの領域で、診療・教育・研究を行っている。腎・膠原病については、文字通り腎生検から腎不全に至るまで、幅広い分野で研究してきた。

現在私自身は、下記の5項目を研究の柱と位置づけている。

- 1) IgA腎症の発症・進行機序の解明
- 2) 加齢性疾患の発症進展に対する多面的臨床分子遺伝学的解析
- 3) 慢性腎臓病(Chronic kidney disease)の対策
- 4) 長期透析患者の合併症に関する研究
- 5) 先天性腎疾患の治療法に関する臨床的研究

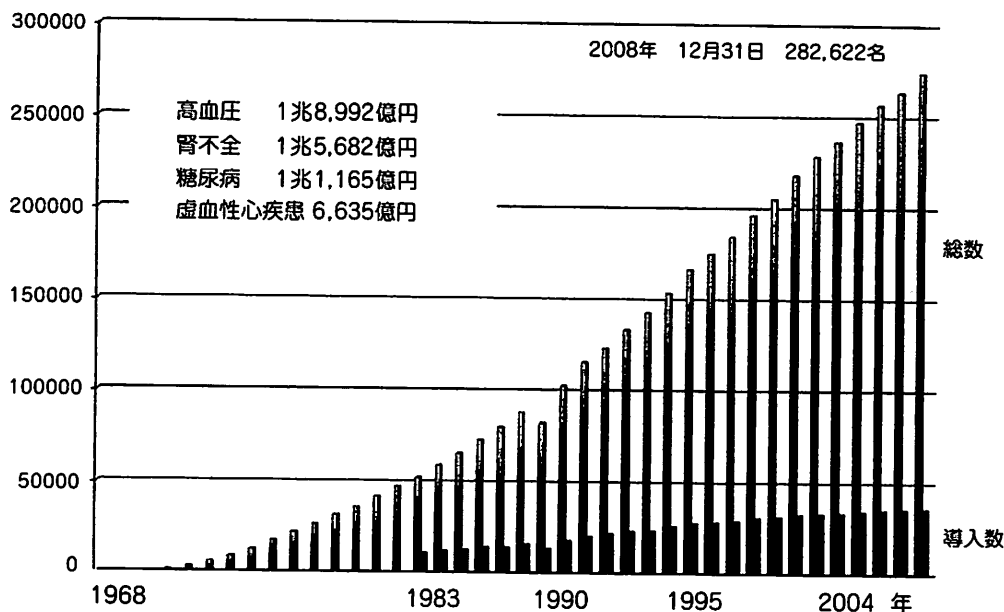


図1 日本の透析患者数

まず、それぞれの概要を紹介し、つぎに特にIgA腎症の研究について少し詳しく記載する。

1) は成人慢性糸球体腎炎のうち、最も頻度が高く原因不明で、しかも腎不全の原疾患としても重要な疾患の病態解明を目的とした研究である。そもそも私の研究は、新潟大学腎研究施設での培養メサンギウム細胞を使った単球由来基質増加因子(その後同定されたTGF- $\beta$ と同一のものをみていた可能性が高い)の報告に始まった<sup>1), 2)</sup>。その後、米国留学時代はラットの腎炎モデルを用いて腎障害のメディエータとしてのNO (Nitric oxide) の研究を行った<sup>3), 4)</sup>。帰国後、それらの研究成果を何とか臨床に応用したいと思い、TGF- $\beta$ , NOを含めて、腎障害のメディエータとして報告されてきた多数の因子の糸球体腎炎への関与を、臨

床例(特に慢性糸球体腎炎)で確認し、治療に応用することを考えていた。その一つの手段として、最も頻度の高いIgA腎症を対象としたゲノム解析を開始し、それを現在まで継続してきた。

2) は腎臓病患者、腎不全患者は他分野の疾患を合併していることが多く、特に高齢者では複数の疾患が互いに増悪因子となっている事実をふまえて計画した、大規模な多面的ゲノム疫学研究的基盤を作ることである。将来の新潟大学医学部の研究リソースとして本学にとって大きなアドバンテージになる可能性が高く、しかも新潟県の地理的ならびに医療体制上の特徴と、本学の各診療科、分野の横の繋がり、地域住民の人口構成を有効なものとするものであり、今後大きく育てていくことができるよう願っている。

3) は平成19年度から開始された厚生労働省戦略研究である。慢性腎不全の原因として増加している疾患は、糖尿病性腎症と腎硬化症で、この2つの疾患はそれぞれ腎障害の原因と進行機序がほぼ明らかであり、予防対策(血糖コントロール、血圧コントロールなど)が早期に確実に行われれば、有効であることが分かっている疾患である。極論すれば、慢性腎臓病診療ガイドラインが診療現場で実現されれば、これら2つの疾患による腎不全を確実に予防することができ、腎不全は半減する。したがって、確立している診療ガイドラインをより普及させ、同時に現実の診療現場とのギャップを埋めるようなシステムの構築が必要である。そこで、全国的にこのシステムを確立して、その効果を前向きに調査することを目的として本戦略研究が開始されている。

4) は腎臓内科医として、合併症に悩む多くの腎不全症例の診療に携わってきた私自身の経験から、必然的な研究課題である。

5) は最近の分子生物学の進歩と病態解明に基づいて、新しい治療戦略が確立されつつある2つの先天性腎疾患の治療に関する臨床的研究です。症例数は多くはないが、確実に腎不全を減らすためには、無視できない重要な疾患と考えている。

## 1) IgA腎症の発症・進行機序の解明

### ① IgA腎症の発症・進行に関連する遺伝子の探索

糸球体メサンギウム領域への免疫グロブリンA (IgA) 沈着を特徴とするIgA腎症は、最も頻度の高い原発性糸球体腎炎であり、

末期慢性腎不全の主要な原疾患でもある。その発症には、食物抗原、細菌抗原、ウイルス抗原などの環境因子とともに何らかの遺伝的背景の関与が想定されている。私共は、IgA腎症の疾患感受性遺伝子<sup>5)-8)</sup>、ならびに進行にかかわる遺伝的背景の一部を明らかにすることができた<sup>9)-16)</sup>。しかし、旧来のマイクロサテライトマーカーを使った連鎖解析では、多因子性遺伝形質に対する検出力が低いというこの方法の弱点を露呈して、責任遺伝子の特定には至っていない。したがって、その詳細な全体像は未だ不明である。

私共が現在までに収集した腎生検で確定診断したIgA腎症患者のデータベースでは、一見孤発例と思われる症例でも、約10%に蛋白尿・血尿などの尿異常や腎不全の家族歴が観察された。また、IgA腎症が進行して腎不全に至り、肉親をドナーとする腎移植を行うと、移植直前のドナー腎糸球体にも2~3割ほどの頻度でIgAの糸球体沈着が観察される。また、興味深いことに、家族性IgA腎症は、孤発例に比較して、腎機能の予後が不良である。様々な腎疾患において、終末像である腎不全への進行は、共通の非免疫学的機序が作用すると考えられている。したがって、家族性IgA腎症の疾患感受性遺伝子は、IgA腎症全体、さらには糸球体疾患に共通の進行因子である可能性が高い。

そこで、私共は家族性発症のIgA腎症が予想以上に多いことに注目し、IgA腎症家系の収集を開始し、現在までに県内外から28家系(罹患者58名、健常者49名)のゲノ

ムDNAを抽出・保存した。今後、この家族性IgA腎症家系の疾患感受性遺伝子を同定し、さらにその結果を今まで収集してきた孤発例約400例でも関連解析や生存分析糸球体疾患に共通の、発症・進行因子(遺伝子)を同定する。本疾患に関する私共の研究は、継続的に科学研究費補助金を獲得しており、科学研究費特定領域研究「家族性および孤発性IgA腎症の疾患感受性遺伝子の同定と診療への応用」(平成20-21年度)、文部科学省挑戦的萌芽研究「新たな解析システムによるIgA腎症の原因探索」(平成23-25年度)に採択されている。

一方、孤発症例を中心とした解析でも、今までの経験と業績を基に複数の施設との共同研究(大阪大学、東海大学、順天堂大学など)が進行中であり、成果を挙げつつある<sup>17)</sup>。

## ② IgA1分子糖鎖不全に関する研究

上記のゲノム研究に併行して、私共はIgA腎症の血清IgA1糖鎖不全に関する研究も行っている。血清IgA1分子のヒンジ部糖鎖異常が本症の発症・進展に関わっていることが、複数の証拠から示唆される。すなわち、糖鎖不全IgA分子は自己凝集、代謝遅延、メサンギウム細胞・基質への高親和性などの性質があるため、IgA腎症発症の根本的な原因に直接関連していると推測される<sup>18), 19)</sup>。しかし、糖鎖不全IgAの検出には複雑な工程と高価な設備機器が必要なため、病勢の把握や治療効果の評価など臨床レベルの応用は、従来の方法では現実的に不可能であった。そこで私共は、糖

鎖不全IgA分子を簡便かつ短時間に多数の検体について定量する方法を考案し有用性を確認した(科学研究費補助金萌芽研究「糖鎖不全IgA分子の簡便・迅速な定量法の開発」(平成17-19年度); 特許出願番号2005-206461 近藤大介, 他 2005)。この糖鎖不全IgA1は、少なくとも一部は扁桃などの粘膜組織で産生され、血行性に糸球体に達する。つまり、全身の臓器が糖鎖不全IgA分子に曝されていることになるが、では何故糸球体メサンギウムに特異的に沈着するのかは全く不明である。

予備実験を行い、培養条件によりヒトメサンギウム細胞に糖鎖不全IgA1を特異的に結合する受容体が発現することを明らかにした。しかも、これは既知のIgA受容体(IgA Fc受容体(FcαR1 or CD89)、アシアロ糖蛋白受容体(ASGPR)、多価免疫グロブリン受容体(pIgR)、トランスフェリン受容体(TfR))のいずれとも異なるものである可能性が高い。そこで、糖鎖不全IgAに対する新規受容体を同定し、そのIgA腎症発症における意義を明らかにすることを目的とする研究を開始している。

以上のように、私達は一貫してヒトIgA腎症を中心とした慢性糸球体腎炎の発症・進展機序の解明に取り組んできた。私自身の一連の研究は、科学研究費基盤研究(B)「IgA受容体分子からみたIgA腎症発症メカニズムの解明」(平成16-18年度)、ならびに萌芽研究「糖鎖不全IgA分子の簡便・迅速な定量法の開発」(平成17-19年度)、基盤研究(B)「糖鎖不全IgAに対する新規受容体の同定と解析によるIgA腎症発

症機序の解明」(平成20-23年度)に採択されている。この研究を今後も継続し、本症の発症・進行の機序を明らかにしていきたい。

### おわりに

私は臨床内科医として、主に腎疾患患者の診療に従事し、その過程で研究課題を見出し、一貫性のある研究を行うよう心がけてきました。先人達の築いてきた貴重な財産(データベース)を、自分達の世代でいかに有効に活かせるのかを考え、近年のヒトゲノム解析の進歩に着目し、多数の症例を(特にIgA腎症に的を絞って)分子遺伝学的、臨床病理学的に解析してきました。偶然にも、これらの一連の研究が評価された結果、大学に籍を置いています。一緒に仕事をして頂いた先輩、同僚、後輩の皆様と、研究に協力して頂いた多くの患者様に感謝し手おります。皆様の今までのご厚意に応えるという意味でも、今後も本研究を発展させていきたいと念願しています。

### 参考文献

- 1) Narita I, Morioka T, Arakawa M et al. Monocytes secrete factors regulating glycosaminoglycan synthesis in mesangial cells in vitro. *Clin Exp Immunol* 1991; 83: 497-504.
- 2) Morioka T, Narita I, Shimizu F, Oite T. Production by cultured human monocytes of mesangial cell proliferation factor(s) differing from interleukin-1 and interleukin-6. *Clin Exp Immunol* 1991; 83: 182-186.
- 3) Narita I, Border WA, Ketteler M, Noble NA. Nitric oxide mediates immunologic injury to kidney mesangium in experimental glomerulonephritis. *Lab Invest* 1995; 72: 17-24.
- 4) Narita I, Border WA, Ketteler M et al. L-arginine may mediate the therapeutic effects of low protein diets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4552-4556.
- 5) Narita I, Goto S, Saito N et al. Genetic polymorphisms in the promoter and 5' UTR region of the Fc alpha receptor (CD89) are not associated with a risk of IgA nephropathy. *J Hum Genet* 2001; 46: 694-698.
- 6) Takei T, Iida A, Nitta K et al. Association between single-nucleotide polymorphisms in selectin genes and immunoglobulin A nephropathy. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 781-786.
- 7) Akiyama F, Tanaka T, Yamada R et al. Single-nucleotide polymorphisms in the class II region of the major histocompatibility complex in Japanese patients with immunoglobulin A nephropathy. *J Hum Genet* 2002; 47: 532-538.
- 8) Ohtsubo S, Iida A, Nitta K et al. Association of a single-nucleotide polymorphism in the immunoglobulin mu-binding protein 2 gene with immunoglobulin A nephropathy. *J Hum Genet* 2004; 50: 30-35.

- 9) Narita I, Goto S, Saito N et al. Angiotensinogen gene variation and renoprotective efficacy of renin-angiotensin system blockade in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2003; 64: 1050-1058.
- 10) Narita I, Goto S, Saito N et al. Genetic Polymorphism of NPHS1 Modifies the Clinical Manifestations of Ig A Nephropathy. *Lab Invest* 2003; 83: 1193-1200.
- 11) Narita I, Goto S, Saito N et al. Interaction Between ACE and ADD1 Gene Polymorphisms in the Progression of IgA Nephropathy in Japanese Patients. *Hypertension* 2003; 42: 304-309.
- 12) Song J, Narita I, Goto S et al. Gender Specific Association of Aldosterone Synthase Gene Polymorphism with Renal Survival in Patients with IgA Nephropathy. *J Med Genet* 2003; 40: 372-376.
- 13) Song J, Sakatsume M, Narita I et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma C161T polymorphisms and survival of Japanese patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Genet* 2003; 64: 398-403.
- 14) Narita I, Alchi B, Sato F et al. Up-regulation in the kidney and its genetic polymorphism of MUC20, a regulator of Met signaling cascade, in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 1970-1971.
- 15) Narita I, Goto S, Saito N et al. Renoprotective efficacy of renin-angiotensin inhibitors in IgA nephropathy is influenced by ACE A2350G polymorphism. *J Med Genet* 2003; 40: E130.
- 16) Goto S, Narita I, Saito N et al. A(-20) C polymorphism of the angiotensinogen gene and progression of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2002; 62: 980-985.
- 17) Suzuki H, Suzuki Y, Narita I et al. Toll-like receptor 9 affects severity of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2384-2395.
- 18) Narita I, Kaneko Y, Kondo D et al. The genetic susceptibility to IgA nephropathy: A novel functional candidate gene for incomplete O-glycosylation of IgA1. *Kidney Int* 2007; 71: 379-381.
- 19) Narita I, Gejyo F. Pathogenetic significance of aberrant glycosylation of IgA1 in IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 332-338.