

特集 : IgA 腎症の基礎と臨床

IgA 腎症の進展機序

川村 哲也

はじめに

IgA 腎症の進展機序はきわめて多様である。なぜなら、進展に関わる因子には、IgA のメサンギウム沈着に端を発し、糸球体における微小炎症、癒着、細胞外基質蓄積といった糸球体硬化に至るプロセスに関わる、IgA 腎症に特徴的な進展因子が存在する一方で、IgA 腎症のみならず他の腎疾患の進展にも関与する障害因子が存在するからである。そこで本稿では、まず IgA 腎症に特徴的な糸球体障害の進展機序について述べ、次いで腎疾患の進展に共通する、いわゆる common pathway としての障害因子のうち、実際に IgA 腎症患者でのエビデンスがあるものを提示し、最後に IgA 腎症の進展に関わる遺伝素因について最近のトピックスを交えながら概説する。

IgA 腎症における糸球体病変の形成および進展機序

IgA 腎症の糸球体病変の形成には、種々のサイトカインが重要な役割を果たしている。IgA 型免疫複合体あるいは多量体 IgA がメサンギウム領域に沈着すると、補体をはじめとするメディエータの活性化が起こり、単球/マクロファージ、T 細胞などの炎症細胞が糸球体に浸潤してくる。これらの細胞から産生される interleukin (IL)-1 (IL-1), IL-4, interferon gamma (INF- γ) などのサイトカイン、さらに形質転換したメサンギウム細胞から産生される platelet-derived growth factor (PDGF), IL-6, macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) などのサイトカインは、オートクリン、パラクリンとしてメサンギウム細胞に作用し、細胞増殖や基質産生を促進させるとともに、糸球体上皮細胞にも作用して剥離や癒着を引き起こすと考えられる (図)。こ

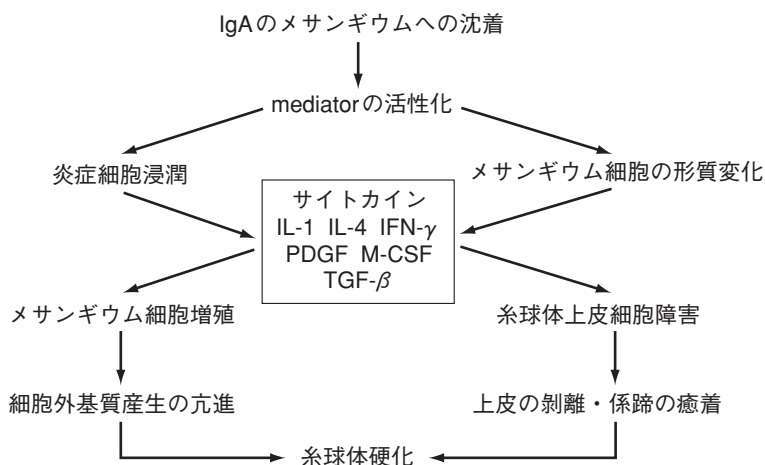


図 IgA 腎症の糸球体障害機序

のように、サイトカインは本症の糸球体病変形成の各段階において非常に重要な役割を果たしている。以下に、糸球体への IgA 沈着に引き続いて生じる糸球体障害の進展機序につき、最近のトピックスを述べる。

1. 多量体 IgA または IgA 型免疫複合体によるメサンギウム細胞の活性化に関わる因子

Transferrin receptor (TfR/CD71) は、多量体 IgA1 や IgA1 免疫複合体のメサンギウム領域への沈着と、これに引き続くメサンギウム細胞の増殖や細胞外基質の蓄積に重要な役割を果たしている可能性があり、近年注目を集めている。

TfR は、古典的な IgA の特異的受容体である Fc α receptor (Fc α R I, CD81) とは異なり、成熟した白血球の細胞膜には発現しておらず、IgA 腎症や紫斑病性腎炎患者のメサンギウム領域に IgA1 と共存する形で強い発現を示す。興味深いことに、TfR は多量体 IgA1 と結合するが、単量体 IgA1 や IgA2 とは結合せず、糖鎖不全 IgA1 に対してより高い親和性を示す。Moura ら¹⁾は、培養メサンギウム細胞において、多量体 IgA1 や IgA 腎症患者血清の添加が TfR の発現を亢進させること、さらに多量体 IgA1 による刺激によって誘導されるメサンギウム細胞増殖、メサンギウム細胞による IL-6 および transforming growth factor-beta 1 (TGF- β 1) の産生が、TfR1 と TfR2 の細胞外ドメインや抗 TfR モノクローナル抗体により特異的に阻害されることを明らかにし、IgA 腎症患者における IgA1 のメサンギウム沈着とメサンギウム細胞の増殖ならびに活性化に、多量体 IgA1 と TfR の相互作用が重要であることを証明した。

メサンギウムへの沈着 IgA が組織障害を引き起こすもう一つの機序として、補体系の活性化があげられる。最近、この補体活性化経路の一つとして、レクチン経路が注目されている。一般にレクチン経路は、血中のマンノース結合レクチン (mannose-binding lectin : MBL) や ficolin と、その糖鎖リガンドとの結合により活性化され、これらのレクチンと複合体を形成する MBL-associated serine protease (MASP) の活性化により C4 と C2 が限定分解を受け C3 転換酵素 C4bC2a が形成され、また C3 の直接的な分解も起こる。近年 Roos ら²⁾は、MBL は多量体 IgA とマンノースを介して結合するが単量体 IgA1 とは結合しないこと、また MBL のメサンギウム領域への沈着は IgA 腎症患者の 25% にみられ、これらの患者のみが L-ficolin, MASP および C4d の沈着を伴っていたこと、さらにこれらの MBL と ficolin の糸球体沈着がみられた患者では、高度蛋白尿に加えてメサンギウムおよび管外性増殖、糸球体硬化、間質の細胞浸潤などの腎病変が高度であったことを報告してい

る。したがって、本症での多量体 IgA1 の糸球体沈着に引き続く糸球体障害の進展には、従来から指摘されてきた alternative pathway に加えて、レクチン補体活性化経路が関与している可能性が考えられる。

2. 糸球体内マクロファージとメサンギウムの形質変換の役割

従来から、糸球体障害の進展にはメサンギウム細胞とマクロファージの相互作用が重要と考えられている。糸球体への炎症細胞浸潤によりメサンギウム細胞が M-CSF や monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) を産生するようになると、これらによりメサンギウム領域内へ動員された単球/マクロファージは、同部位で活性型マクロファージとして長期間生着するとともにメサンギウム細胞の形質変換を引き起こし、メサンギウム基質産生を亢進させることにより、慢性期における糸球体障害の進展に寄与すると考えられる。IgA 腎症においても、糸球体内のマクロファージの多寡は、尿蛋白排泄量、血尿の程度、メサンギウム細胞増殖の程度と関連する。

健常腎の血管平滑筋に発現している alpha-smooth muscle actin (α -SMA) は、病的状態ではメサンギウムや間質の細胞にも発現してくる。メサンギウム細胞に発現する α -SMA は、メサンギウム細胞の活性化や増殖の指標であり、また myofibroblast 様細胞への形質変換の指標とも考えられている。Utsumomiya ら³⁾は、腎生検時にクレアチニンクリアランス (Ccr) 70 mL/分以上の腎機能が正常な IgA 腎症患者において、生検後の長期経過観察にて透析導入に至った患者の割合を、糸球体内 α -SMA 陽性群と陰性群の間で比較し、糸球体内 α -SMA 陽性群では陰性群に比し透析導入が有意に高率であったことを報告した。この成績は、糸球体における α -SMA 発現が、IgA 腎症の進展に関わる因子であるとともに、末期腎不全への進行を早期に予知するうえで有用な組織学的マーカーとなりうることを示唆している。

前述した Fc α R I は、粘膜における生体防御を担う IgA を認識する Fc 受容体であり、炎症を誘導する細胞として知られる単球/マクロファージ、好中球、好酸球に選択的に発現しているが、生体内における役割に関しては不明な点が多い。最近 Kanamaru ら⁴⁾は、Fc α R I が IgA 腎症の進展に果たす役割を Fc α R I の transgenic mouse を用いて検討し、Fc α R I の活性化が単球/マクロファージによる tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) や MCP-1 の産生を亢進させ、糸球体への炎症細胞浸潤を引き起こし、糸球体障害の進展に寄与しうる、という興味深い成績を報告している。

表 IgA 腎症の進展・増悪の危険因子

臨床的背景	腎病理的背景
診断時の腎機能低下	糸球体
蛋白尿の程度と期間	進行した糸球体硬化
診断時の高血圧	メサンギウム細胞増殖
高齢発症	分節状壊死性病変
繰り返す肉眼的血尿発作の欠如	広範な半月体(>30%)
持続性の顕微鏡的血尿	毛細血管壁への IgA 沈着
男性	尿細管間質
肥満	著明な間質線維化
高尿酸血症	高度な間質細胞浸潤
高中性脂肪血症	小～細血管の動脈硬化
喫煙	

(文献 5 より引用, 一部改変)

他疾患と共通する IgA 腎症の進展・増悪の危険因子

表に IgA 腎症の進展・増悪の危険因子(臨床的および病理学的背景因子)を示した⁵⁾。これらはいくつでも IgA 腎症の進展を予測する際の危険因子に過ぎず、進展した結果を示している可能性もあるが、このなかのいくつかの因子は進展にも積極的に関わっていると考えられる。

1. 尿蛋白と高血圧

表の臨床的背景因子のうち、IgA 腎症の予後と最も密接な関係にある尿蛋白と高血圧は、IgA 腎症の進展に重要な役割を果たしている。

尿蛋白は糸球体の透過性亢進によって生ずるが、それ自体が尿細管上皮細胞における MCP-1 や Regulated upon Activation Normal T cell Expressed and Secreted (RANTES) などの炎症惹起分子の遺伝子発現を亢進させ、単球/マクロファージ、T 細胞などによる間質への炎症細胞浸潤を引き起こす。さらに、これらの炎症細胞から放出される TGB- β 1 や PDGF などを通じて間質の線維化を惹起し、腎障害を進展させる。

一方、高血圧は IgA 腎症の診断時においては一部の症例に認められるのみであるが、腎障害の進展とともにその合併頻度は高まり、末期腎不全へと進展させる重要な因子となる。近年 Ikee ら⁶⁾は、尿蛋白が 0.5 g/日未満の IgA 腎症患者 38 例を対象に、高血圧合併患者と正常血圧患者の間で腎生検所見を比較し、糸球体硬化、間質の線維化・細胞浸潤、細動脈硬化の程度が前者で有意に高度であったこと、高血圧合併例では経過観察中に尿蛋白の増加を示す例が多かったことを報告し、進行因子としての高血圧の役割を示した。

2. 尿細管間質病変

従来から、尿細管間質病変は糸球体病変以上に IgA 腎症の予後と深く関連する重要な組織学的因子と考えられてきた。最近の Myllymäki らによる IgA 腎症患者 204 例の免疫組織学的解析⁷⁾では、尿細管間質における leukocyte common antigen, T 細胞マーカーである CD3, マクロファージのマーカーである CD68 および IL-1 β の発現が、腎障害の進展(血清 Cr 値が正常範囲を越えて基礎値の 20%以上を上昇した場合と定義)と有意に関連する因子であり、特に CD3 の発現が腎生検時の血清 Cr 値が正常な患者における進展と深く関連する間質病変であったことが示されている。

これまでの基礎的ならびに臨床病理学的研究から、間質へ浸潤した単球/マクロファージは線維化促進因子である TGB- β , endothelin-1, TNF- α などを産生し、間質の間葉系細胞による細胞外基質産生を誘導すること、さらにマクロファージの走化因子である MCP-1 は IgA 腎症を含む種々の腎疾患の進展に重要な役割を果たしていることが明らかにされている。一方、epidermal growth factor(EGF)はヘンレループの上行脚および遠位曲尿細管で産生され、急性腎組織障害からの回復に寄与するサイトカインと考えられ、これまでに急性間質障害時にはその発現亢進が、また IgA 腎症患者では発現低下が報告されている。ごく最近、この 2 つのサイトカインが IgA 腎症の進展に果たす役割に関して興味深い成績が Torres ら⁸⁾によって報告された。彼らは、IgA 腎症患者 132 例を対象に、MCP-1 および EGF の尿中排泄量と、血清 Cr 値の倍化または末期腎不全を腎死とした場合の腎生存率との関連を検討し、尿中の MCP-1 に対する EGF の比(EGF/MCP-1)が腎生存率の独立した予測因子であることを明らかにした。この成績は、腎間質における障害進展因子と組織修復因子のバランスが IgA 腎症の長期予後を規定している可能性を示唆するものと考えられる。

Fibroblast-specific protein 1 (FSP1) は、線維芽細胞の細胞質に発現する特異的細胞マーカーであり、腎間質の線維化領域にみられる線維芽細胞は、間質線維化に中心的役割を担うものと考えられている。近年、Nishitani ら⁹⁾は FSP1 に対する特異抗体を用いて、IgA 腎症患者の腎生検組織における FSP1 の発現と腎機能予後との関連を検討した。それによると、FSP1 陽性細胞は高度な間質の線維化領域に認められるのみならず、epithelial-mesenchymal transition (EMT) が生じている部位の尿細管上皮細胞にも存在すること、FSP1 陽性細胞数は血清 Cr 値と正の相関を、Ccr と負の相

関を示すこと、さらに多変量解析では高倍率視野における20個以上のFSP1陽性細胞の存在が腎生存率に影響を及ぼす独立した危険因子であり、30%以上の間質線維化領域や10%以上の α -SMA陽性領域は腎生存率に影響する危険因子としては抽出されなかったことが明らかにされた。以上より、FSP1陽性細胞はIgA腎症における尿細管間質病変の進展に重要な役割を演じているものと考えられる。

3. 肥満とインスリン抵抗性

表に示したように、高尿酸血症や高中性脂肪血症はIgA腎症の進展に関与することがこれまでに報告されている¹⁰⁾。これらは動脈硬化性疾患の進展因子である内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性と深く関連している。内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性という病態は、高血圧、糖尿病および脂質異常症の発症に関与し、ひいてはメタボリック症候群として心血管病の発症に関わる危険因子であることは言うまでもない。さらに近年、メタボリック症候群は慢性腎臓病(CKD)の発症や進展にも重要な役割を果たしていることが明らかにされてきた。

同様にIgA腎症においても、BMIが25以上の肥満者では非肥満者に比し、腎組織所見上、全節性糸球体硬化、血管および尿細管間質障害の程度が高く、経過中に高血圧の合併や腎不全への進展が認められる頻度が高かったこと¹¹⁾や、初診時の血漿インスリン濃度とインスリン抵抗性指数(homeostasis model assessment of insulin resistance: HOMA-IR)がその後の進展と有意に関連する因子であったこと¹²⁾などが報告され、近年、IgA腎症の進展における代謝性因子の役割が注目されている。

肥満やインスリン抵抗性による糸球体障害の機序について、Chenら¹³⁾は肥満関連腎症患者の腎生検組織の形態計測による解析を行い、肥満者では健常者に比して糸球体容積と足突起の幅が大きく、糸球体上皮細胞(ポドサイト)の密度と数が少なかったこと、またポドサイトの密度と数の減少は、尿蛋白の増加、Ccrの低下、空腹時血糖やHOMA-IRの上昇と関連していたことを明らかにした。この成績は、IgA腎症にメタボリック症候群が合併した場合、次項に述べる糸球体肥大に伴うポドサイトへの機械的伸展がポドサイト傷害を引き起こす可能性を示唆している。

4. 糸球体肥大とポドサイト傷害

従来から、糸球体の肥大が腎障害進展の危険因子であることが動物モデルやある種のヒトの腎疾患で証明されている。小児IgA腎症においても、糸球体毛細血管径の拡大を認める症例では、拡大を認めない症例に比し、10年腎生存率が有意に低いこと、また、糸球体毛細血管径の拡大の程

度は全節性糸球体硬化率や尿蛋白量と有意な正相関を示すことがTothらによって報告されている¹⁴⁾。

近年、IgA腎症の進展におけるポドサイト傷害の役割が注目されている。Lemleyら¹⁵⁾は成人IgA腎症17例を対象に糸球体濾過値、糸球体基底膜の非選択的蛋白透過性指数(非選択的シャント)と各種腎病理所見との相関を検討し、糸球体濾過値は全節性(球状)糸球体硬化と強い負の相関を示すとともに、単位糸球体当たりのポドサイト数と有意な正の相関を示したこと、さらにポドサイト数は全節性硬化および非選択的シャントと有意な負の相関を示したことを報告し、ポドサイト数の減少(podocytopenia)の程度がIgA腎症の機能的および組織学的障害度と密接に関係する可能性を示唆した。またQiuら¹⁶⁾は、発症早期のIgA腎症患者では抗アポトーシス作用を有するBcl-2のポドサイトにおける発現が亢進しているのに対し、進行期にあるIgA腎症患者ではBcl-2のポドサイトにおける発現は低下、Bax/Bcl-2比は増加し、Bax/Bcl-2比の増加は糸球体細胞のアポトーシスや球状糸球体硬化と正の相関を示したことを報告し、ポドサイトにおけるBcl-2発現がIgA腎症の予後に関係する可能性を示唆した。

IgA腎症患者において、いかなる機序でポドサイト傷害が惹起されるのか、その詳細は明らかではないが、IgA腎症患者でアポトーシスに陥ったポドサイトが尿中に観察されることは以前から報告されていた。最近Haraら¹⁷⁾は、IgA腎症17例と紫斑病性腎炎3例から経時的に採取した腎生検組織標本と尿を用いて、腎炎の活動性と進展における尿中ポドサイトの役割を解析し、興味深い成績を報告した。これによると、糸球体の管内および管外増殖、間質の細胞浸潤などの急性病変の程度は、血尿、蛋白尿および尿中ポドサイト数と相関し、糸球体の慢性病変や全節性硬化、間質線維化の程度は、経過中の累積尿中ポドサイト数と相関したことから、尿中へのポドサイトの遷延性の排泄は糸球体のpodocytopeniaを惹起し、IgA腎症の進展に関与するものと推測される。

IgA腎症患者の尿中にみられるポドサイトは、おそらく傷害されたポドサイトが糸球体基底膜から剥離し尿中に脱落したものと考えられるが、詳細な機序はいまだ十分には解明されていない。この点について、Wangら¹⁸⁾はIgA腎症患者血清から分離した凝集IgA1を用いて、これを培養ポドサイトに直接添加した場合と、凝集IgA1で刺激したメサンギウム細胞の培養上清を培養ポドサイトに添加した場合で、培養ポドサイトにアポトーシスが誘導されるかを検討した。上記のいずれの条件においても、対照群に比し培

養ポドサイトのアポトーシスは有意に増強し、同時に *Fas* 遺伝子発現の亢進および *Bcl-2* 遺伝子発現の低下も観察されたことから、IgA 腎症患者血清中の IgA1 が直接的ないし間接的にポドサイトを惹起し、IgA 腎症の進展に寄与している可能性も考えられる。

傷害を受けたポドサイトが糸球体基底膜から剥離し尿中に脱落すると、本来増殖能に乏しい残存ポドサイトは糸球体基底膜全体を被覆できなくなり、その一部がボウマン腔に露呈されることになる。この露出面を被覆すべくボウマン嚢上皮細胞の増殖が起こり、係蹄とボウマン嚢の癒着や分節状硬化が惹起されると考えられる。

以上のように、IgA 腎症におけるポドサイト傷害は、末期腎不全への進展の中心的役割を担っている可能性があり、今後はポドサイト傷害のメカニズムとその制御に関して更なる知見が得られることを期待したい。

IgA 腎症の進展に関連する遺伝的素因

IgA 腎症の進展に関わる遺伝的素因については、これまでに数多くの遺伝子多型と腎予後との関連が検討されてきた。本稿では、これまでに報告の多いアンジオテンシン変換酵素(ACE)I/D 多型を中心に、予後との関連から注目されているその他の遺伝子多型につき概説する。

1. ACE 遺伝子 I/D 多型

ヒト ACE 遺伝子には、その第 16 番目のイントロンに 287 塩基対の DNA フラグメントが存在する挿入アレル(I)と、この DNA フラグメントを欠く欠失アレル(D)が存在し I/D 多型と呼ばれている。ACE 遺伝子の I/D 多型は血清および組織内の ACE レベルと相関する(ACE 活性は DD 遺伝子型で最も高く、II 遺伝子型で最も低く、ID 遺伝子型ではその中間にある)ことや、DD 遺伝子型は心筋梗塞や心肥大と深い関連をもつことが報告されている。

IgA 腎症の進展における ACE 遺伝子 I/D 多型の意義については、1995 年に Yoshida ら¹⁹⁾が、10 年以上の長期経過観察が可能であった IgA 腎症患者 53 例において、腎機能低下群では腎機能安定群に比して DD 遺伝子型の出現頻度が有意に高く、DD 遺伝子型が腎生検時における腎機能障害や高血圧とは独立した IgA 腎症の腎不全への進展の危険因子となりうることを報告して以来、数多くの研究がなされてきた。その後 Pei ら²⁰⁾の検討では、DD 遺伝子型は単独では IgA 腎症の進行の危険因子とはならないが、angiotensinogen(Agt)の M235T 遺伝子多型のうち、Agt 濃度の低値と関連し進行のリスクが低いと考えられる MM 遺

伝子型をもつ患者においては重要な危険因子となることが示された。しかし、その後に行われた、prospective double-blind randomized placebo-controlled trial である REIN Study のサブ解析、わが国の厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班 IgA 腎症分科会による全国アンケート調査の解析²¹⁾、さらには D アレル頻度の高いイタリア人 IgA 腎症患者 247 例を対象とした Schena らによる(メタ解析を含む)解析²²⁾では、ACE 遺伝子 I/D 多型と本症の発症・進展との間に関連性は見出されなかった。

このような矛盾する結果を生む主要な原因として、検討症例数の不足とそのための統計学的パワーの不十分なことあげられるが、一方で、IgA 腎症の進行に関わる因子の多様性も影響している可能性がある。IgA 腎症の進行には、RA 系の活性化だけではなく免疫学的活動性も深く関与しており、末期腎不全に至る進行速度も症例により大幅に異なっている。Yoshida らの検討では、対象症例のなかに IgA 腎症の発症・発見時から 10 年以上の経過で緩徐に進行してきた症例が多く含まれていることから、DD 遺伝子型はいわゆる slowly progressive な経過をとる IgA 腎症の危険因子である可能性も考えられる。実際に、最近報告された 2 つのメタ解析^{23,24)}では、DD 遺伝子型は IgA 腎症の進行と関連することが示されており、今後は多数例でのより長期にわたる前向き研究の成果が期待される。

2. MCP-1 および CC-ケモカイン受容体 5 の遺伝子多型

前述のように、IgA 腎症の進展には糸球体および間質への単球/マクロファージ浸潤を誘導する MCP-1 の果たす役割が重要であることから、MCP-1 や CC-ケモカイン受容体の遺伝子多型が注目され、これまでに腎予後との関連が検討されてきた。Mori ら²⁵⁾は、277 例の日本人 IgA 腎症患者を対象に、MCP-1 遺伝子 A-2518G 多型と腎生存率(透析導入または血清 Cr 値の倍化)との関連を検討した。その結果、AA 遺伝子型をもつ患者では AG 遺伝子型や GG 遺伝子型をもつ患者に比し透析導入率が有意に高く、腎生存率も有意に低かったことが明らかにされた。しかし一方で、レニン-アンジオテンシン系阻害薬や副腎皮質ステロイド薬による治療を受けた患者では、AA 遺伝子型の患者の腎生存率は改善され、3 つの遺伝子型の間に腎生存率の有意な差はみられなくなった。これらの成績は、MCP-1 遺伝子 A-2518G 多型の AA 遺伝子型をもつ IgA 腎症患者は末期腎不全への進展リスクが高い反面、治療効果の期待できるサブグループである可能性を示唆しており興味深い。

一方, CC-ケモカイン受容体 5(CC-chemokine 5:CCR5) は単球/マクロファージやリンパ球に発現し, RANTES, macrophage inflammatory protein-1 alpha(MIP-1 α) と MIP-1 beta(MIP-1 β) と結合することで, 白血球の trafficking を調節するケモカイン受容体として知られている。CCR5 遺伝子にはオープンリーディングフレームに 32 塩基対の DNA フラグメントを欠く欠失アレル(d32 allele)が存在し, そのホモおよびヘテロ接合体では受容体の不活性化や機能不全が生じやすいことが報告されている。最近, IgA 腎症患者 318 例を対象とした Berthoux ら²⁶⁾による検討から, d32 allele をもつ患者はこれをもたない nl/nl 遺伝子型の患者に比して透析移行率が有意に高く, 生存率も低いことが明らかにされた。

上記の 2 つの報告は興味深いものではあるが, 過去にこれと相反する成績も報告されており, ACE I/D 遺伝子多型の場合と同様に, 明確な結論は, より多くの症例を対象とした前向き研究の成果を待ちたい。

3. その他の遺伝子多型

これまで, 1) IgG をリガンドとし免疫応答の調節や免疫複合体のクリアランスに重要な役割を果たしている Fc gamma 受容体(Fc γ R)の遺伝子多型²⁷⁾, 2) fibronectin と IgA 分子の結合を抑制し, そのノックアウトマウスで IgA の糸球体沈着が証明されている uteroglobin の遺伝子多型²⁸⁾, 3) IgA 腎症の疾患感受性遺伝子として注目されているセレクチンの遺伝子多型²⁹⁾, 4) 抗炎症作用と線維化促進作用を併せ持つ TGF- β 1 の遺伝子多型³⁰⁾などが, IgA 腎症の進展との関わりにおいて検討されており, 多くの研究で腎予後との関連を示唆する成績が得られている。これらの遺伝子多型についても, 今後更なる検討が加えられることを期待したい。

おわりに

IgA 腎症の進展機序につき, 最近の知見を交えて概説した。以上述べてきたように, IgA 腎症の進展機序はきわめて多様であり, 実際の進行例の病態にはこれらの機序が複雑に絡み合っていることが想定される。したがって, 進行性 IgA 腎症患者の治療にあたっては, 常に広い視野からその症例の進展機序を解析し, 病態に即した治療法の選択が重要と思われる。

文献

1. Moura IC, Arcos-Fajardo M, Gdoura A, Leroy V, Sadaka C,

- Mahlaoui N, Lepelletier Y, Vrtovsni F, Haddad E, Benhamou M, Monteiro RC. Engagement of transferrin receptor by polymeric IgA1: evidence for a positive feedback loop involving increased receptor expression and mesangial cell proliferation in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2667-2676.
2. Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N, Oortwijn BD, Schlagwein N, van Gijlswijk-Janssen DJ, Stahl GL, Matsushita M, Fujita T, van Kooten C, Daha MR. Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1724-1734.
3. Utsunomiya Y, Kawamura T, Abe A, Imai H, Hirano K, Maruyama N, Hosoya T, Sakai O. Significance of mesangial expression of alpha-smooth muscle actin in the progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 902-910.
4. Kanamaru Y, Arcos-Fajardo M, Moura IC, Tsuge T, Cohen H, Essig M, Vrtovsni F, Loirat C, Peuchmaur M, Beaudoin L, Launay P, Lehuen A, Blank U, Monteiro RC. Fc alpha receptor I activation induces leukocyte recruitment and promotes aggravation of glomerulonephritis through the FcR gamma adaptor. *Eur J Immunol* 2007; 37: 1116-1128.
5. Alexopoulos E. Treatment of primary IgA nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65: 341-355.
6. Ikee R, Kobayashi S, Saigusa T, Namikoshi T, Yamada M, Hemmi N, Imakiire T, Kikuchi Y, Suzuki S, Miura S. Impact of hypertension and hypertension-related vascular lesions in IgA nephropathy. *Hypertens Res* 2006; 29: 15-22.
7. Myllymäki JM, Honkanen TT, Syrjänen JT, Helin HJ, Rantala IS, Pasternack AI, Mustonen JT. Severity of tubulointerstitial inflammation and prognosis in immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int* 2007; 71: 343-348.
8. Torres DD, Rossini M, Manno C, Mattace-Raso F, D'Altri C, Ranieri E, Pontrelli P, Grandaliano G, Gesualdo L, Schena FP. The ratio of epidermal growth factor to monocyte chemotactic peptide-1 in the urine predicts renal prognosis in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73: 327-333.
9. Nishitani Y, Iwano M, Yamaguchi Y, Harada K, Nakatani K, Akai Y, Nishino T, Shiiki H, Kanauchi M, Saito Y, Neilson EG. Fibroblast-specific protein 1 is a specific prognostic marker for renal survival in patients with IgAN. *Kidney Int* 2005; 68: 1078-1085.
10. Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 34-42.
11. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Alamartine E, Berthezène F, Berthoux F. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 720-727.
12. Kaartinen K, Syrjänen J, Pörsti I, Harmoinen A, Pasternack A, Huhtala H, Niemelä O, Mustonen J. Insulin resistance and the

- progression of IgA glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 778-783.
13. Chen HM, Liu ZH, Zeng CH, Li SJ, Wang QW, Li LS. Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48 : 772-779.
 14. Toth T, Takebayashi S. Glomerular hypertrophy as a prognostic marker in childhood IgA nephropathy. *Nephron* 1998 ; 80 : 285-291.
 15. Lemley KV, Lafayette RA, Safai M, Derby G, Blouch K, Squarer A, Myers BD. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 1475-1485.
 16. Qiu LQ, et al. Progressive glomerular injury and clinical indices of poor renal prognosis in human IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 79-90.
 17. Hara M, Yanagihara T, Kihara I. Cumulative excretion of urinary podocytes reflects disease progression in IgA nephropathy and Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 231-238.
 18. Wang C, Peng H, Tang H, Liu X, Chen Z, Lou T, Yu X. Serum IgA1 from IgA nephropathy patients induces apoptosis in podocytes through direct and indirect pathways. *Clin Invest Med* 2007 ; 30 : E240-249.
 19. Yoshida H, Mitarai T, Kawamura T, Kitajima T, Miyazaki Y, Nagasawa R, Kawaguchi Y, Kubo H, Ichikawa I, Sakai O. Role of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest* 1995 ; 96 : 2162-2169.
 20. Pei Y, Scholey J, Thai K, Suzuki M, Cattran D. Association of angiotensinogen gene T235 variant with progression of immunoglobulin A nephropathy in Caucasian patients. *J Clin Invest* 1997 ; 100 : 814-820.
 21. Suzuki S, Suzuki Y, Kobayashi Y, Harada T, Kawamura T, Yoshida H, Tomino Y. Insertion/deletion polymorphism in ACE gene is not associated with renal progression in Japanese patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 896-903.
 22. Schena FP, D'Altri C, Cerullo G, Manno C, Gesualdo L. ACE gene polymorphism and IgA nephropathy : an ethnically homogeneous study and a meta-analysis. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 732-740.
 23. Wiwanitkit V. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is correlated to the progression of disease in patients with IgA nephropathy : a meta-analysis. *Ren Fail* 2006 ; 28 : 697-699.
 24. Yong D, Qing WQ, Hua L, Kan JJ, Xi CJ, Jin QQ, Chao SH. Association of angiotensin I -converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and IgA nephropathy : a meta-analysis. *Am J Nephrol* 2006 ; 26 : 511-518.
 25. 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* 2005 ; 9 : 297-303.
 26. Berthoux FC, Berthoux P, Mariat C, Thibaudin L, Afiani A, Linossier MT. CC-chemokine receptor five gene polymorphism in primary IgA nephropathy : the 32 bp deletion allele is associated with late progression to end-stage renal failure with dialysis. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 565-572.
 27. Tanaka Y, Suzuki Y, Tsuge T, Kanamaru Y, Horikoshi S, Monteiro RC, Tomino Y. Fc gamma RIIa-131R allele and Fc gamma RIIIa-176 V/V genotype are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 2439-2445.
 28. Narita I, Saito N, Goto S, Jin S, Omori K, Sakatsume M, Gejyo F. Role of uteroglobin G38A polymorphism in the progression of IgA nephropathy in Japanese patients. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 1853-1858.
 29. Watanabe Y, Inoue T, Okada H, Kotaki S, Kanno Y, Kikuta T, Suzuki H. Impact of selectin gene polymorphisms on rapid progression to end-stage renal disease in patients with IgA nephropathy. *Intern Med* 2006 ; 45 : 947-951.
 30. Lim CS, Kim YS, Chae DW, Ahn C, Han JS, Kim S, Lee JS, Kim IS. Association of C-509T and T869C polymorphisms of transforming growth factor-beta1 gene with susceptibility to and progression of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 2005 ; 63 : 61-67.