

家族性 IgA 腎症における糖鎖不全 IgA1 の臨床的意義

和田 真一

新潟大学大学院医歯学総合研究科

生体機能調節医学専攻腎膠原病内科学分野（第二内科）

（主任：成田一衛教授）

Clinical significance of galactose-deficient IgA1 in familial IgA nephropathy

Masakazu WADA

Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of

Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Ichiei NARITA)

【要旨】

近年、IgA 腎症の発症に糖鎖不全 IgA1 (Galactose-deficient IgA1 : Gd-IgA1) の関与が示唆されている。また家族性 IgA 腎症患者、およびその血縁者で Gd-IgA1 が高値であるという報告もあり、IgA1 の糖鎖不全に遺伝要因が部分的に関与していることが示唆されている。我々は日本における家族性 IgA 腎症家系の収集を行い、各家系内構成者の糖鎖不全 IgA1 の測定を行い、家族性 IgA 腎症家系における Gd-IgA1 や臨床所見・病理所見との関連を調べた。腎生検で IgA 腎症と診断された患者が複数例存在する家族性 IgA 腎症の 9 家系からその構成者 34 名と尿異常のない健常対照者 32 名の Gd-IgA1 値を ELISA で測定し比較した。Gd-IgA1 値は、家系内構成者群 ($n = 34$) で有意に高値であった ($P < 0.001$)。家系内構成者を IgA 腎症患者群 ($n = 16$) と家系内血縁者に分けて対照群と比較すると、対照群、家系内血縁者群、IgA 腎症患者群の順に Gd-IgA1 が上昇する傾向が認められ、IgA 腎症患者群は対照群に比較して有意に高値であった ($P < 0.001$)。また家系内平均 Gd-IgA1 値が高い家系は明らかに浸透率が高い常染色体優性遺伝様式を示した。腎生検所見を検討し得る家族性 IgA 腎症患者 8 名において、Gd-IgA1 は腎生検時の尿蛋白量と有意な正の相関関係を認めた ($P = 0.046$)。糸球体病変から算出された組織障害度については、統計学的に有意ではないが、Gd-IgA1 が高値であるほど糸球体障害度が高度である傾向が認められた ($P = 0.06$)。日本人の家族性 IgA 腎症家系では Gd-IgA1 は有意に高値であり、Gd-IgA1 が IgA 腎症の発症・進展に関与している可能性

が考えられた。家族性 IgA 腎症の Gd-IgA1 には多様性があり、背景にある遺伝様式や原因遺伝子がそれぞれ異なる可能性が示唆された。

【キーワード】 家族性 IgA 腎症、糖鎖不全 IgA1、Helix aspersa

【別刷請求先】 〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎膠原病内科学分野（第二内科）和田真一

【緒言】

IgA 腎症は、糸球体メサンギウム細胞の増殖、基質の増生とメサンギウム領域への IgA の顆粒状沈着物を特徴とし、成人原発性慢性糸球体腎炎の 40%以上と頻度が高い疾患である。腎生検後 20 年間で約 40%が末期腎不全に至ると報告されており、腎機能の予後は必ずしもよくないことが知られている。IgA 腎症の発症・進展機序は十分に解明されてはおらず、単一の原因・進展様式では説明がつかない多様性を持つ疾患と考えられている。発症・進展機序として遺伝因子、食物・細菌・ウイルス抗原などの環境因子の関与、糖鎖不全 IgA1 などが考えられている。

IgA 腎症は孤発例が多いとされているが、家族性 IgA 腎症症例が存在すること、発症率の人種差などから、発症における遺伝因子の関与が想定されている。IgA 腎症における家族集積性については、欧米では 14%と報告されている¹⁾。Gharavi らは欧米の家族性 IgA 腎症 30 家系約 150 名の連鎖解析を、全ゲノムをカバーするマイクロサテライトマーカーを利用して行い、第 6 染色体長腕 22-23 番の約 6.5cM の領域に IgA 腎症と強い連鎖を認めると報告した²⁾。しかし、約 40%の家系ではこの領域に連鎖はなく、遺伝背景が異なるサブタイプが存在する可能性を示唆している。実際、その後 2q36、4q26-31、17p12-22、などの領域が報告されている^{3,4)}。近年、孤発性 IgA 腎症に対して全ゲノム関連解析が行われ、HLA や補体関連制御因子、炎症性サイトカインなどのリスクアレルが同定されているが⁵⁻⁷⁾、全体の発症要因の数%を説明するにとどまり、また家族性 IgA 腎症における原因遺伝子はまだ同定されていない。

IgA1 分子ヒンジ部には O 結合型が存在し、この糖鎖は内側より N-アセチルガラクトサミン(GalNAc)とガラクトース(Gal)から構成され、さらにその外側にシアル酸が Gal および GalNAc に結合し得る。近年、IgA 腎症患者の血中および糸球体に沈着している IgA1 分子ヒンジ部 O 結合型糖鎖が Gal の減少した糖鎖不全 IgA1 (Galactose-deficient IgA1、以下 Gd-IgA1) であるという報告があり⁸⁻¹¹⁾、IgA 腎症の発症・進展の一因である可能性が示唆されている。この Gd-IgA1 は、これを特異的に検出する HAA (*Helix aspersa*) 由来レクチンを使用した ELISA 法で検出できることが可能であり¹²⁾、この方法を用いた、欧米人、日本人、中国人、アフリカ系米国人における報告では、Gd-IgA1 は患者群において有意に高値であることが示されている¹²⁻¹⁵⁾。近年、欧米の家族性 IgA 腎症 2 家系で患者に加えて血縁者群においても Gd-IgA1 が高値であると報告され¹⁶⁾、IgA1 の糖鎖不全状態は、遺伝要因の関与が示唆された。さらに、中国人やアフリカ系米国人においても IgA 腎症患者の血縁者で Gd-IgA1 が高値であると報告され¹⁴⁾¹⁵⁾、また、小児例や紫斑病性腎炎でも Gd-IgA1 が上昇していると報告された¹⁷⁾。

本研究は、日本における家族性 IgA 腎症家系の収集を行い、各家系内構成員の糖鎖不全 IgA1 を測定し、その遺伝背景や臨床所見・病理所見との関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】

対象検体：

検討した家系は、腎生検で IgA 腎症と診断された患者が複数存在する家族性 IgA 腎症の家系とした。収集した 9 家系を図 1 に示す。この 9 家系の構成員 34 名から血液サンプルを得ることができ、このうち 16 名が IgA 腎症と診断されていた。比較対照者群として、35 歳以上で、腎機能正常かつ検尿異常はなく、家族歴に腎疾患のない、32 名の血液サンプルを収集した。

Gd-IgA1 測定：

各サンプルの Gd-IgA1 を次のような ELISA 法で測定した。はじめに F(ab')₂ fragment of goat anti-human IgA (Jackson Immuno Research, West Grove, PA, USA) を 0.05M bicarbonate buffer (pH9.6) で 3 µg/ml の濃度に調整し、4°Cで一晩ポリスチレン製 96-well プレート (nunc, Roskilde, Denmark) に固相化した。プレートの洗浄は 0.01M phosphate-buffered saline (PBS) -0.05% Tween-20 (PBST) を用いて各々の段階で 3 回行った。固相化したプレートは PBST で 1%に調整した bovine serum albumin (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) を用いて室温で 1 時間ブロッキングした。

各検体の血漿 IgA 濃度は予め 10µg/ml に調整しておき、プレート上の 3 つの well に入れ室温で一晩反応させた。O 結合型糖鎖上の GalNAc から末端のシアル酸を除去するために、*Vibrio cholerae* 由来の neuraminidase (Roche, Penzberg, Germany) を 0.05M acetate

buffer (pH5) で 10mU/ml の濃度に調整し、各 well に加え 37℃ で 3 時間反応させた。その後 2 µg/ml のビオチンで標識された GalNAc 特異的な HAA lectin (Sigma) を各 well に加え 37℃ で 3 時間反応させた。洗浄後、streptavidin-horseradish peroxidase conjugated (Thermo Fisher Scientific Inc., Rockford, IL, USA) を加え 37℃ で 1 時間反応後、O-phenyldiamine dihydrochloride (OPD) –urea hydrogen peroxide (Sigma) で発色反応をさせ硫酸で反応停止後、492nm の吸光度を測定した。

実験条件による変動を最小化するために各プレートに正常ヒト IgA 由来のスタンダードサンプル(Bethyl) を加えた。また、スタンダードの Gd-IgA1 として IgA1 ミエローマ患者由来の検体から精製したサンプルを使用し、このサンプル 1µg に対する HAA の反応性を 100%とし、各サンプルの反応性を検量線を用いて算出した。

腎組織障害度との関連：

腎生検標本内での、メサンギウム細胞増殖 (C)、メサンギウム基質増生 (M)、全節性糸球体硬化 (GS)、分節性糸球体硬化 (SS)、管内細胞増多 (E)、半月体形成 (Cr)、尿細管間質障害 (I)の存在割合を 0: 0%、1: <25%、2: 25-50%、3: 50-75%、4: >75%のようにスコア化した。尿細管間質障害以外の各スコアから糸球体病変スコアを算出し、Gd-IgA1 との相関関係を検討した。

統計解析：

各群における Gd-IgA1 値の比較については、ノンパラメトリック解析 (Mann-Whitney

および Kruskal-Wallis) を用いた。多群間の傾向検定は、Jonckheere-Terpstra trend 検定を用いた。Gd-IgA1 と臨床所見、腎組織障害度の相関関係については、Spearman 相関解析を用いた。統計解析は Stata/MP 13.1 (StataCorp, TX, USA)を用い、 $P < 0.05$ を統計学的有意差とした。

【結果】

今回検討した家族性 IgA 腎症家系の罹患者（腎生検で診断された IgA 腎症）の平均年齢は 32 ± 14 歳、男女比は 1:1.3、非罹患者（家系内血縁者）の平均年齢は 53 ± 18 歳、男女比は 1:1.1、比較対照群の平均年齢は、 43 ± 6 歳、男女比は 1:2.2 であった。過去に報告された通り、家族性 IgA 腎症の遺伝様式は常染色体優性遺伝が想定され、各家系で浸透率が異なると考えられた。

Gd-IgA1 値は、家系内構成者群 ($n = 34$) と対照群 ($n = 32$) との比較において、家系内構成者群で有意に高値であった (65.8 ± 10.9 vs. 56.0 ± 7.8 (%), $P < 0.001$) (図 2A)。また、家系内構成者を IgA 腎症患者群 ($n = 16$) と家系内血縁者に分けて、対照群 ($n = 32$) と比較すると、対照群、家系内血縁者、IgA 腎症患者の順に Gd-IgA1 が有意に上昇する傾向が認められた (図 2B, $P < 0.001$)。

各家系毎の平均 Gd-IgA1 を比較すると、全体の中で Gd-IgA1 は多様性を示し、低値を示す家系から高値を示す家系を一定の傾向で分布させることが可能であった (図 3A, $P = 0.003$)。01 および 07 家系と 21 および 26 家系をそれぞれの群として Gd-IgA1 を比較すると、01 および 07 家系で統計学的に有意に高値であることが示された (図 3B, $P = 0.016$)。Gd-IgA1 が高値を示す家系は、明らかに浸透率が高い常染色体優性遺伝様式を示し、低値を示す家系は両親の表現型が明らかでなく、浸透率の低い常染色体優性遺伝様式あるいは de novo 変異が疑われた (図 1)。

次に家族性 IgA 腎症において、腎生検所見を検討し得た 8 名を対象とし (表)、Gd-IgA1 と臨床所見、及び腎組織障害度との関連を検討した。腎生検時に腎機能が低下、あるいは末期腎不全に進行した 2 症例は、Gd-IgA1 が高値であった。Gd-IgA1 は腎生検時の尿蛋白量と有意な正の相関関係を認めた (図 4A, $P = 0.046$)。腎組織障害度は糸球体病変、尿細管間質病変においてそれぞれスコア化した。糸球体障害スコアは尿細管間質病変と有意の相関関係を認めた ($P = 0.026$)。Gd-IgA1 と糸球体障害スコアの相関関係については、統計学的には有意ではないが、Gd-IgA1 が高値であるほど糸球体障害が高度である傾向が認められた (図 4B, $P = 0.06$)。

【考察】

本研究では、家族性 IgA 腎症患者において糖鎖不全 IgA1 はコントロールよりも有意に高値を示した。過去、孤発性 IgA 腎症では健常人に比較して糖鎖不全 IgA1 が有意に高値であることが報告されている¹²⁾¹³⁾。また、Ghravi らは欧米の家族性 IgA 腎症を対象に Gd-IgA1 を測定し、IgA 腎症患者ではコントロールに比して有意に Gd-IgA1 が高値であることに加え、その家系内の血縁者や孤発性 IgA 腎症の血縁者もコントロールに比して有意に Gd-IgA1 が高値であることを示した¹⁶⁾。Lin X らは中国人の、Hastings MC らはアフリカ系米国人の、Kiryluk K らは小児の IgA 腎症患者の血縁者を対象として同様の結果を報告しており¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁷⁾、異なる人種においても糖鎖不全 IgA1 には遺伝要因が関与していることを示した。本研究でも IgA 腎症患者は家系内血縁者やコントロールに比して最も高値であり、さらにその血縁者は両者の中間の値を示した。糖鎖不全 IgA1 の産生機序は不明な点が多いが、過去の報告も含めて、糖鎖不全 IgA1 の産生に遺伝要因が関与している可能性は高いと考えられた。

家族性 IgA 腎症を有する家系では Gd-IgA1 が高値であったが、それぞれの家系での比較において、Gd-IgA1 の多様性が認められた (図 3)。より糖鎖不全 IgA1 が高値である 01 家系や 07 家系では、浸透率の高い常染色体性優性遺伝様式が観察された。一方、家族性 IgA 腎症の中ではより糖鎖不全 IgA1 が低値である 21 家系や 26 家系では両親に明らかな罹患情報なく、低浸透率の常染色体性優性遺伝様式、あるいは生殖細胞におけ

る de novo 変異が関与している可能性が想定された。家族性 IgA 腎症においては、全ゲノム連鎖解析により複数の遺伝子座が同定されており²⁴⁾、その遺伝背景は均一ではなく複数の原因遺伝子の存在が推測されている。今回、解析した家系においても糖鎖不全 IgA1 の分布には多様性があり、その遺伝背景や遺伝様式はそれぞれ異なることが想定された。

家族性 IgA 腎症において糖鎖不全 IgA1 が高値を示す症例は、尿蛋白量が多く、腎組織障害度が高度である傾向が認められた。孤発性 IgA 腎症において、糖鎖不全 IgA と組織障害度の関連が報告されている。そのメカニズムとして、糖鎖不全 IgA1 が多量体を形成したり、糖鎖不全 IgA1 のヒンジ部を特異的に認識する IgG により糖鎖不全 IgA1-IgG 免疫複合体が形成され、それが糸球体に沈着し組織障害を起こすことが提唱されている¹⁸⁻²⁰⁾。本研究においても、糖鎖不全 IgA1 が高値である症例は糸球体障害が高度であり、それに伴う半月体形成や尿細管間質障害が認められ、腎機能も低下していた。症例数は少ないが、01 家系では全ての罹患者で糖鎖不全 IgA1 が高値であり、腎組織障害度も高度であり、より特異的な遺伝背景が存在していると考えられた。

本研究の Gd-IgA1 の評価は、発症時あるいは腎生検時ではない。Gd-IgA1 は扁桃摘出やステロイド治療により改善し得ることが報告されている²¹⁾。本研究においても家族性 IgA 腎症に対して過去の治療が Gd-IgA1 を低下させた可能性はあると考えられる。しかし、症例数は少ないながらも IgA 腎症患者では、治療後の経過においても Gd-IgA1 が

高値である傾向は明らかであり、家族性 IgA 腎症の遺伝背景としてその発症に Gd-IgA1 が関与していると考えられた。

【結論】

日本人の家族性 IgA 腎症患者において糖鎖不全 IgA1 は有意に高値であり、また糖鎖不全 IgA1 が高値であるほど組織障害が高度であることが示された。さらに、家族性 IgA 腎症の糖鎖不全 IgA1 には多様性があり、背景にある遺伝様式や原因遺伝子がそれぞれ異なる可能性が示唆された。

図 1

本研究で収集した家族性 IgA 腎症 9 家系。腎生検で診断された IgA 腎症は黒、検尿異常のみはグレー、検尿で異常所見なしは白で示す。* 本研究で Gd-IgA1 を測定した。

図 2

A: 家系内構成者は対照群よりも有意に Gd-IgA が高値である ($P < 0.001$)。B: 対照群、家系内血縁者、家族性 IgA 腎症患者の順に Gd-IgA1 が上昇している (P for trend < 0.001)。

図 3

A: IgA 腎症患者が複数存在する家系において、家系内平均 Gd-IgA1 は家系間で異なる (P for trend = 0.003)。B: 01 および 07 家系は、21 および 26 家系に比較して有意に家系内平均 Gd-IgA1 が高値である ($P = 0.016$)。

図 4

A: 家族性 IgA 腎症患者の Gd-IgA1 と腎生検時の尿蛋白量 (UP/UCr) は有意な正の相関関係にある。B: 家族性 IgA 腎症の Gd-IgA1 と腎生検における糸球体障害スコアは正の相関関係にある ($P = 0.06$)。

表

腎組織障害度を検討した家族性 IgA 腎症の一覧

G.I. score: 糸球体障害スコア ; 尿細管間質障害を除く各糸球体病変から算出した。C: メ

サンギウム細胞増殖、M: メサンギウム基質増生、GS: 全節性糸球体硬化、SS: 分節性

糸球体硬化、I: 尿細管間質障害、E: 管内細胞増多、Cr: 半月体形成、TBMD: 菲薄基底

膜病、ESRD: 末期腎不全

【謝辞】 本研究に際して、様々なご指導を賜りました成田一衛教授に深謝いたします。

【文献】

- 1) Scolari F: Familial IgA nephropathy. *J Nephrol* 12:213–219, 1999.
- 2) Gharavi AG, Yan Y, Scolari F, Schena FP, Frasca GM, Ghiggeri GM, Cooper K, Amoroso A, Viola BF, Battini G, Caridi G, Canova C, Farhi A, Subramanian V, Nelson-Williams C, Woodford S, Julian BA, Wyatt RJ, Lifton RP: IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet* 26:354–357, 2000.
- 3) Bisceglia L, Cerullo G, Forabosco P, Torres DD, Scolari F, Di Perna M, Foramitti M, Amoroso A, Bertok S, Floege J, Mertens PR, Zerres K, Alexopoulos E, Kirmizis D, Ermelinda M, Zelante L, Schena FP, European IgAN Consortium: Genetic heterogeneity in Italian families with IgA nephropathy: suggestive linkage for two novel IgA nephropathy loci. *Am J Hum Genet* 79:1130–1134, 2006.
- 4) Paterson AD, Liu X-Q, Wang K, Magistroni R, Song X, Kappel J, Klassen J, Cattran D, St George-Hyslop P, Pei Y: Genome-Wide Linkage Scan of a Large Family with IgA Nephropathy Localizes a Novel Susceptibility Locus to Chromosome 2q36. *Journal of the American Society of Nephrology* 18:2408–2415, 2007.
- 5) Feehally J, Farrall M, Boland A, Gale DP, Gut I, Heath S, Kumar A, Peden JF, Maxwell PH, Morris DL, Padmanabhan S, Vyse TJ, Zawadzka A, Rees AJ, Lathrop M, Ratcliffe PJ:

HLA Has Strongest Association with IgA Nephropathy in Genome-Wide Analysis.

Journal of the American Society of Nephrology 21:1791–1797, 2010.

- 6) Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, Li Y, Hou P, Xie J, Sanna-Cherchi S, Men CJ, Julian BA, Wyatt RJ, Novak J, He JC, Wang H, Lv J, Zhu L, Wang W, Wang Z, Yasuno K, Gunel M, Mane S, Umlauf S, Tikhonova I, Beerman I, Savoldi S, Magistroni R, Ghiggeri GM, Bodria M, Lugani F, Ravani P, Ponticelli C, Allegri L, Boscutti G, Frasca G, Amore A, Peruzzi L, Coppo R, Izzi C, Viola BF, Prati E, Salvadori M, Mignani R, Gesualdo L, Bertinetto F, Mesiano P, Amoroso A, Scolari F, Chen N, Zhang H, Lifton RP: Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. Nat Genet 43:321–327, 2011.
- 7) Yang C, Jie W, Yanlong Y, Xuefeng G, Aihua T, Yong G, Zheng L, Youjie Z, Haiying Z, Xue Q, Min Q, Linjian M, xiaobo Y, Yanling H, Zengnan M: Genome-wide association study identifies TNFSF13 as a susceptibility gene for IgA in a South Chinese population in smokers. Immunogenetics 64:747–753, 2012.
- 8) Allen AC, Bailey EM, Barratt J, Buck KS, Feehally J: Analysis of IgA1 O-glycans in IgA nephropathy by fluorophore-assisted carbohydrate electrophoresis. J Am Soc Nephrol 10:1763–1771, 1999.

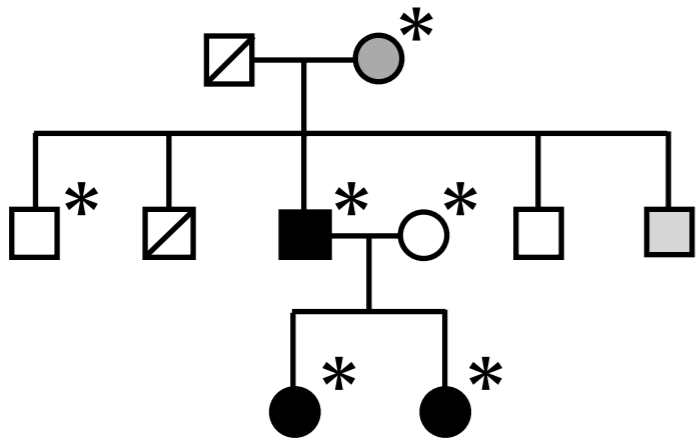
- 9) Odani H, Hiki Y, Takahashi M, Nishimoto A, Yasuda Y, Iwase H, Shinzato T, Maeda K:
Direct evidence for decreased sialylation and galactosylation of human serum IgA1 Fc
O-glycosylated hinge peptides in IgA nephropathy by mass spectrometry. *Biochem
Biophys Res Commun* 271:268–274, 2000.
- 10) Hiki Y, Odani H, Takahashi M, Yasuda Y, Nishimoto A, Iwase H, Shinzato T, Kobayashi Y,
Maeda K: Mass spectrometry proves under-O-glycosylation of glomerular IgA1 in IgA
nephropathy. *Kidney Int* 59:1077–1085, 2001.
- 11) Allen AC, Bailey EM, Brenchley PE, Buck KS, Barratt J, Feehally J: Mesangial IgA1 in
IgA nephropathy exhibits aberrant O-glycosylation: observations in three patients.
Kidney Int 60:969–973, 2001.
- 12) Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, Tomana M, Julian BA, Mestecky J, Huang W-Q,
Anreddy SR, Hall S, Hastings MC, Lau KK, Cook WJ, Novak J: Patients with IgA
nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int* 71:1148–
1154, 2007.
- 13) Shimozato S, Hiki Y, Odani H, Takahashi K, Yamamoto K, Sugiyama S: Serum
under-galactosylated IgA1 is increased in Japanese patients with IgA nephropathy.
Nephrology Dialysis Transplantation 23:1931–1939, 2008.

- 14) Lin X, Ding J, Zhu L, Shi S, Jiang L, Zhao M, Zhang H: Aberrant galactosylation of IgA1 is involved in the genetic susceptibility of Chinese patients with IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 24:3372–3375, 2009.
- 15) Hastings MC, Moldoveanu Z, Julian BA, Novak J, Sanders JT, McGlothan KR, Gharavi AG, Wyatt RJ: Galactose-deficient IgA1 in African Americans with IgA nephropathy: serum levels and heritability. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 5:2069–2074, 2010.
- 16) Gharavi AG, Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Barker CV, Woodford SY, Lifton RP, Mestecky J, Novak J, Julian BA: Aberrant IgA1 Glycosylation Is Inherited in Familial and Sporadic IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 19:1008–1014, 2008.
- 17) Kiryluk K, Moldoveanu Z, Sanders JT, Eison TM, Suzuki H, Julian BA, Novak J, Gharavi AG, Wyatt RJ: Aberrant glycosylation of IgA1 is inherited in both pediatric IgA nephropathy and Henoch–Schönlein purpura nephritis. *Kidney Int* 80:79–87, 2011.
- 18) Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB, Wyatt RJ, Scolari F, Mestecky J, Gharavi AG, Julian BA: The Pathophysiology of IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 22:1795–1803, 2011.

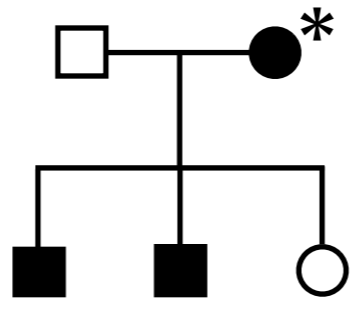
- 19) Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Okazaki K, Yanagawa H, Ieiri N, Sato M, Sato T, Taguma Y, Matsuoka J, Horikoshi S, Novak J, Hotta O, Tomino Y: Serum levels of galactose-deficient immunoglobulin (Ig) A1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 18:770-777, 2014.
- 20) Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, Yanagawa H, Maillard N, Mariat C, Tomino Y, Julian BA, Novak J: Autoantibodies Targeting Galactose-Deficient IgA1 Associate with Progression of IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology* 23:1579–1587, 2012.
- 21) Nakata J, Suzuki Y, Suzuki H, Sato D, Kano T, Yanagawa H, Matsuzaki K, Horikoshi S, Novak J, Tomino Y: Changes in Nephritogenic Serum Galactose-Deficient IgA1 in IgA Nephropathy following Tonsillectomy and Steroid Therapy. Moura IC, editor. *PLoS ONE* 9, 2014.

■ ● 腎生検でIgA腎症
■ ● 検尿異常

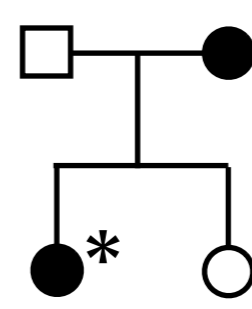
01



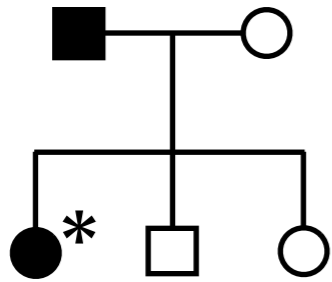
02



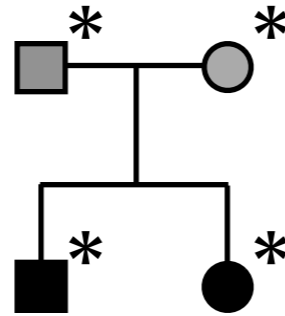
04



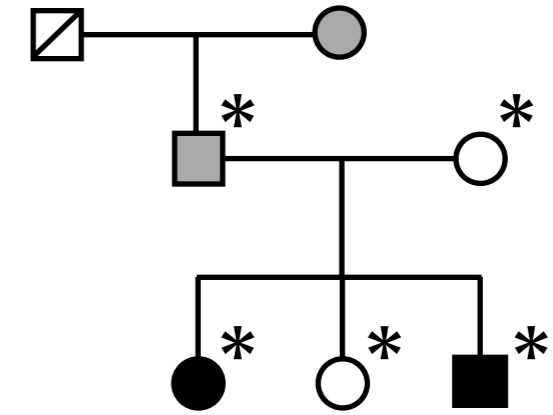
05



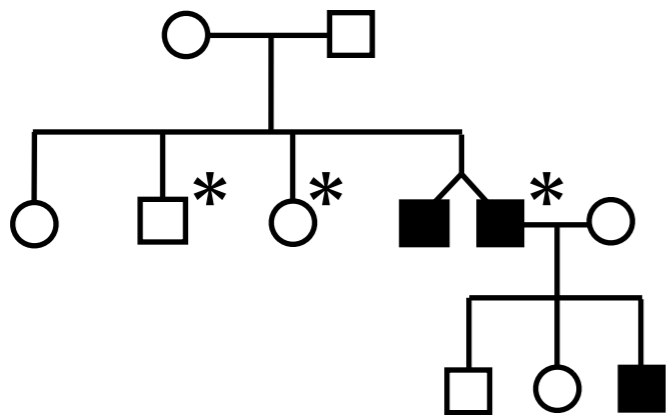
06



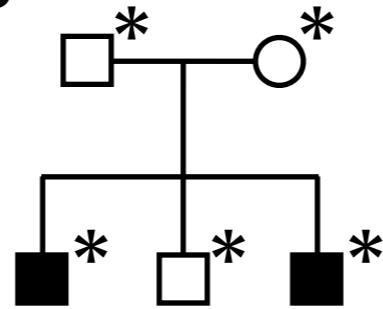
07



21



26



25

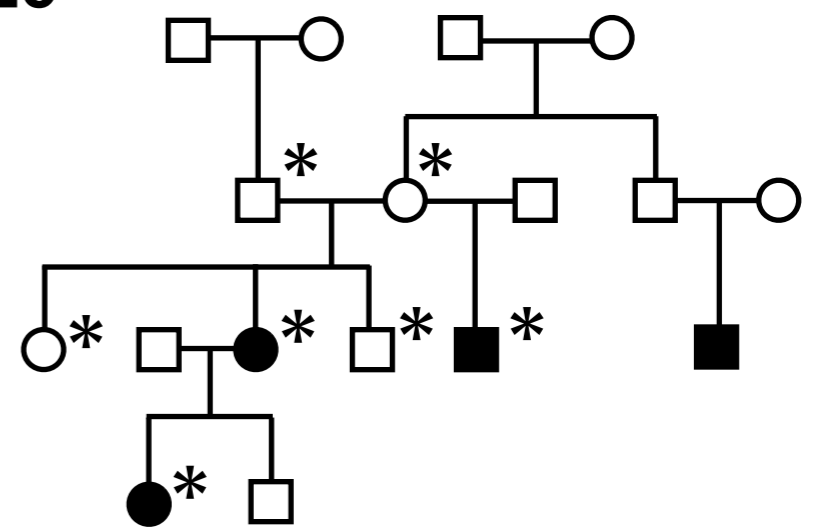
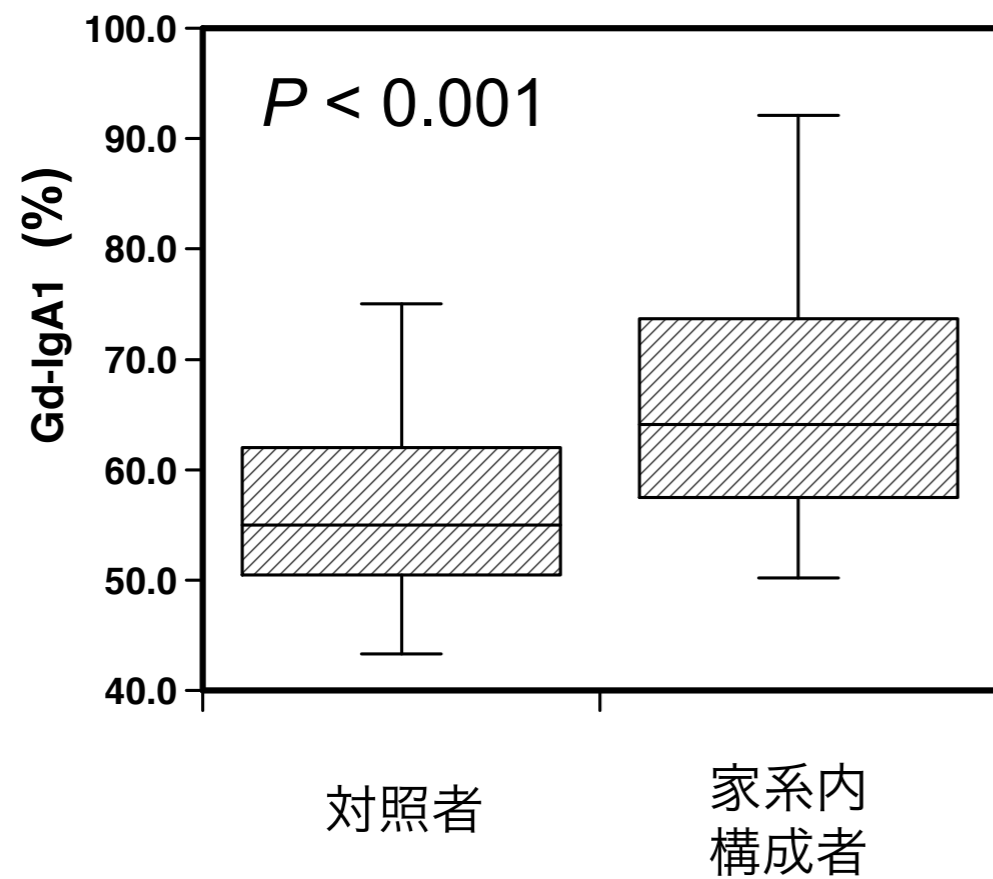
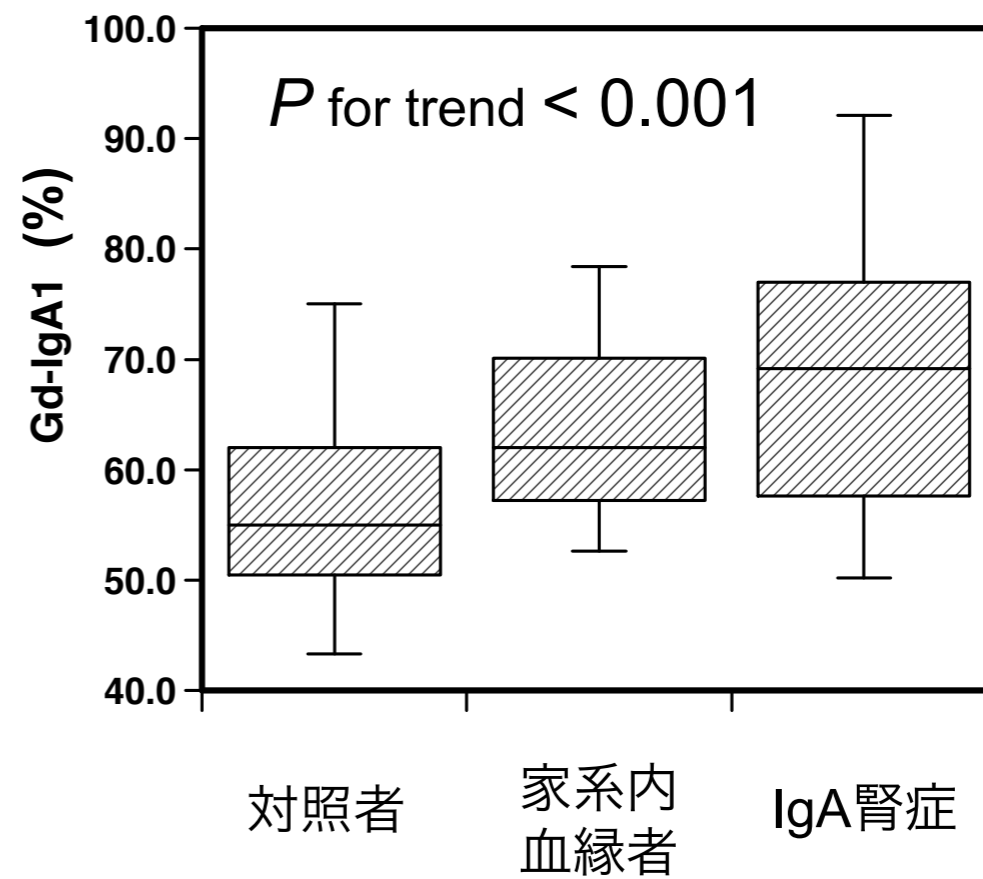


図 2

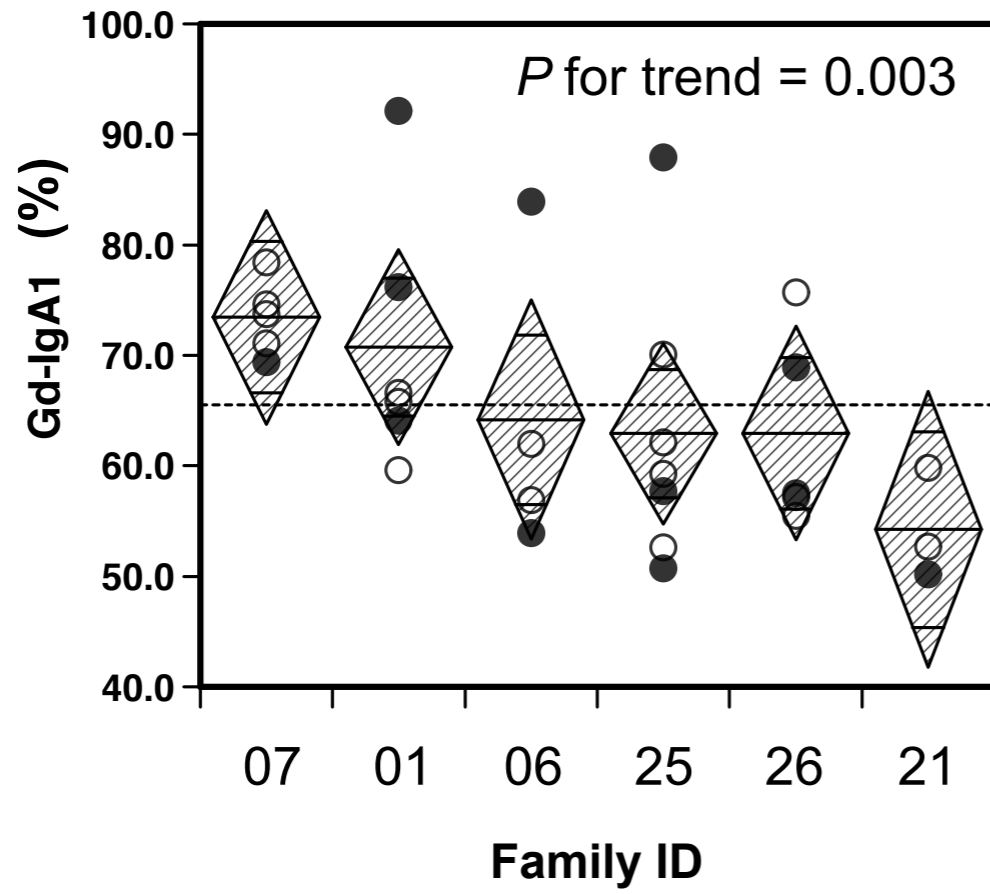
A



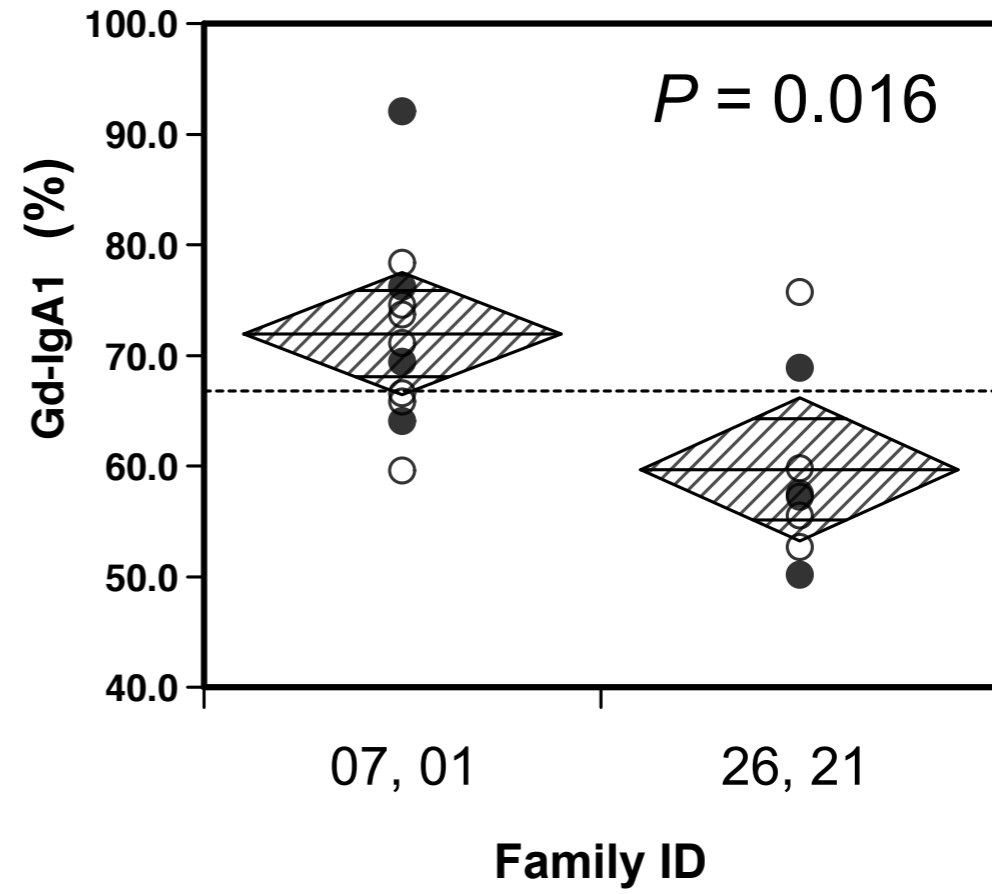
B



A



B

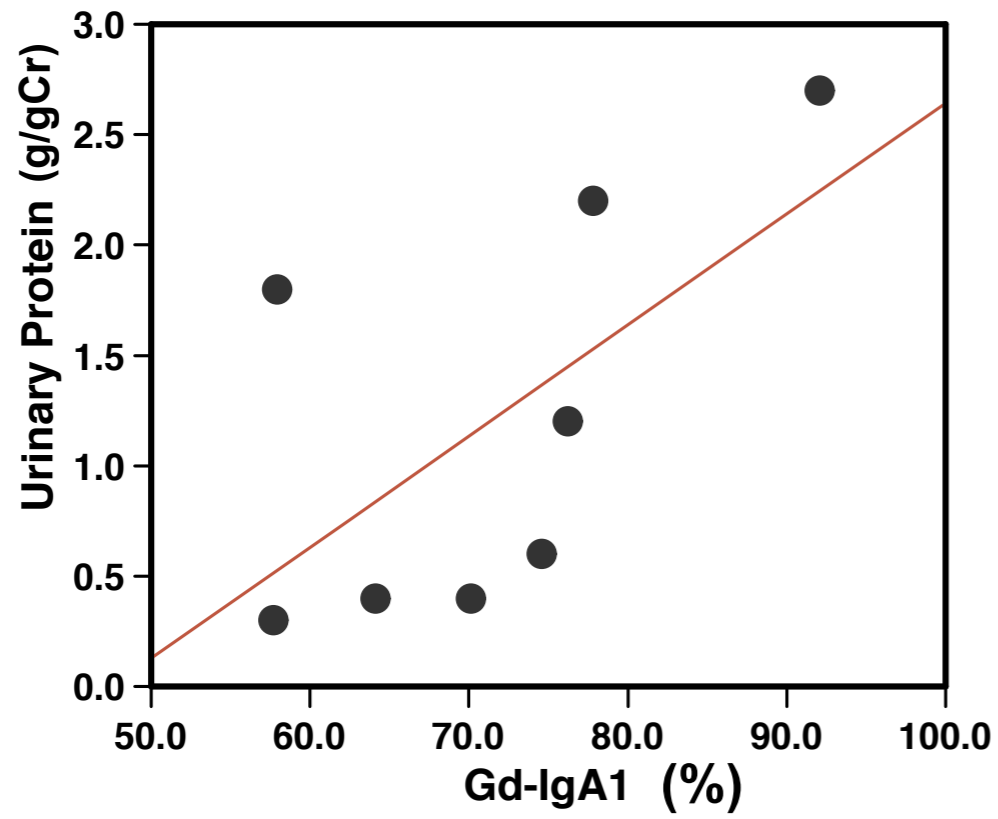


表

family	age	M/F	UP/UCr	Gd-IgA	G.I. score	C	M	GS	SS	E	Cr	I	TBMD	ESRD
1	62	M	0.4	64.1	7	2	2	1	1	0	1	1	-	
1	32	F	2.7	92.1	15	3	4	1	2	1	4	2	-	eGFR 43.4
1	27	F	1.2	76.2	11	3	4	1	2	0	1	1	-	
2	34	F	2.2	77.8	8	1	2	1	1	1	2	1	-	+
4	16	F	0.4	70.1	4	1	2	1	0	0	0	0	-	
5	29	F	1.8	57.9	6	2	2	1	1	0	0	0	-	+
7	15	M	0.6	74.6	6	2	2	1	1	0	0	0	-	
25	27	M	0.3	57.7	6	2	2	1	0	0	1	1	-	

A

$P = 0.046$ $r = 0.75$



B

$P = 0.06$ $r = 0.71$

