

特集：腎臓学この一年の進歩

# 腎 炎

Topics in nephritis : Update 2012

岩野正之

Masayuki IWANO

## はじめに

昨年のノーベル医学・生理学賞には、自然免疫と樹状細胞という免疫学のテーマが選ばれた。近年、腎臓病研究においても免疫学の新規概念が導入され、多くの基礎研究が行われている。一昨年から昨年にかけて、Toll-like receptor (TLR)、樹状細胞(DC)、M2 マクロファージ、IL-17 産生ヘルパー T 細胞(Th17)細胞、microRNA および inflammasome などの新規概念と腎臓病学の関連をまとめた優れた総説が多数発表されている<sup>1-6)</sup>。臨床研究では、Oxford 分類に基づく IgA 腎症の腎組織病変に関する validation study が世界中で行われている。一方、本邦からは、腎臓病の実態を知るうえで貴重な財産になるであろう J-RBR の初報が報告された<sup>7)</sup>。また、厚生労働省・進行性腎障害に関する調査研究班から、ネフローゼ症候群診療指針、IgA 腎症診療指針第 3 版および急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版も発表された。

本稿では、「ネフローゼ症候群」と内容が重複しないように、IgA 腎症、ループス腎炎、および半月体形成性糸球体腎炎を中心に、発症機序に関する基礎的検討や治療を中心とした臨床的検討について、昨年に報告された論文を中心に紹介したい。

## 基礎的検討

### 1. Th17 細胞, M2 マクロファージおよび樹状細胞

実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の発症には IL-23 が必須であり、EAE を発症したマウス由来の T 細胞は IL-17 を大量に分泌することが報告されて以来、関節リウマチや潰瘍性大腸炎などの自己免疫疾患の発症・進展に Th1

細胞とは異なる Th17 細胞の関与が明らかにされてきた。さらに、IL-23 が Th17 細胞の生存および増幅に必須であることや、核受容体 ROR $\gamma$ t が IL-23 受容体を誘導することも示された。

IL-17 ノックアウト(ノックアウト)マウスおよび IL-23 ノックアウトマウスでは、nephrotoxic serum(NTS)投与による半月体形成性糸球体腎炎(NTS 惹起腎炎)モデルにおける腎病変が軽度であることから、Th17 細胞は半月体形成性糸球体腎炎の進展に関与すると考えられていた<sup>8)</sup>。さらに、ROR $\gamma$ t ノックアウトマウスでも半月体形成が抑制されることが確認されている<sup>9)</sup>。一方、制御性 T 細胞(Treg)をジフテリアトキシンで特異的に消去するモデルでは、Th17 細胞ではなくインターフェロングamma(IFN- $\gamma$ )を産生する Th1 細胞が半月体形成性腎炎を促進する中心的な役割を果たすことが示唆された<sup>10)</sup>。さらに最近になり、IL-17 ノックアウトマウスでは、NTS 投与 6 日後における腎炎の進展は抑制されるが、21 日後には腎障害が悪化することが報告された<sup>11)</sup>。EAE モデルでは、Th17 細胞が IL-17 産生を中止し IFN- $\gamma$  を産生する能力を獲得することから、Th17 細胞の可塑性が示されている<sup>12)</sup>。腎炎の進展機序においても同様に、Th17 細胞の可塑性も考慮すべきであろう。ヒト糸球体腎炎に関しては、Th17 細胞のループス腎炎進展への関与を示唆する論文がわずかに散見される程度であり、今後の検討結果を待ちたい。TGF- $\beta$  と IL-6 は Th17 細胞の初期分化に必須であるが、どちらの因子も 20 年以上前から腎炎の進展と深く関与することが報告されている。Th17 細胞という概念を導入することで、腎炎進展機構の新しい側面が見えてくるかもしれない。

樹状細胞(DC)や M2 マクロファージは腎炎の進展を抑制する働きがあると考えられていた。しかし最近の研究では、Th17 細胞と同様に、マクロファージや DC も腎炎の進行ステージにより性質を変える可塑性を有することが示唆されている。DC は、Th1 細胞における IL-10 の産生誘導

を介し腎炎抑制効果があると考えられていた。しかし、NTS 惹起腎炎初期相においては腎炎抑制的に働くものの、後期相では腎炎を進行させることが示唆されている<sup>13)</sup>。虚血再灌流障害(IRI)モデルの初期相における浸潤細胞はM1マクロファージが主体であるが、腎炎回復期にはM2マクロファージが主体となる。さらに、蛍光標識によりM1マクロファージが回復期にはM2に転換することも示唆された<sup>14)</sup>。M2マクロファージはTGF- $\beta$ を産生することから、腎線維化と関連する可能性もある。IgA腎症の腎生検組織を用いた検討では、M2マクロファージがconnective tissue growth factor(CTGF)を産生し、メサンギウム基質の増加と関連があることが示唆されている<sup>15)</sup>。

## 2. MicroRNA

近年、22塩基前後の1本鎖RNA(microRNA)が標的配列を3'UTRに持つmRNAの翻訳を阻害し蛋白質合成を抑制することが知られ、細胞増殖、分化、アポトーシス、および発癌などの主要な生命現象に対する関与が注目されている。最近、間質線維化の進展に関与する2種類のmicroRNA(miR-21とmiR-29)が同定された<sup>16,17)</sup>。miR-21はTGF- $\beta$ /Smad3シグナルで発現が誘導され線維化の進展に関与し、一方、miR-29はTGF- $\beta$ /Smad3シグナルで発現が抑制され、線維化の抑制に関与するmicroRNAであることが示唆されている。さらに、メサンギウム細胞におけるTGF- $\beta$ の産生誘導に関与するmir-192やmir-200b/c、間質における慢性炎症に関与するmir-146aなども報告されている<sup>18,19)</sup>。将来的には、特異的なmicroRNAを標的とする合成オリゴヌクレオチド(antagomirs)などが、腎炎の新規治療戦略として考えられるかもしれない。

## 3. ヘパリン結合性EGF様増殖因子(HB-EGF)

NTS惹起腎炎モデルおよびヒト半月体形成性腎炎では、ポドサイトでのHB-EGFの発現が認められ、NTS惹起腎炎ではEGF受容体のリン酸化も誘導されることが報告された<sup>20)</sup>。また、分泌型HB-EGFは培養糸球体からのポドサイトの遊出を促進した。さらに、ポドサイト特異的Egfr $\gamma$ マウスでは、腎病変の進展が抑制された。さらに、EGFR阻害薬(エルロチニブ塩酸塩)を腎炎惹起4日後から投与することで腎病変の改善を認めることから、ヒト急速進行性腎炎症候群の新規治療法につながる可能性もある。

## 4. IgA腎症のゲノムワイド関連解析

IgA腎症の発症機序については、ゲノムワイド関連解析の結果が報告された<sup>21)</sup>。漢民族系中国人集団の症例1,194例、対照902例において関連を検出し、さらに、症例1,950例、対照1,920例で構成される中国系コホートおよびヨー

ロッパ系コホートで関連の再現性が確認された。その結果、主要組織適合性複合体領域に3種類の座位、そして1q32染色体領域にCFHR1およびCFHR3の両方を含む欠失、22q12領域に1つの座位の計5カ所がIgA腎症の感受性座位として同定された。complement factor H(CFH)は、C3およびC5転換酵素の作用を抑制することで補体活性化を減弱する作用があり、CFHの機能喪失型遺伝子変異が膜性増殖性糸球体腎炎(type 2)を誘導するなど、腎炎の発症にも機能的な関連があると思われ興味深い。

## 臨床的検討

### 1. IgA腎症、ループス腎炎およびANCA関連血管炎の治療

昨年は、IgA腎症、ループス腎炎、および半月体形成性腎炎の治療については注目すべき報告が少なかった。IgA腎症の治療に関しては、1g以上の蛋白尿を呈するIgA腎症患者を対象に、アザチオプリンとステロイドの併用療法とステロイド単独療法の有効性を比較した多施設ランダム化比較試験(RCT)の結果が報告されたが、アザチオプリン追加による腎保護効果は認められなかった<sup>22)</sup>。IgA腎症に対する治療アプローチがJASNの総説で紹介されたが、扁桃摘出術とステロイドパルス併用療法(TSP治療)についてはRCTの必要性が述べられたのみであった<sup>23)</sup>。昨年の日本腎臓学会シンポジウムで、厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班・IgA腎症分科会が主体となって行ったRCT「IgA腎症に対する扁桃摘出術とステロイドパルス療法の有効性に関する多施設共同研究」の中間報告が行われたが、TSP治療群がパルス単独治療群に比し有意に寛解率が高いことが報告された。本邦発のエビデンスとして国際誌への発表が待たれる。また、TSP治療はIgA腎症発症後36カ月以内に実施された場合は85カ月以後に実施された場合に比し、有意に完全寛解率(尿蛋白陰性+尿潜血陰性)が高い(87.3% vs 42.3%)ことが示された<sup>24)</sup>。したがって、IgA腎症の罹病期間および重症度分類を加味したTSP治療のガイドライン作成が必要である。

ループス腎炎の治療については、タクロリムスとステロイド併用療法とシクロホスファミド・パルスとステロイド併用療法のRCTの結果が報告された<sup>25)</sup>。有意差はなかったが、寛解率はタクロリムス併用群のほうが高い傾向があり、治療開始後1カ月における尿蛋白はタクロリムス併用群で有意に低下していた。また、全身性エリスマトーデスの新しい治療薬であるB lymphocyte stimulator(BLyS)に対

するモノクローナル抗体(Belimumab)の第3相試験の結果が報告され、有効性と安全性が確認された。本試験ではループス腎炎合併患者が約20%と少なかったのは残念であるが、ループス腎炎の新たな治療薬として期待される<sup>26)</sup>。

ANCA 関連血管炎については、寛解維持におけるミコフェノール酸モフェチル(MMF)とアザチオプリンの有効性についての RCT が実施された<sup>27)</sup>。一次エンドポイントである血管炎の再発は MMF 群で有意に高く、eGFR と蛋白尿においても MMF の有効性は示されなかった。また、ANCA 関連血管炎の寛解導入における TNF $\alpha$  のモノクローナル抗体であるアダリムマブの有効性についての第2相試験も実施され、有意な副作用の増加もなく、寛解導入や腎機能の改善が認められることが示された<sup>28)</sup>。

糖尿病性腎症については、抗酸化薬である Bardoxolone methyl や抗線維化薬であるピルフェニドンに腎機能改善効果があることが示された<sup>29,30)</sup>。今後の臨床応用、他の腎疾患治療への効果などの検討が待たれる。

## 2. バイオマーカー

腎炎の新たなバイオマーカーとして、われわれは尿中分泌型 FSP1 の測定系を開発し、半月体病変判定における尿中分泌型 FSP1 値の臨床的意義について報告した<sup>31)</sup>。腎生検が実施された147例を対象とし、尿中分泌型 FSP1 値を測定した。FSP1 高値を示した10症例では、治療後も FSP1 値を測定した。また、パラフィン切片を用いて酵素抗体法を実施し、1糸球体断面当たりの FSP1 陽性細胞数をカウントした。細胞性あるいは線維細胞性半月体の出現率が全糸球体の20%以上を“疾患あり”、ROC 曲線から求めた FSP1 > 1.75  $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$  を“検査陽性”とした場合、尿中 FSP1 値は、感度 91.7%、特異度 90.2%、陽性適中率 64.7%、陰性適中率 98.2%であった。尿中 FSP1 値は治療後に測定感度以下に低下した。FSP1 陽性細胞は半月体内に多数出現し、糸球体内 FSP1 陽性細胞数は尿中 FSP1 値と高い正相関を示した( $r=0.71$ ,  $p<0.0001$ )。尿中分泌型 FSP1 値は感度および陰性適中率が高く、半月体病変のスクリーニング検査として有用と考えられる。また、半月体から分泌された FSP1 が尿中に検出されることが示唆された。

## おわりに

昨年に発表された論文のなかから、腎炎の基礎研究および臨床研究に関して、筆者なりに重要と思われる報告を選んで紹介した。権威ある国際誌を中心にスクリーニングしたので、実際に意味のある報告が抜けてしまった可能性も

あるが、ご容赦いただきたい。昨年は、本邦発の基礎研究が少し減少傾向にあるように思ったのは、筆者の杞憂であろうか。本年は、日本腎臓学会員を中心に世界へ向けて多数の情報が発信されることを願っている。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. Gluba A, Banach M, Hannam S, Mikhailidis DP, Sakowicz A, Rysz J. The role of Toll-like receptors in renal diseases. *Nat Rev Nephrol* 2010 ; 6 : 224-235.
2. Teteris SA, Engel DR, Kurts C. Homeostatic and pathogenic role of renal dendritic cells. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 139-145.
3. Wang Y, Harris DC. Macrophages in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 21-27.
4. Turner JE, Paust HJ, Steinmetz OM, Panzer U. The Th17 immune response in renal inflammation. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 1070-1075.
5. Lorenzen JM, Haller H, Thum T. MicroRNAs as mediators and therapeutic targets in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011 ; 7 : 286-294.
6. Anders HJ, Muruve DA. The inflammasomes in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1007-1018.
7. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Nagata M, Kawamura T, Honda M, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Taguchi T, Makino H ; Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis and Working Group for Renal Biopsy Database, Japanese Society of Nephrology. Japan Renal Biopsy Registry : the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 493-503.
8. Paust HJ, Turner JE, Steinmetz OM, Peters A, Heymann F, Hölscher C, Wolf G, Kurts C, Mittrücker HW, Stahl RA, Panzer U. The IL-23/Th17 axis contributes to renal injury in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 969-979.
9. Steinmetz OM, Summers SA, Gan PY, Semple T, Holdsworth SR, Kitching AR. The Th17-defining transcription factor ROR $\gamma$ t promotes glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 472-483.
10. Paust HJ, Ostmann A, Erhardt A, Turner JE, Velden J, Mittrücker HW, Sparwasser T, Panzer U, Tiegs G. Regulatory T cells control the Th1 immune response in murine crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 154-164.
11. Odobasic D, Gan PY, Summers SA, Semple TJ, Muljadi RC, Iwakura Y, Kitching AR, Holdsworth SR. Interleukin-17A promotes early but attenuates established disease in crescentic glomerulonephritis in mice. *Am J Pathol* 2011 ; 179 : 1188-

- 1198.
12. Hirota K, Duarte JH, Veldhoen M, Hornsby E, Li Y, Cua DJ, Ahlfors H, Wilhelm C, Tolaini M, Menzel U, Garefalaki A, Potocnik AJ, Stockinger B. Fate mapping of IL-17-producing T cells in inflammatory responses. *Nat Immunol* 2011 ; 12 : 255-263.
  13. Hochheiser K, Engel DR, Hammerich L, Heymann F, Knolle PA, Panzer U, Kurts C. Kidney dendritic cells become pathogenic during crescentic glomerulonephritis with proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 306-316.
  14. Lee S, Huen S, Nishio H, Nishio S, Lee HK, Choi BS, Ruhrberg C, Cantley LG. Distinct macrophage phenotypes contribute to kidney injury and repair. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 317-326.
  15. Ikezumi Y, Suzuki T, Karasawa T, Hasegawa H, Yamada T, Imai N, Narita I, Kawachi H, Polkinghorne KR, Nikolic-Patterson DJ, Uchiyama M. Identification of alternatively activated macrophages in new-onset paediatric and adult immunoglobulin A nephropathy : potential role in mesangial matrix expansion. *Histopathology* 2011 ; 58 : 198-210.
  16. Zhong X, Chung AC, Chen HY, Meng XM, Lan HY. Smad3-mediated upregulation of miR-21 promotes renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1668-1681.
  17. Qin W, Chung AC, Huang XR, Meng XM, Hui DS, Yu CM, Sung JJ, Lan HY. TGF- $\beta$  /Smad3 signaling promotes renal fibrosis by inhibiting miR-29. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1462-1474.
  18. Kato M, Arce L, Wang M, Putta S, Lanting L, Natarajan R. A microRNA circuit mediates transforming growth factor- $\beta$ 1 autoregulation in renal glomerular mesangial cells. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 358-368.
  19. Ichii O, Otsuka S, Sasaki N, Namiki Y, Hashimoto Y, Kon Y. Altered expression of microRNA miR-146a correlates with the development of chronic renal inflammation. *Kidney Int* 2011 [Epub ahead of print]
  20. Bollée G, Flamant M, Schordan S, Fligny C, Rumpel E, Milon M, Schordan E, Sabaa N, Vandermeersch S, Galaup A, Rodenas A, Casal I, Sunnarborg SW, Salant DJ, Kopp JB, Threadgill DW, Quaggin SE, Dussaule JC, Germain S, Mesnard L, Endlich K, Boucheix C, Belenfant X, Callard P, Endlich N, Tharaux PL. Epidermal growth factor receptor promotes glomerular injury and renal failure in rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Nat Med* 2011 ; 17 : 1242-1250.
  21. 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* 2011 ; 43 : 321-327.
  22. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, Scaini P, Del Vecchio L, Fogazzi G, Vogt B, De Cristofaro V, Allegri L, Cirami L, Procaccini AD, Locatelli F. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1783-1790.
  23. Floege J, Eitner F. Current therapy for IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1785-1794.
  24. Ieiri N, Hotta O, Sato T, Taguma Y. Significance of the duration of nephropathy for achieving clinical remission in patients with IgA nephropathy treated by tonsillectomy and steroid pulse therapy. *Clin Exp Nephrol* 2011[Epub ahead of print]
  25. Chen W, Tang X, Liu Q, Chen W, Fu P, Liu F, Liao Y, Yang Z, Zhang J, Chen J, Lou T, Fu J, Kong Y, Liu Z, Fan A, Rao S, Li Z, Yu X. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis : A multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 57 : 235-244.
  26. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK, Thomas M, Kim HY, León MG, Tanasescu C, Nasonov E, Lan JL, Pineda L, Zhong ZJ, Freimuth W, Petri MA ; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus : a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011 ; 377(9767) : 721-731.
  27. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, Hauser T, Neumann I, Tesar V, Wissing KM, Pagnoux C, Schmitt W, Jayne DR ; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis : a randomized controlled trial. *JAMA* 2010 ; 304 : 2381-2388.
  28. Laurino S, Chaudhry A, Booth A, Conte G, Jayne D. Prospective study of TNFalpha blockade with adalimumab in ANCA-associated systemic vasculitis with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 3307-3314.
  29. Pergola PE, Raskin P, Toto RD, Meyer CJ, Huff JW, Grossman EB, Krauth M, Ruiz S, Audhya P, Christ-Schmidt H, Wittes J, Warnock DG ; BEAM Study Investigators. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 327-336.
  30. Sharma K, Ix JH, Mathew AV, Cho M, Pflueger A, Dunn SR, Francos B, Sharma S, Falkner B, McGowan TA, Donohue M, Ramachandrarao S, Xu R, Fervenza FC, Kopp JB. Pirfenidone for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1144-1151.
  31. Iwano M, Yamaguchi Y, Iwamoto T, Nakatani K, Matsui M, Kubo A, Akai Y, Mori T, Saito Y. Urinary FSP1 is a novel biomarker for the diagnosis of crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2011[Epub ahead of print]