

---

IgA 受容体分子からみた  
IgA 腎症発症メカニズムの解明

---

16590740

平成 16 年度～平成 18 年度科学研究費補助金  
(基盤研究 (B)) 研究成果報告書

新潟大学附属図書館



2080002384

平成 19 年 4 月

研究代表者 成 田 一 衛  
新潟大学 医歯学系 准教授

〈はしがき〉

本研究は、ヒト IgA 腎症の発症メカニズムを IgA 分子の受容体および処理機構の観点から解析し、その役割を明らかにすることを目的とした。

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、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が、その詳細は不明である。IgA 腎症では半数以上の症例で血清 IgA 値が上昇しており、IgA 分子の産生・代謝に異常があることが知られている。IgA 分子の代謝・処理に関わる分子は、多価免疫グロブリン受容体(pIgR ; polymeric immunoglobulin receptor), IgA Fc 部分に対する受容体(FcαR), アシアロ糖蛋白受容体 (ASGPR; asyalo-glycoprotein receptor)の3種が、従来から知られていた。これらの IgA 受容体の遺伝子多型と IgA 腎症の発症に関して、申請者らを含めて複数の施設で関連解析が行われたが、一致した結果は得られていない。最近、4番目の IgA 分子受容体として、トランスフェリン受容体(TfR; Transferrin receptor)が同定され、その発現が IgA 腎症患者の糸球体で亢進し、しかもそれが病的な IgA 免疫複合体の受容体として機能している可能性が報告された(Moura et al. *J Exp Med*, 2001; Monteiro et al. *Trend Mol Med* 2002 他)。

しかし、IgA 腎症の全例で TfR 発現が亢進しているのか、他の IgA 受容体分子との関連は無いのか、他のメサンギウム増殖性糸球体腎炎ではどうなのか、何故 TfR の発現が亢進するのか、さらに IgA1 ヒンジ部の糖鎖不全の増加とどのような関係があるのかなど、不明な点が数多く残されている。本研究では、これらの点について明らかにすると共に、他の IgA 受容体分子の異常の有無も明らかにし、IgA 処理機構を形成する分子群の機能およびその遺伝子発現調節機序の観点から、IgA 腎症発症のメカニズムを明らかにすることを試みた。

私共は、この TfR の発現を IgA 腎症患者の腎生検標本および摘出扁桃で検討したが、有意な発現上昇は確認されなかった。TfR, FcαR, ASGPR の遺伝子多型と IgA 腎症との関連解析も行ったが、健常コントロールならびに非 IgA 腎症症例との間に遺伝子頻度の有意差を認めなかった。

一方、IgA 腎症では糖鎖不全 IgA 分子の増加がみられ、これが糸球体への IgA 沈着の要因となること分かってきた。IgA1 分子ヒンジ領域の糖鎖異常は、IgA の自己凝集、細胞外基質への親和性、メサンギウム細胞への結合、メサンギウム細胞の形質変化などを介して、IgA 腎症の発症に役割を果たしている。しかし、何故この糖鎖不全 IgA 分子が全身循環血液中に存在するにもかかわらず、糸球体メサンギウムに沈着しやすいのか、不明である。そこで私共は、糸球体メサンギウム細胞に糖鎖不全 IgA に対する特異的な受容体が存在する可能性を考え、培養メサンギウム細胞を用いた binding assay を開始した。

## 研究組織

研究代表者：成田一衛（新潟大学 医歯学系 准教授）  
研究分担者：坂爪 実（新潟大学 医歯学総合病院 講師）  
研究協力者：後藤 眞（新潟大学 医歯学系 特任助手）  
研究協力者：齋藤徳子（新潟大学 医歯学系 研究生）  
研究協力者：近藤大介（新潟大学 医歯学系 研究生）

## 交付決定額（配分額）

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成16年度	6,200,000	0	6,200,000
平成17年度	3,100,000	0	3,100,000
平成18年度	1,800,000	0	1,800,000
総計	11,100,000	0	11,100,000

## 研究発表

### (1) 学会誌等

- 1 Akiyama F, Narita I, Gejyo F & Nakamura Y: Identification of genes associated with the development of IgA nephropathy: genome-wide screening by SNP markers. *Nephrology (Carlton)*, 9:A47., 2004.
- 2 Narita I & Gejyo F: Interaction between genetic polymorphisms in renin-angiotensin system (RAS) and therapeutic efficacy of RAS blockade in IgA nephropathy. *Curr Pharm*, 2:157-162, 2004.
- 3 Alchi B, Nishi S, Kondo D, Kaneko Y, Matsuki A, Imai N, Ueno M, Iguchi S, Sakatsume M, Narita I, Yamamoto T & Gejyo F: Osteopontin expression in acute renal allograft rejection. *Kidney Int*, 67:886-96, 2005.
- 4 Alchi B, Nishi S, Iguchi S, Shimotori M, Sakatsume M, Ueno M, Narita I, Saito K, Takahashi K & Gejyo F: Recurrent light and heavy chain deposition disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 20:1487-91, 2005.
- 5 Xie Y, Nishi S, Fukase S, Nakamura H, Chen X, Imai N, Sakatsume M, Saito A, Ueno M, Narita I, Yamamoto T & Gejyo F: Different Type and Localization of CD44 on Surface Membrane of Regenerative Renal Tubular Epithelial Cells in vivo. *Am J Nephrol*, 24:188-197, 2004.
- 6 Xie Y, Chen X, Nishi S, Narita I & Gejyo F: Relationship between tonsils and IgA nephropathy as well as indications of tonsillectomy. *Kidney Int*, 65:1135-44., 2004.
- 7 Sato F, Narita I, Goto S, Kondo D, Saito N, Ajiro J, Saga D, Ogawa A, Kadomura M, Akiyama F, Kaneko Y, Ueno M, Sakatsume M & Gejyo F: Transforming growth factor-beta1 gene polymorphism modifies the histological and clinical manifestations in Japanese patients with IgA nephropathy. *Tissue Antigens*, 64:35-42., 2004.
- 8 Osawa Y, Kawamura K, Kondo D, Imai N, Ueno M, Nishi S, Iino N, Okada M, Suzuki Y, Hoshino S, Yamazaki H, Kishimoto H, Shimada H, Yamagashi T, Ishiyama T, Narita I & Gejyo F: Renal function at the time of renal biopsy as a predictor of prognosis in patients with primary AL-type amyloidosis. *Clin Exp Nephrol*, 8:127-133, 2004.
- 9 Ohtsubo S, Iida A, Nitta K, Tanaka T, Yamada R, Ohnishi Y, Maeda S, Tsunoda T, Takei T, Obara W, Akiyama F, Ito K, Honda K, Uchida K, Tsuchiya K, Yumura W, Ujiie T, Nagane Y, Miyano S, Suzuki Y, Narita I, Gejyo F, Fujioka T, Nihei H & Nakamura Y: Association of a single-nucleotide polymorphism in the immunoglobulin mu-binding protein 2 gene with immunoglobulin A nephropathy. *J Hum Genet*, 50:30-35, 2004.
- 10 Oyama Y, Kazama JJ, Omori K, Higuchi N, Kameda S, Yamamoto S, Ito Y, Maruyama H, Narita I & Gejyo F: Pretreatment plasma intact parathyroid hormone and serum calcium levels, but not serum phosphate levels, predict the response to maxacalcitol therapy in dialysis

- patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Exp Nephrol*, 9:142-7, 2005.
- 11 Narita I, Alchi B, Sato F, Saga D, Ogawa A, Tsubata Y, Kondo D, Sakatsume M, Yamamoto T & Gejyo F: Up-regulation in the kidney and its genetic polymorphism of MUC20, a regulator of Met signaling cascade, in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*, 68:1970-1971, 2005.
  - 12 Mori H, Kaneko Y, Narita I, Goto S, Saito N, Kondo D, Sato F, Ajiro J, Saga D, Ogawa A, Sakatsume M, Ueno M, Tabei K & Gejyo F: Monocyte chemoattractant protein-1 A-2518G gene polymorphism and renal survival of Japanese patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol*, 9:297-303, 2005.
  - 13 Kondo D, Narita I, Sato F, Sakatsume M & Gejyo F: A rapid and convenient method for detecting underglycosylated IgA in sera of patients with IgA nephropathy. *Nephrology (Carlton)*, 10 Suppl 6:A442-3, 2005.
  - 14 Fukase S, Kazama JJ, Mori H, Iguchi S, Takeda T, Ueno M, Nishi S, Narita I & Gejyo F: Para-capillary electron-dense deposits reduce glomerular filtration in patients with primary glomerular diseases. *Clin Exp Nephrol*, 10:33-9, 2006.
  - 15 Alchi B, Shirasaki A, Narita I, Nishi S, Ueno M, Saeki T, Miyamura S & Gejyo F: Renovascular hypertension: a unique cause of unilateral focal segmental glomerulosclerosis. *Hypertens Res*, 29:203-7, 2006.
  - 16 Ajiro J, Narita I, Sato F, Saga D, Hasegawa H, Kuroda T, Nakano M & Gejyo F: SAA1 gene polymorphisms and the risk of AA amyloidosis in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*, 16:294-9, 2006.
  - 17 Saga D, Sakatsume M, Ogawa A, Tsubata Y, Kaneko Y, Kuroda T, Sato F, Ajiro J, Kondo D, Miida T, Narita I & Gejyo F: Bezafibrate suppresses rat anti-glomerular basement membrane crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int*, 67:1821-9, 2005.
  - 18 Ikezumi Y, Suzuki T, Imai N, Ueno M, Narita I, Kawachi H, Shimizu F, Nikolic-Paterson DJ & Uchiyama M: Histological differences in new-onset IgA nephropathy between children and adults. *Nephrol Dial Transplant*, 21:3466-74, 2006.
  - 19 Narita I, Goto S, Kondo D, Sakatsume M & Gejyo F: [IgA nephropathy--pathogenesis, pathophysiology, and therapy]. *Nippon Rinsho*, 64 Suppl 2:397-402, 2006.
  - 20 Tsubata Y, Sakatsume M, Ogawa A, Alchi B, Kaneko Y, Kuroda T, Kawachi H, Narita I, Yamamoto T & Gejyo F: Expression of allograft inflammatory factor-1 in kidneys: A novel molecular component of podocyte. *Kidney Int*, 70:1948-54, 2006.
  - 21 Saito N, Narita I, Goto S, Kondo D, Sato F, Yao FF, Ogawa A, Tsubata Y, Sakatsume M, Ueno M & Gejyo F: Role of L3MBTL3 N183T polymorphism in progression of IgA nephropathy (IgAN). *Nephrology (Carlton)*, 11 Suppl 3:A61-2, 2006.

- 22 Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, Watanabe T, Moriyama T, Ando Y, Inaguma D, Narita I, Iso H, Wakai K, Yasuda Y, Tsukamoto, Y, Ito S, Makino H, Hishida A & Matsuo S: Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*, 11:41-50, 2007.
- 23 Iguchi S, Alchi B, Asakawa K, Izumi D, Kashihara T, Ueno M, Safar F, Nishi S, Narita I & Gejyo F: Leiomyosarcoma of the abdominal aorta: A rare cause of renovascular hypertension. *Hypertens Res*, 30:279-283, 2007.
- 24 Alchi B, Nishi S, Narita I & Gejyo F: Collagenofibrotic glomerulopathy: clinicopathologic overview of a rare glomerular disease. *Am J Kidney Dis*, 49:499-506, 2007.
- 25 Ogawa A, Sakatsume M, Wang X, Sakamaki Y, Tsubata Y, Alchi B, Kuroda T, Kawachi H, Narita I, Shimizu F & Gejyo F: SM22[alpha]:The novel phenotype marker of injured glomerular epithelial cells in anti-glomerular basement membrane nephritis. *Nephron Exp Nephrol*, in press, 2007.
- 26 Narita I, Kaneko Y, Kondo D, Goto S, Sakatsume M & Gejyo F: The genetic susceptibility to IgA nephropathy: A novel functional candidate gene for incomplete O-glycosylation of IgA1. *Kidney Int*, 71:379-81, 2007.
- 27 Sakatsume M, Kubota T, Ogawa A, Narita I, Matsuda T, Shiba K & Gejyo F: Rapid and sensitive electrophoresis of urinary protein clearly reveals the pathophysiological feature of renal diseases. *Nephrology (Carlton)*, 12:191-6, 2007.

(2) 口頭発表

1. Fukase S, Kazama JJ, Mori H, Iguchi S, Takeda T, Ueno M, Nishi S, Narita I, Gejyo F. Role of electron dense deposits in glomerular filtration fraction. American Society of Nephrology Renal Week, 2004. 11 (St Louis, USA)
2. Mori H, Kaneko Y, Narita I, Goto S, Saito N, Kondo D, Sato F, Ajiro J, Saga D, Ogawa A, Sakatsume M, Ueno M, Gejyo F. Renal survival in IgA nephropathy is associated with monocyte chemoattractant protein-1 A-2518G polymorphism. American Society of Nephrology Renal Week, 2004. 11 (St Louis, USA)
3. Kadomura M, Narita I, Omori K, Goto S, Saito N, Ogawa A, Sato F, Ajiro J, Saga D, Akiyama F, Sakatsume M, Oite T, Gejyo F. Vascular endothelial growth factor gene polymorphism affects on the long-term renal survival in IgA nephropathy. American Society of Nephrology Renal Week, 2004. 11 (St Louis, USA)
4. Sakatsume M, Kubota R, Ogawa A, Saga D, Narita I, Gejyo F. The prospective study for prediction of renal injury by analyses of immune effector cells, red blood cells and protein profile in urine. American Society of Nephrology Renal Week, 2004. 11 (St Louis, USA)

5. Akiyama F, Narita I, Gejyo F, Nakamura Y. Identification of genes associated with the development of IgA nephropathy: genome-wide screening SNP markers. 27 th Study Group on IgA Nephropathy, 2004. 1(Tokyo)
6. 成田一衛. 研究報告 IgA腎症の発症と進行に関わる遺伝的背景の解明 第47回日本腎臓学会学術総会 2004.5 (栃木)
7. 成田一衛. シンポジウム IgA腎症と遺伝子多型. 第55回日本電気泳動学会 2004.11 (東京)
8. 成田一衛. IgA腎症の腎機能予後に及ぼすangiotensin-converting enzyme遺伝子(ACE)およびα-Adducin遺伝子 (ADD1) 多型の相互作用 第27回日本高血圧学会 2004.10 (栃木)
9. Narita I, Alchi B, Sato F, Kondo D, Sakatsume M, Yamamoto T, Gejyo F. Up-regulation in the kidney and genetic polymorphism of MUC20, a regulator of Met signaling cascade, in patients with IgA nephropathy. ISN Forefronts in Nephrology "Stem Cell and Regeneration of the Kidney" 2005.1 (Karuizawa)
10. Ogawa A, Sakatsume M, Saga D, Tsubata Y, Kaneko Y, Narita I, Gejyo F. The analysis of SM22 $\alpha$  expression in rat anti-glomerular basement membrane nephritis. ISN and 3<sup>rd</sup> World Congress of Nephrology 2005.6 (Singapore)
11. Sakatsume M, Ogawa A, Tsubata Y, Kubota R, Matsuda T, Narita I, Gejyo F. The diagnostic approach to renal diseases by proteomic urinalysis. Japan Kidney Week in Niigata 2005.7 (Niigata)
12. Narita I, Gejyo F. Clinical genetics in IgA nephropathy. 2<sup>nd</sup> Sino-Japan Kidney Conference 2005.9 (Beijin, China)
13. Saito N, Narita I, Goto S, Kondo D, Sato F, Sakatsume M, Gejyo F. Association of KIAA1798 gene polymorphism with renal survival in IgA nephropathy(IgAN). The 38<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrology 2005.11 (Philadelphia, USA)
14. Tsubata Y, Sakatsume M, Ogawa A, Saga D, Kaneko Y, Narita I, Gejyo F. The analysis of the allograft inflammatory factor-1 expression in rat anti-glomerular basement membrane nephritis. The 38<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrology 2005.11 (Philadelphia, USA)
15. 成田一衛. 特別講演 IgA腎症の発症と進展における遺伝的背景 第15回小児IgA腎症治療研究会シンポジウム 2005. 5 (仙台)
16. 成田一衛、下条文武. シンポジウム IgA腎症の治療(扁桃摘出と副腎皮質ステロイド療法) 第48回日本腎臓学会学術総会 2005.6 (横浜)
17. 成田一衛. IgA腎症の発症と進行における遺伝的背景 腎オープンセミナー 2005.8 (滋賀)
18. Kondo D, Narita I, Sato F, Sakatsume M, Gejyo F. A rapid and convenient method for detecting underglycosylated IgA in SERA of patients with IgA nephropathy. 11th International

Symposium on IgA Nephropathy. 2006.10 (Tokyo )

19. Narita I, Kondo D, Sato F, Sakatsume M, Gejyo F. A rapid and convenient method for detecting underglycosylated IgA in sera of patients with IgA nephropathy. The American Society of Nephrology Renal Week 2006 2006.11 (San Diego, USA)
20. Goto S, Narita I, Ying Z, Matsumoto M, Suzuki M, Yoshida Y, Yamamoto T, Gejyo F. Glomerular podocytes express ADAMTS-8, a secreted protease with antiangiogenic properties. The American Society of Nephrology Renal Week 2006 2006.11 (San Diego, USA)
21. Saito N, Narita I, Goto S, Kondo D, Sakatsume M, Ueno M, Gejyo F. Association of chymase gene polymorphism with renal survival in IgA nephropathy(IgAN). The American Society of Nephrology Renal Week 2006 2006.11 (San Diego, USA)

(3) 出版物

- 1 Narita I, Sato F, Ajiro J, Yao F, Saga D, Ogawa A, Tsubata Y, Kondo D Goto S, Sakatsume M & Gejyo F: Genetic polymorphism in renin-angiotensin system (RAS) and therapeutic efficacy of RAS inhibition in IgA nephropathy. In: *Cutting-edge Researches on the Prevention of Progressive Glomerular Sclerosis: In commemoration of the 30th anniversary of the Institute of Nephrology, Niigata University.* edited by SHIMIZU, F., OITE, T. & YAMAMOTO, T., Niigata, KOKO-DO.