

2. 学会発表

1) IgA 腎症の自然経過における point of no return. 吉村光弘、中屋来哉、伊勢拓之、木田 寛. 第 45 回日本腎臓学会学術総会, 大阪, 5, 25, 2002

2) IgA 腎症の自然経過における point of no return. 吉村光弘、原章則、伊勢拓之、木田 寛、和田隆志、横山仁、佐々木久雄、山田研一. 第 26 回 IgA 腎症研究会, 東京, 25, 1, 2003

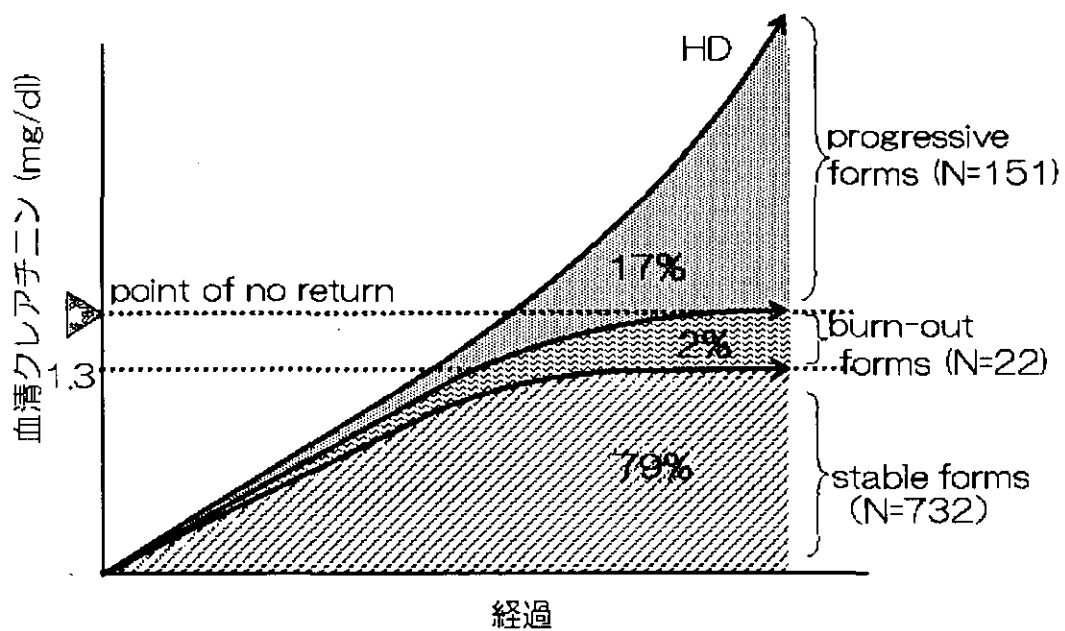


図1. 血清クレアチニンの動きの3型

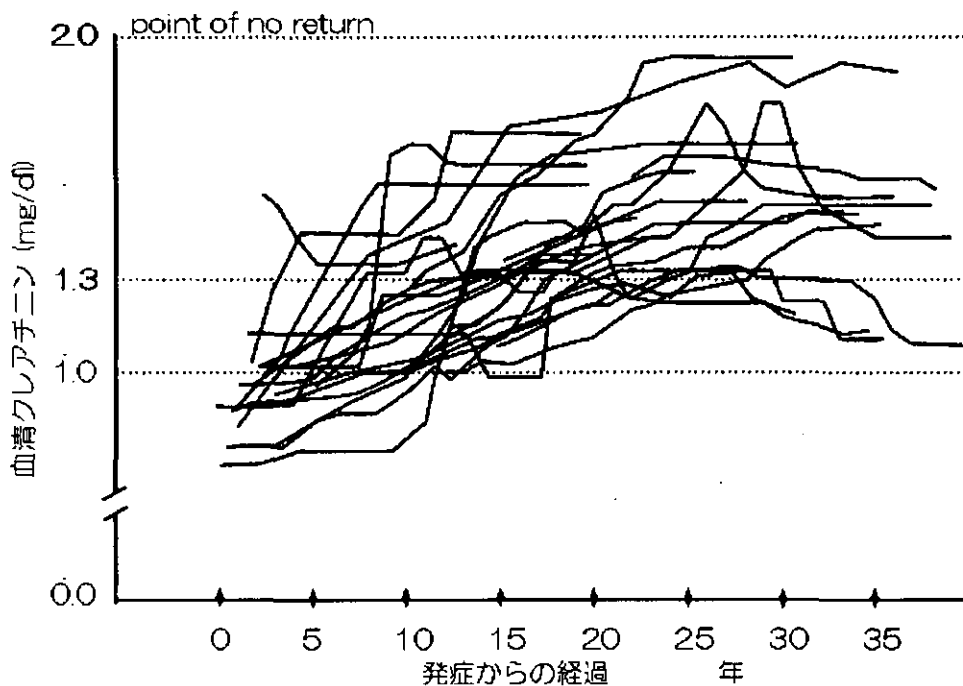


図2. burn-out forms (N=22)の血清クレアチニンの推移

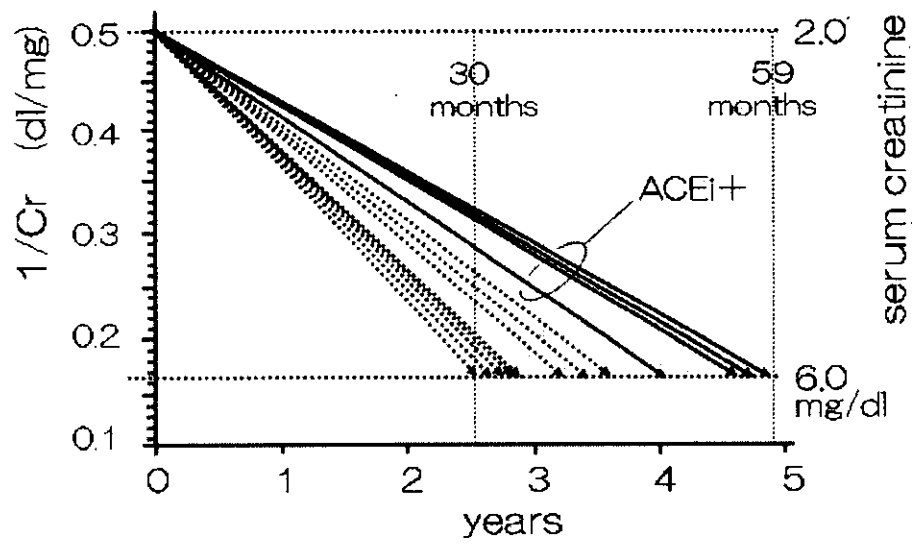


図 3. burn-out type progressorの血清クレアチニンの逆数

難病特別研究班
分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
難病特別研究班分担研究報告書

「MPO-ANCA 関連半月体形成性腎炎自然発症モデル SCG/Kj マウスの
遺伝的解析（第2報）」

分担研究者 広瀬 幸子

研究協力者 濱野慶朋、鈴木和男*

順天堂大学医学部第二病理、*国立感染研生体防御物質室室長

研究要旨

半月体形成性腎炎を自然発症するSCG/Kjマウスにおいては、顆粒球のプライミングとその表面におけるMPO・MPO-ANCAによる免疫複合体が腎炎発症に関わることが示唆された。このモデルはヒト腎炎との類似性が高く、ヒト腎炎の発症機構の解明に寄与すると考えられる。

A. 研究目的

急性進行性腎炎の主たる原因疾患である半月体形成性腎炎(CGN)の発症機構には、MPO-ANCA が関連しているとされるが、未だ不明な点が多い。本研究は、MPO-ANCA の産生と CGN を自然発症する SCG/Kj マウスの疾患感受性遺伝子を遺伝学的手法により解析・同定し、ヒトの CGN 発症機構の解明と将来の治療への応用を目的とする。

B. 研究方法

雄 SCG/Kj マウスと雌 B6 マウスから(B6 x SCG/Kj)F1 マウス及び F2 intercross マウスを作製し、腎炎関連形質(タンパク尿・血尿・血液尿素窒素)及び免疫学的形質(末梢血白血球表面マーカー等)を解析した。

C. 結果

- (1) 3種の腎炎関連形質を併せ持つ F2 の個体は、組織学的に典型的な半月体形成性腎炎を発症した。
- (2) 腎炎の遺伝様式は、不完全優性であった。
- (3) F2 マウスにおける腎機能異常(血中尿素窒素)は、次に上げる末梢血白血球形質と相関した：Gr-1 陽性 CD14 陽性細胞数・比率($r=0.615$, $p<0.0001$)、Gr-1 陽性 FcγRII/III 陰性細胞数・比率($r=0.590$, $p<0.0001$)、F4/80 陽性 FcγRII/III 陰性細胞数・比率($r=0.633$, $p<0.0001$)、Gr-1 陽性 CD11b 陰性細胞数・比率($r=0.476$, $p<0.0003$)。
- (4) F2マウスにおける末梢血中のGr-1 陽性FcγRII/III陰性細胞は細胞表面上に高率にIgGが証明され(両者の相関： $r=0.651$, $p<0.0001$)、しかもそれらを多く持つ個体では、タ

ンパク尿が多く認められた ($r=0.440$, $p<0.0001$)。

D. 考察と結論

ヒトの pauci-immune 型半月体形成性腎炎や血管炎では、何らかの遺伝的背景のもとに、myeloperoxidase (MPO) のインテグリン等を介する顆粒球表面への結合と MPO-ANCA の異常産生とがおこり、顆粒球上で MPO と MPO-ANCA により免疫複合体が形成され、このとき FcγR を介してシグナルを入れ、顆粒球を異常に活性化することが病態と関連すると考えられている。SCG/Kj マウスにおいては、顆粒球マーカーである Gr-1 陽性細胞上の CD11b 及び FcγR レベルが低下すると同時に IgG の結合が認められた。SCG/Kj マウスでのこれらの知見は顆粒球のプライミングと免疫複合体の形成という点でヒトの病態と類似性が高いことが示唆され、ヒトの半月体形成性腎炎・血管炎の発症機構を解析する上で極めて興味深いモデルマウスといえる。現在、F2 intercross を用いた各形質の支配遺伝子のマッピングが進行中である。

E. 健康危険情報

なし。

F. 知的所有権の出現登録状況

なし。

G. 研究発表

学会発表：2003年日本免疫学会・
学術集会 Proceedings of the Japanese
Society for Immunology 33, p.290.

研究成果の刊行に関する一覧表 (平成15年度)

氏名	論文名	雑誌
宮崎 正信	Antisense oligonucleotides against collagen-binding stress protein HSP47 suppress peritoneal fibrosis in rats	: Kidney International, 64, 2003, 887-896
宮崎 正信	Renal Outcome of Immunoglobulin A Nephropathy with Mild Proteinuria	: Acta Med Nagasaki, 48, 2003
宮崎 正信	Detection of nuclear Factor- κ B in IgA Nephropathy Using Southwestern Histochemistry	: Am J Kidney Dis, 42(1), 2003
宮崎 正信	Regulation of Renal Extracellular Matrix Metabolism	: Contrib Nephrol, 139, 2003, 141-155
宮崎 正信	Acetazolamide assisted Tc-99m MAG3 renography to assess renal blood flow reserve	: Ann Nucl Med, 17(2), 2003
宮崎 正信	Enhanced Expression of Heat Shock 47 in Rat Model of Peritoneal Fibrosis	: Perit Dial Int, 23(1), 2003
宮崎 正信	Evaluation of Tc-99m MAG3 Dynamic Renal Scintigraphy with an Aneurysmal Type Renal Arteriovenous Fistula	: Clin Nucl Med, 28, 2003, 429-431
宮崎 正信	Primary Sclerosing Cholangitis Associated with Lupus Nephritis	: Dig Dis Sci, 48(5), 2003, 911-914
堀越 哲	Relationship Between Levels of Urinary TypeIV Collagen and Renal Injuries in Patients With IgA Nephropathy	: J Clin Lab Anal, 18, 2004, 14-18
柏原 英彦	Prediction of chronic renal allograft dysfunction from evaluation of TGF β 1 and the renin-angiotensin system	: Clin Exp Nephrol, 7, 2003, 238-242
柏原 英彦	「腎ネット」のこれまでの成果	: 医療, 57(12), 2003
小山 哲夫	Transgenic Overexpression of GATA-3 in T Lymphocytes Improves Autoimmune Glomerulonephritis in Mice with a BXSb/MpJ-Yaa Genetic Background	: J Am Soc Nephrol, 2003, 14, 2494-2502
小山 哲夫	Nrf2 regulates the sensitivity of death receptor signals by affecting intracellular glutathione levels	: Oncogene, 2003, 22, 9275-9281
小山 哲夫	Age Distribution and Yearly Changes in the Incidence of ESRD in Japan	: Am J Kidney Dis, 2004, 43(3), 433-443
小山 哲夫	Oxidative Stress During Leukocyte Adsorption Apheresis	: J Clin Apheresis, 2003, 18, 61-66
小山 哲夫	ERP Imaging of Reducing Activity in Nrf2 Transcriptional Factor-Deficient Mice	: Free Radic Biol Med, 2003, 34, 1236-1242
小山 哲夫	Electron paramagnetic resonance imaging of nitric oxide organ distribution in lipopolysaccharide treated mice	: Mol Cell Biochem, 2003, 244, 63-67
木田 寛	Pathologic findings of initial biopsies reflect the outcomes of membranous nephropathy	: Kidney International, 2004, 65, 148-153
木田 寛	The point of no return during the course of IgA nephropathy	: Nephrology, 2003, 8, 104-106
有村 義宏	Genetic Background of Japanese Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Association of HLA-DRB1*0901 with Microscopic Polyangiitis	: J Rheumatol, 2003, 30
二瓶 宏	Mast cells and tubulointerstitial fibrosis in patients with ANCA-associated glomerulonephritis	: Clin Exp Nephrol, 2003, 7, 41-47
二瓶 宏	Intracellular mislocalization of mutant podocin and correction by chemical chaperones	: Histochem Cell Biol, 2003, 119, 257-264
横山 仁	Chemokines as Therapeutic Targets for Renal Disease	: Curr. Med. Chem, 2003, 2, 175-190
横山 仁	CCR2 Signaling Contributes to Ischemia-Reperfusion Injury in Kidney	: J Am Soc Nephrol 14, 2503-2515, 2003
横山 仁	p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Contributes to Autoimmune Renal Injury in MRL-Fas lpr Mice	: J Am Soc Nephrol 14, 57-67, 2003
横山 仁	Pathologic findings of initial biopsies reflect the outcomes of membranous nephropathy	: Kidney International. 65, 2004, 148-153
斉藤 喬雄	The involvement of advanced glycation endproducts (AGEs) in renal	: Clin Exp Nephrol, 2003, 7, 201-209

- injury of diabetic glomerulosclerosis: association with phenotypic change in renal cells and infiltration of immune cells
- ・ 齊藤 喬雄: Paraoxonase(Pon1) Q192R polymorphism and serum Pon1 activity in diabetic patients on maintenance hemodialysis : Clin Nephrol, 60(4), 2003, 257-265
 - ・ 齊藤 喬雄: Prognosis and risk factor for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan : Kidney International. Vol. 65, 2004, 1-8
 - ・ 齊藤 喬雄: 難治性ネフローゼ症候群 (成人例) の診療指針 : 日本腎臓学会誌(44), 第8号
 - ・ 吉村吾志夫: Mixed Cryoglobulinemia Due to Chronic Hepatitis C with Severe Pulmonary Involvement : Int Med, (42), 12, 2003
 - ・ 吉村吾志夫: Adult staphylococcus scalded skin syndrome in a peritoneal dialysis patient : Clin Exp Nephrol, 2003, 7, 77-80
 - ・ 吉村吾志夫: Effect of nonsupplemented Low-Protein Diet on Very Late Stage CRF : Am J kidney Dis, 41(3), 2003, 31-34
 - ・ 吉村吾志夫: Collagenofibrotic glomerulopathy with a widespread expression of type-IV Collagen : Virchows Arch, 2003, 442, 163-168
 - ・ 吉村吾志夫: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease(COOPERATE): a randomised controlled trial : Lancet, 361, 2003
 - ・ 御手洗哲也: ポドサイト研究の知見に基づいた治療戦略 : 腎と透析 (55) 5, 2003
 - ・ 御手洗哲也: 慢性糸球体腎炎の治療 : 新しい診断と治療のABC 11,
 - ・ 御手洗哲也: 難治性ネフローゼ症候群 : 診断と治療 (91) 3, 2003
 - ・ 西 慎一: The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy : Kidney International, 2003, 1861-1867
 - ・ 頼岡 徳在: Different Risk Factors for the maximum and the Mean Carotid Intima-media Thickness in Hemodialysis Patients : Int Med, (42), 11, 2003
 - ・ 頼岡 徳在: Viability of, and Basic Fibroblast Growth Factor Secretion by, Human Peritoneal Mesothelial Cells Cultured with Various Components of Peritoneal Dialysis Fluid : Advances in Peritoneal Dialysis, 2003
 - ・ 頼岡 徳在: Effect of 22-oxacalsitoriol on Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis Patients : Int Med, (42), 10, 2003
 - ・ 頼岡 徳在: Effect of Polymorphism of the Endothelial Nitric Oxide Synthase and Apo lipoprotein E Genes on Carotid Atherosclerosis in Hemodialysis Patients : Am J Kidney Dis, 41(4), 2003
 - ・ 頼岡 徳在: Bone mineral density may be related to atherosclerosis in hemodialysis patients : Osteoporos Int, 2003, 14, 269-373
 - ・ 頼岡 徳在: Radial bone mineral density in hemodialysis patients with adynamic bone disease : Int J Art Org, 26, 2003, 200-204
 - ・ 頼岡 徳在: Effect of Glucose Polymer on the Intercellular Junctions of Cultured Human Peritoneal Mesothelial Cells : Nephron Clin Pract, 2003, 93, 97-105
 - ・ 頼岡 徳在: T-786→C Polymorphism of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Influences the Progression of Renal Disease : Nephron, 2003, 91, 747-751
 - ・ 頼岡 徳在: Reiter's Syndrome Associated with HLA-B51: a Case Report : J Int Med Res, 2003, 31, 55-57
 - ・ 乳原 善文: 多発性嚢胞腎と貧血 : 臨床透析, 2003, 19(4)
 - ・ 乳原 善文: 多発性嚢胞腎患者への食事指導 : 臨床透析, 2003, 19(13)
 - ・ 香村 衡一: 多発性嚢胞腎 : 医療, 2003, 57(9)
 - ・ 東原 英二: 慢性腎不全進行の病理・メカニズム: (4)常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) : 新しい診断と治療のABC11
 - ・ 東原 英二: 常染色体優性多発性嚢胞腎 : 診断と治療, 2003, 91(3)
 - ・ 東原 英二: 常染色体優性多発性嚢胞腎 : EBM 腎臓病の治療, 2003-2004

- ・堀江 重郎: 多発性嚢胞腎の治療-動物モデルにおける知見から : 内科, 2003, 92(1)
- ・浜崎 智仁: Cooperative induction of 15-lipoxygenase in rheumatoid synovial cells by IL-4 and proinflammatory cytokines : Clin Exp Rheumatol, 2003, 21, 753-758
- ・浜崎 智仁: リノール酸削減を必要とする理論的背景 : FOOD Style, 2003, 7(7)
- ・浜崎 智仁: Effect of cilostazol on serum lipid concentrations and plasma fatty acid composition in Type2 diabetes patients with peripheral vascular disease : Clin Exp Med, 2003, 2, 180-184
- ・浜崎 智仁: n-3 Polyunsaturated fatty acid (PUFA) deficiency elevates and n-3 PUFA enrichment reduces brain 2-arachidonoylglycerol level in mice : Prostaglandins Leukot Essent : Fatty Acids, 2003, 69, 51-59
- ・浜崎 智仁: n-3 Long-Chain FA Decrease Serum Levels of TG and Remnant-Like Particle-Cholesterol in Humans : Lipid, 2003, 38(4)
- ・浜崎 智仁: The Japan Society for Lipid Nutrition Recommends to Reduce the Intake of Linoleic Acid : World Rev Nutr Diet, 2003, 92, 109-132
- ・重松 秀一: How and Where Does the Granulomatous Inflammation Appear in Renal Tissue? : The 9th Asian Pacific Congress : of Nephrology, 2003
- ・重松 秀一: Younger onset myeloperoxidase-specific antineutrophil cytoplasmic antibody-(MPO-ANCA) related glomerulonephritis accompanied with nephrotic syndrome : Clin Nephrol, 2003, 60(4)
- ・今井 裕一: Complication of IgA Nephropathy in a Non-Insulin-Dependent Diabetes Model, the Akita Mouse : Tohoku J. Exp. Med, 2003, 298, 233-244
- ・今井 裕一: Association of monocyte chemoattractant protein-1 with renal tubular damage in diabetic nephropathy : J Diabetes Complications, 2003, 17, 11-15
- ・今井 裕一: Analysis of Mutation in Alpha-Actinin 4 and Podocin Genes of Patients with Chronic Renal Failure Due to Sporadic Focal Segmental Glomerulonephritis : Renal Failure, 2003, 25(1), 87-93
- ・今井 裕一: Renal Alpha-Actinin-4: Purification and Puromycin Aminonucleoside-Binding Property : Nephron Exp Nephrol, 2003, 93, 27-35
- ・今井 裕一: Amyloid A-type renal amyloidosis in a patient with sarcoidosis: report of a case and review of the literature : Clin Neph, 2003, 60(4), 284-288
- ・遠藤 正之: Costimulatory molecules CD80 and CD86 in human crescentic glomerulonephritis : Am J Kidney Dis, 2003, 41(5), 950-961
- ・山田 研一: Renal ultrasonography is useful for evaluating diabetic renal failure : Clin Neph, 2003, 59(3), 174-179
- ・山田 研一: Prediction of chronic renal allograft dysfunction from evaluations of TGF β 1 and the rennin-angiotensin system : Clin Exp Nephrol, 2003, 7, 238-242
- ・山田 研一: Interim evidence of the renoprotective effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan versus the calcium channel blocker amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension: a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study : Clin Exp Nephrol, 2003, 7, 221-230
- ・山田 研一: Renoprotective Effect of Losartan in Comparison to Amlodipine in Patients with Chronic Kidney Disease and Hypertension—a Report of the Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study : Hypertens Res, 2004, 27(1)
- ・寺脇 博之: 特集「透析医療—医療政策に期待するもの—」6. 政策医療としての腎不全対策 透析医療における「腎ネット」これからの役割 : 医療, 57, 2003, 718-721