

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 和田 真一  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 626 号  
学位授与の日付 平成 27 年 3 月 23 日  
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当  
博士論文名 家族性 IgA 腎症における糖鎖不全 IgA1 の臨床的意義

論文審査委員 主査 教授 河内 裕  
副査 教授 成田 一衛  
副査 講師 池住 洋平

### 博士論文の要旨

【背景と目的】 IgA 腎症は成人原発性糸球体腎炎の 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され、腎機能の予後は必ずしもよくない。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。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。また欧米の家族性 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。申請者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明らかにすることを本研究の目的とした。

【方法】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 家系を収集し、その構成者 34 名 (このうち 16 名が IgA 腎症患者) と尿異常のない健常対照者 32 名の血液検体を対象検体とした。Gd-IgA1 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 Gd-IgA1 値を測定し比較した。また、腎生検所見を検討し得た家系内の IgA 腎症患者 8 名を対象とし、腎生検標本から糸球体病変スコアを算出、腎組織障害度と Gd-IgA1 との相関関係を検討した。

【結果】 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) と家系内血縁者群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)。

【考察】過去、欧米の家族性 IgA 腎症家系で IgA 腎症患者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もコントロールに比して有意に Gd-IgA1 が高値であることが報告されている。また、欧米人、中国人、アフリカ系米国人の IgA 腎症患者の血縁者でもコントロールより Gd-IgA1 が高値であるとの報告があり、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

ことを示している。本研究でも Gd-IgA1 は IgA 腎症患者が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ていることから、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。

本研究のそれぞれの家系での比較では、より糖鎖不全 IgA1 が高値である家系で、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、より糖鎖不全 IgA1 が低値である家系では、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、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。本研究の家族性 IgA 腎症において Gd-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。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。

家族性 IgA 腎症の遺伝背景としてその発症に糖鎖不全 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。

#### 審査結果の要旨

IgA 腎症の発症には糖鎖不全 IgA1 (Galactose-deficient IgA1 : Gd-IgA1) の関与が示唆されている。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関与していることが示唆されている。

申請者らは日本人の家族性 IgA 腎症家系の収集・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。

家族性 IgA 腎症 9 家系の構成者 34 名と尿異常のない健常対照者 32 名の Gd-IgA1 を ELISA で測定し比較した。Gd-IgA1 は家系内構成者群で有意に高値であった。家系内構成者を IgA 腎症患者群と家系内血縁者群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た。また家系内平均 Gd-IgA1 が高い家系は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。糸球体病変から算出された組織障害度は Gd-IgA1 が高値であるほど高度である傾向が認められた。

以上により、日本人の家族性 IgA 腎症家系で 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を示した点、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ことを示した点に、学位論文としての価値を認める。