

定できないことなどから、見逃しの危険性を回避するための倫理的配慮のもとで、敢えて7パターンの専門外来の受診を喚起する文章を準備し、さらに都内、宮崎、沖縄、山形県全て統一した表現とした。

地域、施設により男女比などに若干のばらつきはあるものの、都内、宮崎、沖縄、山形の参加者の平均年齢は40~42歳と変わらなかった。しかし、本研究参加者のスコアを高値群 (IgA 腎症の可能性が高い B 判定: 12.1%)、低値群 (IgA 腎症の可能性が低い A 判定: 41.7%)、中間群 (C 判定: 46.2%) の3群に分け、地域別に解析すると、スコア高値の B 判定群が、宮崎県で 10.7%、東京都 18.8%、沖縄県 16.7%、山形県で 7.3%と、参加者の人数に差はあるものの陽性者の比率に地域差が示唆された。対象者の血中糖鎖異常 IgA1 値を比較すると、宮崎県の対象者で平均 194.9U/mL であったのに対し、山形県の対象者では、平均 162.0U/mL と低値であった。これが B 判定率に影響した可能性もあるが、今後スコアリングに用いる他の主成分因子に関してもより詳細に検討し、地域差に影響を及ぼしている背景を分析する必要がある。

都内の一部健診施設では、本年度より新規契約した健保組合や学校法人があるため、今年度開始の新規登録者が含まれる。一方、宮崎県では、9月の社会保険宮崎江南病院を最後に1年間の登録を終了し、フォローアップ研究に移行している。宮崎県では、約2万3千人の対象者から1170の検体が解析された。中でも同意率が高い3施設の1115検体の解析から推定された潜在的 IgA 腎症の母集団比率は、0.8% (95%CI: 0.7-0.9%)であった。これは、昨年の中間解析の結果 (0.9%) に類似した結果となった。日本では健診で尿検

査を受けている人は、少なく見積もっても年間5000万人はいる可能性がある。今回の母比率が15歳未満と51歳以上にも同様に適応されると仮定した場合、潜在的 IgA 腎症患者40万人以上は存在することになり、本邦の腎生検による新規 IgA 腎症診断数が年間約5000人であることを考えると、潜在的 IgA 腎症患者数ははるかに多いことが想像される。GWAS 解析に基づく大規模な遺伝子解析から想定される IgA 腎症の疾患感受性マップが最近報告された (Krzysztof Kiryluk et al. PLOS Genetics 2012)。明確な人種・地域差があることが判明し、特に東アジア、それも日本人に IgA 腎症の感受性が非常に高いことが示された。その点で、今回の結果は、きわめて興味深い。果たして、今回の研究における B 判定者に腎生検を施行して IgA 腎症と確定できる患者がどれほどいるのか、あるいは今後発症してくる IgA 腎症予備軍や血尿発作を繰り返すようなくすぶり型 IgA 腎症が含まれるのかなど、今後慎重に検討していかなくてはならない。その点で、既に宮崎や都内で開始しているフォローアップ研究を来年度にかけてさらに登録者を増やし、各判定者の臨床的転帰を追跡することで、将来的には本スコアを用い2次スクリーニングでどういった血尿陽性者に積極的に介入をしていくかを検討する次研究のための基礎作りが必要と考えられた。

## 2. 分担研究

### (1) 「IgA 腎症新規バイオマーカーの測定および血尿の2次スクリーニング」におけるスコアリングシステムの開発にむけた研究

本研究の参加者は全員尿潜血陽性であるが、地域を問わず、約7割の対象者が女性であり、生理のような、再現性に乏しい尿潜血陽性者

もいることが想定される。本スコアリングシステムを検証し、臨床的に有用性の高いスコアリングシステムを構築するためには、研究対象者の臨床転帰に追跡が必要である。今後、2次スクリーニング施設での外来受診を推奨し、血尿の再現性、蛋白尿陽性化率、腎生検による確定診断等、臨床的転帰を追跡していく。

## (2)「健診尿潜血陽性者中の診断スコア法によるIgA腎症の割合推定に関する調査研究～宮崎県～」

本年度は宮崎県に絞って解析を行った。宮崎県の協力施設における検体採取の同意率は、A施設では非常に高く、BC施設でも7割、8割であり、解析に耐えるものと考えられる。このABC施設では、尿潜血陽性者に再度研究説明を行っていた。一方、同意率の低かったD施設では説明は文書の送付のみとなっており、今回の調査から同意取得に関しては2度の説明が重要であることが示唆された。対象健診者集団における尿潜血陽性者の割合は、同意率がおおよそ7割を超えていた3施設の結果から、7.6% (95%CI; 7.2%-8.0%)と推定された。潜在的なIgA腎症と判定される者の割合は、3施設のデータから0.8% (95%CI; 0.7%-0.9%)と推定された。これは、4施設によるものと同じ結果であった。今回用いた暫定スコア法では、性差や生理の影響が未検証なため、推定においても性別の検討や、厳密に生理中であるか否かの確認を行わなかった。今後、これらの検討を踏まえた上で、対象集団、あるいは、目的を明確にした上でのスコア法を確定し、検証することが必要であろう。

## (3)「血尿2次スクリーニング体制の汎用化および普及にむけた研究」

定期健康診断は、京都大学の学生・職員を対象に年間で学生約20,000人、職員約6000人余の健康診断を単施設で行っている。学生健康診断は主に学部生(18歳～22歳が中心)が対象となっており、IgA腎症の好発年齢とされる年齢をターゲットにすることが可能であると考えられた。

調査した尿潜血陽性者(±以上)の割合は2.4～3.9%であった。健康診断における血尿陽性者の割合は調査によって様々であることが知られているが、平成21年度に東京都予防医学協会が行った大学生の尿潜血陽性者の割合(3.73%)とほぼ一致しており、本研究における対象患者の外的妥当性は担保されていると考えられた。

京都大学健康科学センターは、人的リソースなど一部に不足はあるものの、血尿2次スクリーニング調査の施行は十分可能と考えられた。次年度以降、健康科学センターとの調整・倫理委員会の承認などを行い、血尿2次スクリーニング調査の実現を目指す。

## (4)「都内健診施設および専門外来における適正な研究登録体制の整備と検体管理体制の確立にむけた研究」

### ①患者登録数の経時的変化

平成25年4月～12月の総登録者数は107名であり、年度末の予測値は143名となった。この値は平成24年度の189名と比較すると約24%の減少となったが、これはリクルート対象者(平成24年度にリクルート対象とした集団を除外し、平成25年度に新規リクルートを行った人数)数の減少が遠因として考えられた。患者同意率は前年同様低い理由として、都市部における権利意識の高さなどが考えられた。

## ②患者登録数の経時的変化

野村病院を除く施設では月ごとの登録人数にばらつきが生じていた。これは、各施設において対象者が含まれる(契約健保組合の)健診の時期が異なることに拠るものと考えられる。

## ③スコア返送フローの確立

研究事務局では、登録者の検体到着後の測定・スコアリング・結果返送を滞りなく進めるため、①ローテーション制による検体のハンドリング・測定 ②Microsoft Accessのレポート機能を用いた結果作成を行っている。迅速な返送は、本研究にとって最も重要といえる事項であり、今後も本フローを用いた測定およびフローの改良に努める必要がある。

## (5)「IgA 腎症新規バイオマーカーを用いた血尿の2次スクリーニングの試み—宮崎県の活動・進捗状況—」

今回の基礎検討で、検尿システム、特に血尿に関する標準化が図られれば、IgA 腎症の早期発見・診断・治療介入による予防ばかりでなく、非専門医の血尿に関する適正な判断を可能にし、大幅な医療費の削減につながる点でも画期的であり、極めて重要な研究と考える。

## (6)「山形県健診施設および専門外来における適正な研究登録体制の整備と検体管理体制の確立にむけた研究」

平成25年度は山形県の健診施設5施設の協力が得られ、平成26年1月までに計56例の尿潜血陽性者の検体収集が可能であった。本方法により、今後も各施設登録開始から1年間研究参加者を得ることは可能と思われる。

現在、検査指標のスコア化が進んでおり、その結果により、山形県の健診受診者のIgA腎症の可能性が高い集団の頻度、背景因子が明らかになるとと思われる。

## (7)「沖縄県健診施設および専門外来における適正な研究登録体制の整備と検体管理体制の確立にむけた研究」

平成26年度の本格的登録開始は7月以降であるため、検体も検査結果もまだ少ない。今後は、研究参加者の増加を期待しながら、検体の検査結果を待つ。それにより、血尿に関する標準化が図られれば、沖縄県でのIgA腎症の早期発見につながるのではないかとと思われる。

## E. 結論

適切な研究体制が整備・運営され都内、宮崎県の8協力施設に加え、本年度から沖縄、山形県の9協力施設からも登録が順調に進み、これまでに1900名以上の登録が完了し、そのうち1500以上の結果を参加者にフィードバックした。都内、宮崎県の施設ではフォローアップ研究が開始され、既に325名の追跡解析が進んでいる。尿潜血陽性1554例を用いた中間解析では、IgA腎症の可能性の高いB判定者と、可能性の低いA判定者はそれぞれ12.1%と41.7%であった。一方、1年目の登録が完了し同意率の高かった宮崎県の3施設1426名の解析上、尿潜血陽性率は7.6%(95%CI; 7.2%-8.0%)、スコア法による潜在的IgA腎症陽性者の母比率は0.8%(95%CI; 0.7%-0.9%)と推定され、昨年とほぼ同様な結果が得られた。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### (1) 論文発表

#### 【鈴木祐介】

- Mugitani N, Shimizu Y, Satake K, **Suzuki Y**, Horikoshi S, Tomino Y. Acceleration of crescent formation by L1 retrotransposon in mouse BSA-induced nephritis. *J Nephrol.* 26:375-84. doi: 10.5301/jn.5000156, 2013
- Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Miyazaki Y, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, **Suzuki Y**, Furusu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Akioka Y, Katafuchi R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y, Study Group SI. A histologic classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis: emphasis on end-stage renal disease. *J Nephrol.* 26:350-7. doi: 10.5301/jn.5000151, 2013
- Nakata J, **Suzuki Y**, Suzuki H, Sato D, Kano T, Horikoshi S, Novak J, Tomino Y. Experimental evidence of cell dissemination playing a role in pathogenesis of IgA nephropathy in multiple lymphoid organs. *Nephrol Dial Transplant.* 28:320-326. doi: 10.1093/ndt/gfs467. 2013
- Matsuzaki K, **Suzuki Y**, Nakata J, Sakamoto N, Horikoshi S, Kawamura T, Matsuo S, Tomino Y. Nationwide survey on current treatments for IgA nephropathy in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2013 Mar 22. [Epub ahead of print]
- Suzuki H, Ohsawa I, Kodama F, Nakayama K, Ohtani A, Onda K, Nagamachi S, Kurusu A, **Suzuki Y**, Ohi H, Horikoshi S, Tomino Y. Fluctuation of serum C3 levels reflects disease activity and metabolic background in patients with IgA nephropathy. *J Nephrol.* 26:708-715. doi: 10.5301/jn.5000278., 2013
- Horikoshi S, Okuda M, Nishimura E, Ohsawa I, **Suzuki Y**, Shimizu Y, Hamada C, Tomino Y. Usefulness of HPLC assay for early detection of microalbuminuria in chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal.* 27:333-8. doi: 10.1002/jcla.21608, 2013
- **Suzuki Y**, Matsuzaki K, Suzuki H, Sakamoto N, Joh K, Kawamura T, Tomino Y, Matsuo S. Proposal of remission criteria for IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2013 Aug 4. [Epub ahead of print]
- Miyazaki Y, Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Ogura M, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, **Suzuki Y**, Furusu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Akioka Y, Katafuchi R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y. Overestimation of the risk of progression to end-stage renal disease in the poor prognosis' group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2013 [Epub ahead of print]
- Osaki K, **Suzuki Y**, Sugaya T, Tanifuji C, Nishiyama A, Horikoshi S, Tomino Y. Amelioration of Angiotensin II-Induced Salt-Sensitive Hypertension by Matsuzaki K, Suzuki Y, Nakata J, Sakamoto N, Horikoshi S, Kawamura T, Matsuo S, Tomino Y. Nationwide survey on current treatments for IgA

- nephropathy in Japan. Clin Exp Nephrol. 2013, Epub ahead of print. [Cited 22 Mar 2013.]
- **Suzuki Y**, Matsuzaki K, Suzuki H, Sakamoto N, Joh K, Kawamura T, Tomino Y, Matsuo S. Proposal of remission criteria for IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2013, Epub ahead of print [Cited 4 Aug 2013]
  - **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. 2014, Epub ahead of print [Cited 30 Jun 2014]
  - **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 IgA1 and related immune complex are associated with disease activity of IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2014 (in press)
  - **Suzuki Y**, Nakata J, Hitoshi Suzuki, Daisuke Sato, Tatsuya Kano, Hiroyuki Yanagawa, Keiichi Matsuzaki, Satoshi Horikoshi, Jan Novak, Yasuhiko Tomino. Changes in nephritogenic serum galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy following tonsillectomy and steroid therapy. (1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> authors equally contributed to this paper.) PLOS ONE 2014 (in press)
  - Maiguma M, **Suzuki Y**, Suzuki H, Okazaki K, Aizawa M, Muto M, Tomino Y. Dietary zinc is a key environmental modifier in the progression of IgA nephropathy. PLOS ONE 2014 (in press)
  - Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, Okamoto H, Kimura K, Hirano K, Matsushima M, Utsunomiya Y, Ogura M, Yokoo T, Okonogi H, Ishii T, Hamaguchi A, Ueda H, Furusu A, Horikoshi S, **Suzuki Y**, Shibata T, Yasuda T, Shirai S, Imasawa T, Kanozawa K, Wada A, Yamaji I, Miura N, Imai H, Kasai K, Soma J, Fujimoto S, Matsuo S, Tomino Y; The Special IgA Nephropathy Study Group. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2014 (in press)
  - 松尾清一、川村哲也、**鈴木祐介**ら 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究班報告 IgA 腎症分科会 : IgA 腎症の寛解基準の提唱 日本腎臓学会誌 55(7) 1249-1254, 2013
  - 鈴木仁、**鈴木祐介**、富野康日己 : 「IgA 腎症患者扁桃と TLR」 Annual Review 2013 腎臓: 47-56, 2013
  - **鈴木祐介**、富野康日己 : 「IgA 腎症とステロイド療法」 臨床と研究 90 (7), 2013
  - **鈴木祐介**、富野康日己 : 「IgA 腎症のステロイド療法の Up to date」 カレントセラピー 31 (6), 2013
  - **鈴木祐介** : 「学会レポート 第 58 回日本透析医学会学術集会・総会」 腎・高血圧の最新治療 2013
  - **鈴木祐介**、富野康日己 : 「IgA 腎症の病態における扁桃 B 細胞の役割」 「今明らかにされた扁桃と IgA 腎症を結びつけるエビデ

- ンス：腎臓内科学、病理学、耳鼻咽喉科学のアプローチから」 口腔・咽頭科 2013
- 鈴木祐介、富野康日己：「IgA 腎症における責任細胞の臓器選択的移動」 *Annual Review* 2014 腎臓: 60-66, 2014
  - 鈴木祐介、鈴木仁、柳川宏之、松崎慶一、牧田郁子、高畑暁子、富野康日己：「IgA 腎症の新しいバイオマーカー」 腎と透析: 76; 31-35, 2014
  - 鈴木祐介、富野康日己：「特集 腎臓学この一年の進歩 2013:腎炎・ネフローゼ症候群」 *日本腎臓学会誌*: 56; 14-21, 2014
  - 鈴木祐介：「脂質異常症（高脂血症）が腎臓病・血圧に悪い理由は何ですか？」腎臓病・高血圧と薬剤 実践 Q&A 富野康日己（編）中外医学社 2013
  - 鈴木祐介：「高尿酸血症は、どうして腎臓に悪いのですか？腎臓が悪いから高尿酸血症になるのですか？」腎臓病・高血圧と薬剤 実践 Q&A 富野康日己（編）中外医学社 2013
  - 鈴木祐介：「低尿酸血症は、どうして腎臓に悪いのですか？」腎臓病・高血圧と薬剤 実践 Q&A 富野康日己（編）中外医学社 2013
  - 鈴木祐介、増田稔：「有病者の栄養管理 慢性腎臓病（CKD）ネフローゼ症候群」スマート栄養管理術 100—栄養管理が重要であるこれだけの理由 富野康日己（編）医歯薬出版

【鈴木仁】

- Suzuki H, Raska M, Yamada K, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ, Tomino Y, Gharavi AG, Novak J. Cytokines alter IgA1 O-glycosylation by dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II enzymes. *J Biol Chem*. 2014 in press
- 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*. 2014 in press
- Hastings MC, Moldoveanu Z, Suzuki H, Berthoux F, Julian BA, Sanders JT, Renfrow MB, Novak J, Wyatt RJ. Biomarkers in IgA nephropathy: relationship to pathogenetic hits. *Expert Opin Med Diagn* 7: 615-27, 2013
- 鈴木 仁、鈴木祐介、富野康日己：IgA 腎症患者扁桃とTLR. *Annual Review 腎臓*: 47-56, 2013

【坂本なほ子】

- Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Sakamoto N, Joh K, Kawamura T, Tomino Y, Matsuo S. Proposal of remission criteria for IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2013; Aug 4 (in press)

【松崎慶一】

- Matsuzaki K, Suzuki Y, Nakata J, Sakamoto N, Horikoshi S, Kawamura T, Matsuo S, Tomino Y. Nationwide survey on current treatments for IgA nephropathy in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2013, Epub ahead of print. [Cited 22 Mar 2013.]
- Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Sakamoto N, Joh K, Kawamura T, Tomino Y, Matsuo S. Proposal of remission criteria for IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2013, Epub ahead of print [Cited 4 Aug 2013]
- 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*. 2014, Epub ahead of print [Cited 30 Jun 2014]

【川村哲也】

- Miyazaki Y, **Kawamura T**, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Ogura M, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furuu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Akioka Y, Katafuti R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y. Overestimation of the risk of progression to end-stage renal disease in the 'poor prognosis' group according to the 2002 Japanese histological classification for immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2013 (in press)
- Suzuki Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Sakamoto N, Joh K, **Kawamura T**, Tomino Y, Matsuo S. Proposal of remission criteria for IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2013, Epub ahead of print [Cited 4 Aug 2013]
- Hirano K, **Kawamura T**, Tsuboi N, Okonogi H, Miyazaki Y, Ikeda M, Matsushima M, Hanaoka K, Ogura M, Utsunomiya Y, Hosoya T. The predictive value of attenuated proteinuria at 1 year after steroid therapy for renal survival in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Aug;17(4):555-62.
- Tsuboi N, Koike K, Hirano K, Utsunomiya Y, **Kawamura T**, Hosoya T. Clinical features and long-term renal outcomes of Japanese patients with obesity-related glomerulopathy. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Jun;17(3):379-85.
- Tsuboi N, Utsunomiya Y, Koike K, Kanzaki G, Hirano K, Okonogi H, Miyazaki Y, Ogura M, Joh K, **Kawamura T**, Hosoya T. Factors related to the glomerular size in renal biopsies of chronic kidney disease patients. *Clin Nephrol*. 2013 Apr;79(4):277-84.
- 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, **Kawamura T**, Takeda T, Hataya H, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Shimizu A, Kitamura H, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Nagata M, Taguchi T, Makino H; Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis; Committee for Kidney Disease Registry; Japanese Society of Nephrology. Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee Report for 2009 and 2010. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Apr;17(2):155-73.
- **Kawamura T**, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Miyazaki Y, Matsushima M, Yoshimura M, Horikoshi S, Suzuki Y, Furuu A, Yasuda T, Shirai S, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Akioka Y, Katafuchi R, Hashiguchi A, Kimura K, Matsuo S, Tomino Y, Study Group SI. A histological classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis: emphasis on end-stage renal disease. *J Nephrol* 2013. Mar-Apr;26(2):350-7.
- Matsuzaki K, Suzuki Y, Nakata J, Sakamoto N, Horikoshi S, **Kawamura T**,

Matsuo S, Tomino Y. Nationwide survey on current treatments for IgA nephropathy in Japan. Clin Exp Nephrol. 2013, Epub ahead of print. [Cited 22 Mar 2013.]

- 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. 2014, Epub ahead of print [Cited 30 Jun 2014]

【藤元昭一】

- Komatsu H, Kikuchi M, Nakagawa H, Fukuda A, Iwakiri T, Toida T, Sato Y, Kitamura K, Fujimoto S. Long-term survival of patients with IgA nephropathy after dialysis therapy. Kidney Blood Press Res 37(6):649-56, 2013.

(2) 学会発表

【鈴木祐介】

- Kim Y, Suzuki Y, Bertrand H, Suzuki H, Maikuma M, Muto M, Izui S, Hirose S, Tomino Y : Therapeutic effects of anti-APRIL blocking antibody on murine IgA nephropathy. 15th International Congress of Immunology, Milan, Italy, 2013
- Muto M, Suzuki Y, Suzuki H, Joh K, Izui S, Bertrand H, Tomino Y : Clinical impacts of tonsillar APRIL expression on the severity of IgA nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA,

2013

- 武藤正浩、鈴木祐介、鈴木仁、城謙輔、Bertrand Haurd、Shozo Izui、富野康日己 : IgA 腎症の病因における APRIL 産生 B 細胞の役割. 第 37 回 IgA 腎症研究会、東京、2014
- Suzuki Y : IgA mediated induction of glomerular injury. 13th International Symposium on IgA nephropathy, Nanjing, China, 2013
- 鈴木祐介、鈴木仁 : トランスレーショナルリサーチ—粘膜免疫異常の関与— 第 56 回日本腎臓学会、東京、2013
- Suzuki H : Potential role of TLR in IgA nephropathy. 13th International Symposium on IgA nephropathy, Nanjing, China, 2013
- Suzuki H, Suzuki Y, Makita Y, Julian BA, Novak J, Tomino Y. : Tonsillar Cells in Patients with IgA Nephropathy Produce Aberrantly Glycosylated IgA1 and Anti-Glycan Antibodies.
- 鈴木 仁、Milan Raska、鈴木祐介、山田耕嗣、Jan Novak、富野康日己 : 糖鎖不全 IgA1 の産生機序 : サイトカインによる糖鎖修飾異常. 第 56 回日本腎臓学会、東京、2013
- Hitoshi Suzuki, Yusuke Suzuki, Hiroyuki Yanagawa, Jan Novak, Yasuhiko Tomino. Tonsils of Patients with IgA Nephropathy Contain Cells Producing Aberrantly Glycosylated IgA1 and Anti-Glycan Antibodies: Implications for Tonsillectomy. ISN World Congress of Nephrology, June 1, 2013, Hong Kong
- Yamada K, Huang ZQ, Raska M, Anderson J, Suzuki H, Reily C, Ueda H, Moldoveanu Z, Kiryluk Z, Suzuki Y,



- Wyatt RJ, Mestecky JF, Tomino Y, Gharavi AG, Julian BA, Willey CD, Novak J. : Galactose-Deficient IgA1 Production Enhanced by Abnormal Cytokine Signaling in IgA1-Secreting Cells of Patients with IgA Nephropathy Can Be Controlled by STAT Inhibitors. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2013
- Suzuki H, Raska M, Yamada K, Moldoveanu Z, Bruce A. Julian, Wyatt RJ, Yasuhiko Tomino, Gharavi AG, Novak J : Cytokines Accentuate Synthesis of Galactose-Deficient IgA1 in IgA Nephropathy by Dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II Enzymes. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2013
  - Suzuki H, **Suzuki Y**, Satake K, Julian BA, Novak J, Tomino Y : Pathogenic Role of IgA1-Containing Immune Complexes in IgA Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2013
  - Reily C, Yamada K, Huang ZG, Raska M, Suzuki H, Julian BA, Willey CD, Novak J : Abnormal STAT3 Signaling Enhances Production of Autoantigen in an Autoimmune Disease, IgA Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2013
  - Stewart TJ, Suzuki H, Raska M, Takahashi K, Yamada K, Stuchlova-Horynova M, Julian BA, Renfrow MB, Novak J : Aberrant O-Glycosylation of IgA1 in IgA Nephropathy (IgAN) and the Role of Sialyl-Tn Antigen. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2013
  - Ueda H, Moldoveanu Z, Suzuki H, Yamada K, Julian BA, Mestecky JF, Novak J : In Patients with IgA Nephropathy (IgAN) and Healthy Controls Cells Expressing Mucosal Homing Receptors Secrete Polymeric J-Chain-Containing but Differentially O-Glycosylated IgA1. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2013
  - Stuchlova-Horynova M, Smrzova Z, Ovecká M, Moldoveanu Z, Julian BA, Suzuki H, Mestecky JF, Novak J, Raska M : Production of Aberrantly Glycosylated IgA1 in IgA Nephropathy Is Associated with Abnormal Distribution of ST6GalNAc-II in Golgi Apparatus. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2013
  - Novakova J, Stewart TJ, Yamada K, Suzuki H, Moldoveanu Z, Julian BA, Novak J, Raska M : Overexpression of N-Acetylgalactosaminyltransferase-14 Contributes to Galactose-Deficient IgA1 Production: Relevance for IgA Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2013
  - Novak L, Moldoveanu Z, Huang ZQ, Winstead CJ, Hall SD, Brown RT, Julian BA, Weaver CT, Mestecky JF, Suzuki H, Novak J : Assessment of Glomerular Changes in a Passive Mouse Model of IgA

- Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2013
- Makita Y, Suzuki H, Kihara M, Fukuda H, Mano M, Kobayashi T, Kanaguchi Y, Aoki T, Hidaka T, Asanuma K, Tomino Y. : Synergistic Effect of Etidronate Combined with Menatetrenone for Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Patients with Chronic Glomerulonephritis. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2013
  - Shimizu Y, Suzuki H, Suzuki H, Tomino Y : Serum Under-O-Glycosylated IgA Level Does Not Correlate with Glomerular IgA Deposition Based upon Heterogeneity in the Composition of Immune Complexes in IgA Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2013
  - 佐々木洋平、清水芳男、鈴木仁、鈴木祐介、堀越哲、富野康日己 : IgA 腎症患者腎組織における尿細管間質障害の定量的評価. 第 56 回日本腎臓学会、東京、2013
  - 佐々木洋平 : IgA 腎症における TWEAK/Fn14 系の関与. 第 37 回 IgA 腎症研究会、東京、2014
  - Masayuki Maiguma, **Yusuke Suzuki**, Hitoshi Suzuki, Keiko Okazaki, Satoshi Horikoshi and Yasuhiko Tomino: Influence of dietary Zn condition in the susceptibility of IgA nephropathy. World Congress of Nephrology, Hong Kong, China, 2013
  - Masayuki Maiguma, **Yusuke Suzuki**, Hitoshi Suzuki, Keiko Okazaki, Satoshi Horikoshi and Yasuhiko Tomino: Influence of dietary Zn condition in the susceptibility of IgA nephropathy. The 13th International Symposium on IgA Nephropathy, Nanjing, China, 2013
  - 木原 正夫, 鈴木 仁, 淺沼 克彦, 堀越 哲, 富野 康日己:血液透析患者における大動脈弓部石灰化とその増悪因子の検討 第 58 回日本透析医学会学術集会 日本透析医学会雑誌(1340-3451)46 卷 Suppl.1 Page1018
  - Suzuki H, Raska M, Yamada K, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ, Tomino Y, Gharavi AG, Novak J: Cytokine-mediated Dysregulation of Specific Glycosyltransferases Contribute to Aberrant Glycosylation of IgA1 in Patients with IgA Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
  - Suzuki H, **Suzuki Y**, Yanagawa H, Novak J, Tomino Y: Tonsils of patients with IgA nephropathy contain cells producing aberrantly glycosylated IgA1 and anti-glycan antibodies: implications for tonsillectomy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
  - Takahashi K, Suzuki H, Yamada K, Hall S, Moldoveanu Z, Poulsen K, Kilian M, Mestecky J, Julian BA, Renfrow MB, Novak J: Molecular Characterization of IgA1 Secreted by IgA1-producing Cell Lines from Patients with IgA Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
  - Moldoveanu Z, Suzuki H, Satake K, **Suzuki Y**, Novak L, Huang ZQ, Winstead CJ, O' Quinn DB, Julian BA, Weaver C,

- Mestecky J, Tomino Y, Novak J: A Passive Mouse Model that Displays Pathological Changes Typical for IgA Nephropathy (IgAN). The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
- Raska M, Yamada K, Stewart TJ, Horynova M, Huang ZQ, Suzuki H, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ, Mestecky J, Gharavi AG, Novak J: Role of N-acetylgalactosaminyl Transferases in the Synthesis of Aberrant IgA1 O-glycans in IgA Nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
  - Huang AQ, Raska M, Zhang J, Suzuki H, Hall S, Wyatt RJ, Julian BA, Gharavi AG, Novak J: Analysis of germline VH sequences of IgG autoantibodies specific for galactose-deficient IgA1 in patients with IgA nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
  - 鈴木 仁、佐竹健至、鈴木祐介、柳川宏之、富野 康日己 : IgA 腎症の病態における糖鎖異常 IgA1 および糖鎖異常 IgA1 免疫複合体の役割. 第 55 回日本腎臓学会、横浜、2012 学会誌 54, 139, 2012
  - 鈴木 仁、鈴木祐介、柳川宏之、中田純一郎、佐藤大介、池田勝久、堀越 哲、Jan Novak、富野 康日己 : IgA 腎症患者における扁桃治療適応の科学的根拠. 第 55 回日本腎臓学会、横浜、2012 学会誌 54, 139, 2012
  - 柳川宏之、鈴木 仁、鈴木祐介、松岡 淨、松崎慶一、堀越 哲、Jan Novak、富野康日己 : IgA 腎症の新規非侵襲的診断法の確立. 第 55 回日本腎臓学会、横浜、2012 学会誌 54, 154, 2012
  - Masayuki Maiguma, **Yusuke Suzuki**, Hitoshi Suzuki, Keiko Okazaki and Yasuhiko Tomino: Dietary Zn condition may determine the susceptibility of IgA nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
  - 毎熊政行、鈴木祐介、鈴木仁、堀越哲、富野康日己 : IgA 腎症の進展における亜鉛 (Zn) の関与の可能性. 第 55 回日本腎臓学会、横浜、2012
  - Matsuzaki K, **Suzuki Y**, Kawamura T, Suzuki H, Sakamoto N, Yanagawa H, Horikoshi S, Matsuo S, Tomino Y. Nation-wide consciousness investigation about the clinical remission of IgA nephropathy in Japan. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
  - **Suzuki Y**, Matsuzaki K, Suzuki H, Okazaki K, Yanagawa H, Maiguma M, Muto M, Sato T, Horikoshi S, Novak J, Hotta O, Tomino Y. Galactose-deficient IgA1 and IgA-IgG immune complex as novel non invasive biomarkers for disease activity of IgA Nephropathy (IgAN) 49th ERA-EDTA congress, Paris, France, 2012
  - 松崎 慶一、鈴木 祐介、鈴木 仁、岡崎 圭子、柳川 宏之、堀越 哲、堀田 修、富野 康日己. IgA 腎症の活動性評価における血中糖鎖不全 IgA1 と IgA-IgG 免疫複合体測定の意義. 第 109 回内科学会総会、京都、4 月 13-15 日、2012 年
  - 松崎慶一、鈴木祐介、坂本なほ子、清水芳男、鈴木仁、大澤勲、川村哲也、堀越哲、松尾清一、富野康日己. 当院コホートをを用いた IgA 腎症寛解基準の妥当性についての検討. 第 36 回 IgA 腎症研究会、東京、1 月

26日、2013年

- 柳川宏之、鈴木 仁、鈴木祐介、松岡 淨、松崎慶一、堀越 哲、Jan Novak、富野康日己：IgA 腎症の新規非侵襲的診断法の確立。第55回日本腎臓学会、横浜、2012学会誌 54, 154, 2012
- Yanagawa H, Suzuki H, **Suzuki Y**, Julian BA, Novak J, Tomino Y : Novel diagnostic approach for IgA nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 45th Annual Meeting, San-Diego, USA, 2012
- 鈴木祐介：IgA 腎症の根治治療に向けたトランスレーショナルリサーチ 第42回日本腎臓学会東部学術大会（新潟）
- 鈴木 仁、Milan Raska、鈴木祐介、山田耕嗣、Ali Gharavi、Jan Novak、富野康日己：糖鎖不全 IgA1 の産生機序：サイトカインによる糖鎖修飾の制御。第36回 IgA 腎症研究会、東京、1月26日、2013年
- 岡崎圭子、鈴木祐介、鈴木仁、富野康日己：IgA 腎症の発症・進展における辺縁帯B細胞の役割。第36回 IgA 腎症研究会、東京、1月26日、2013年
- 毎熊政行、鈴木祐介、鈴木 仁、富野康日己：IgA 腎症の発症・進展における食事と外来微生物抗原の関与。第36回 IgA 腎症研究会、東京、1月26日、2013年

【鈴木仁】

- **Suzuki H**, Suzuki Y, Yanagawa H, Novak J, Tomino Y. Tonsils of patients with IgA nephropathy contain cells producing aberrantly glycosylated IgA1 and anti-glycan antibodies: Implications for tonsillectomy. ISN World Congress of Nephrology, 2013, Hong Kong
- **Suzuki H**. Potential Role of TLR in IgA Nephropathy. 13<sup>th</sup> International Symposium on IgA Nephropathy.

Nanjing, China, 2013

- Yanagawa H, **Suzuki H**, Suzuki Y, Matsuoka J, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Novel diagnostic approach for IgA nephropathy. 13<sup>th</sup> International Symposium on IgA Nephropathy. Nanjing, China, 2013
- Takahashi K, **Suzuki H**, Yamada K, Hall S, Moldoveanu Z, Poulson K, Kilian M, Mestecky J, Julian BA, Renfrow MB, Novak J. Molecular Characterization of IgA1 secreted by IgA1-producing cell lines from patients with IgA nephropathy. 13<sup>th</sup> International Symposium on IgA Nephropathy. Nanjing, China, 2013
- 鈴木 仁、Milan Raska、鈴木祐介、山田耕嗣、Jan Novak、富野康日己：糖鎖不全 IgA1 の産生機序：サイトカインによる糖鎖修飾異常。第56回日本腎臓学会、東京、2013
- **Suzuki H**, Suzuki Y, Makita Y, Yanagawa H, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Tonsillar Cells in Patients with IgA Nephropathy Produce Aberrantly Glycosylated IgA1 and Anti-glycan Antibodies. Annual meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, 2013
- **Suzuki H**, Yanagawa H, Suzuki Y, Satake K, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Pathogenic Role of IgA1-containing Immune Complexes in IgA Nephropathy. Annual meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, 2013
- **Suzuki H**, Raska M, Yamada K, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ, Tomino Y, Gharavi AG, Novak N. Cytokines Accentuate Synthesis of Galactose-deficient IgA1 in IgA

Nephropathy by Dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II Enzymes. Annual meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, 2013

【松崎慶一】

- **Matsuzaki K**, Suzuki Y, Sakamoto N, Suzuki H, Yanagawa H, Horikoshi S, Matsuo S, Kawamura T, Tomino Y. Proposal of clinical remission criteria for IgA nephropathy patients. World Congress of Nephrology 2013, Hong Kong.
- 松崎 慶一, 鈴木 祐介, 坂本 なほ子, 清水 芳男, 鈴木 仁, 大澤 勲, 川村 哲也, 堀越 哲, 富野 康日己. IgA 腎症の寛解基準と腎予後の関係についての検討 第 56 回日本腎臓学会総会.

【川村哲也】

- Matsuzaki K, Suzuki Y, Sakamoto N, Suzuki H, Yanagawa H, Horikoshi S, Matsuo S, **Kawamura T**, Tomino Y. Proposal of clinical remission criteria for IgA nephropathy patients. World Congress of Nephrology 2013, Hong Kong.
- 松崎 慶一, 鈴木 祐介, 坂本 なほ子, 清水 芳男, 鈴木 仁, 大澤 勲, **川村 哲也**, 堀越 哲, 富野 康日己. IgA 腎症の寛解基準と腎予後の関係についての検討 第 56 回日本腎臓学会総会.

【藤元昭一】

- 小松弘幸、岩切太幹志、戸井田達典、酒井理歌、菊池正雄、辰元真理子、福留理恵、福田顕弘、中川秀人、佐藤祐二、**藤元昭一**. IgA 腎症による維持透析患者の特徴. 第 58 回日本透析学会総会 (福岡)
- 小松弘幸、岩切太幹志、戸井田達典、酒井理歌、菊池正雄、北村和雄、福田顕弘、中川秀人、佐藤祐二、**藤元昭一**. 透析導入と

なった IgA 腎症患者の心血管イベント発生と生命予後の検討. 第 56 回日本腎臓学会総会 (東京)

- 福田顕弘、岩切太幹志、小松弘幸、酒井理歌、戸井田達典、辰元真理子、中川秀人、菊池正雄、佐藤祐二、北村和雄、**藤元昭一**. 尿中ポドサイト mRNA は IgA 腎症の病勢及び活動性の評価に有用である. 第 56 回日本腎臓学会総会 (東京)
- 福田顕弘、岩切太幹志、小松弘幸、菊池正雄、佐藤祐二、**藤元昭一**. IgA 腎症における尿中ポドサイト mRNA の有用性の検討. 第 36 回 IgA 腎症研究会 (東京)
- Komatsu H, Sato Y, Miyamoto T, Nakata T, Nishino T, Tamura M, Tomo T, Miyazaki M, **Fujimoto S**. Effect Of tonsillectomy Plus steroid Pulse therapy on Clinical remission of IgA Nephropathy with Mild Proteinuria: A Multicenter study. ASN Kidney Week, Atlanta, USA., Nov. 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
特記事項なし
2. 実用新案登録  
特記事項なし
3. その他  
特記事項なし

## 分担研究報告書

研究分担者	鈴木 仁
	坂本 なほ子
	松崎 慶一
	川村 哲也
	藤元 昭一
	井関 邦敏
	今田 恒夫

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業））  
分担研究報告書

「IgA腎症新規バイオマーカーの測定および  
血尿の2次スクリーニングにおけるスコアリングシステムの開発にむけた研究」

研究分担者

鈴木 仁 順天堂大学大学院医学研究科・腎臓内科・助教

研究協力者

牧田 侑子 順天堂大学大学院医学研究科・腎臓内科 大学院生

高畑 暁子 順天堂大学大学院医学研究科・腎臓内科 大学院生

柳川 宏之 順天堂大学大学院医学研究科・腎臓内科 助教

研究要旨

IgA 腎症は、初発症状は血尿が主体で、本邦における発見機転は健診時の血尿が約 70%と大半を占めるが、確定診断には腎生検による病理診断を要する。これまでの研究で、IgA 腎症患者においては、糖鎖異常 IgA1 と糖鎖異常 IgA1 の糖鎖異常部位を認識する自己抗体との免疫複合体が病因と深く関わり、疾患活動性によく相関することを見出した（Multi-Hit theory）。そこで、糖鎖異常 IgA1、糖鎖異常 IgA1 と免疫複合体を形成する自己抗体の検出系を確立し、他の臨床マーカーと多変量解析することで IgA 腎症を特異度 81%・感度 91%で診断可能なスコアリングシステムを開発した。平成 24 年度より東京都内および宮崎県内の健診・人間ドック受診者における尿潜血陽性者を対象に、血中バイオマーカーを測定しスコアリングシステムを検証してきたが、生理中の影響による尿潜血陽性者のような再現性に乏しい尿潜血陽性者もいることから、血尿を解析因子より除外し、IgA 腎症を診断できるスコアリングシステムに改訂している。今年度は測定系も安定し、さらに、本研究の共同研究を沖縄県・山形県にも拡大し、解析を行ってきた。昨年の 607 例に比し、1554 例（宮崎県 1178 例、東京都 223 例、沖縄県 108 例、山形県 41 例）の血中バイオマーカーを測定し、上記スコアリングシステムを用いて IgA 腎症患者の割合を推定した。その結果、スコアの高値群が宮崎県では 10.7%、東京都では 18.8%、山形県では 7.3%と地域によるばらつきがみられた。次年度では、地域性を含めて因子解析を行っていく。さらに、今後の課題として、スコア高値群であった症例のなかで、実際に IgA 腎症と確定診断された方がどの程度いるのか、低値群や中間群と診断された症例において、翌年の健診で、どの程度再現性のある血尿がみられるのか、さらには、バイオマーカーがどのように推移するのかを解析することで、本スコアリングシステムを検証していく必要がある。

## A. 研究目的

IgA 腎症は、世界で最も頻度の高い原発性糸球体腎炎であり、本邦に極めて多い腎疾患である。初発症状は血尿が主体で、本邦における発見機転は健診時の血尿が約70%と大半を占めるが、確定診断には腎生検による病理診断を要する。これまでの基礎研究により IgA 腎症患者血中には、糖鎖異常 IgA1 が増加していることが明らかとなり、糖鎖異常 IgA1 の異常糖鎖を認識する Helix Aspersa agglutinin (HAA)レクチンを利用した方法により初めて定量的に確認された (Moldoveanu Z et al, *Kidney Int*, 2007)。我々は、Moldoveanu らとの共同研究でこの測定系を確立し、同様の検討にて日本人の IgA 腎症患者でも疾患活動性と相関することを確認している。さらに、糖鎖異常 IgA1 の糖鎖異常部位を認識する自己抗体との免疫複合体が病因と深く関わり、疾患活動性によく相関することを見出した。しかし、正常者や他の腎炎患者の一部にも糖鎖異常 IgA1 や糖鎖異常 IgA1 免疫複合体の上昇を認めることから、各マーカー単独では有効な診断はできないことが問題であった。しかし、我々は IgA 腎症 135 症例での予備研究で、血清パラメーターと臨床データを Logistic model を用い、IgA 腎症を特異度 81%・感度 91%で診断可能なスコアリングシステムを開発した (論文投稿中)。この背景をふまえ、複数の健診センターの健診・人間ドック受診者を対象に、上記診断方法を用いて1次スクリーニングでの尿潜血陽性者における潜在的 IgA 腎症患者の割合を明らかにし、IgA 腎症の早期診断・治療介入の礎とすることを、本研究の目的とした。

## B. 研究方法

### a. 研究実施施設および対象

東京都の健診施設 (元氣プラザ、同友会、東京都予防医学協会、野村病院の 4 施設) および、宮崎県内の健診施設 (社会保険宮崎江南病院、同心会古賀総合病院、紘和会平和台病院、延岡市医師会病院の 4 施設) に加えて、沖縄県の健診施設 (浦添総合病院健診センター、敬愛会ちばなクリニック、豊見城中央病院附属健康管理センター、沖縄県総合保健協会)、山形県の健診施設 (山形市医師会健診センター、やまがた健康推進機構山形検診センター、山形健康管理センター、高島町役場げんき館、清永会矢吹病院) も参加し、尿潜血陽性者の二次登録を開始した。尿潜血陽性対象者に対し、順天堂大学附属順天堂医院 (センター病院とする)、東京慈恵会医科大学附属病院、宮崎大学医学部附属病院、琉球大学附属病院、山形大学附属病院、また各健診施設の附属診療所にて、血尿の2次スクリーニングを行う。インフォームドコンセントを得た上で、対象者の検体 (血清 5ml) は、各病院・診療所で回収されたのち、匿名符号化したうえで、順天堂大学医学部腎臓内科に送付される。臨床データの管理、バイオマーカーの測定、データ解析はすべて順天堂大学医学部腎臓内科で行われる。

### b. 観察項目

研究対象者の年齢、性別、既往歴、現病歴を聴取する。また、血清クレアチニン (sCr) および血清免疫学的検査 (免疫グロブリン、補体) をエスアールエル検査会社に委託する。バイオマーカー (下記) については、我々がすでに確立した ELISA 系を用いて下記のバイオマーカーを測定する。糖鎖異常 IgA1 については、協和発酵キリン (株) との共同研究で、モノクローナル抗体を用いた ELISA 系を開発し、大量検体の測定体制が可能となった協和メデックスの「KM アッセイセンター」に委託する。



## ・血中バイオマーカー

- ① IgA
- ② 糖鎖異常 IgA1
- ③ IgA-IgG 免疫複合体
- ④ 糖鎖異常 IgA1 特異的 IgA

### c. バイオマーカーのスコア化

上述したバイオマーカーと臨床データ（性別・年齢・血尿・尿蛋白量）を主成分分析と logistic model を用いて多変量解析し、スコア化した。我々の基礎研究にて立証されたスコアリングシステムを用いて感度・特異度より、IgA 腎症の疑いがどの程度強いかを評価した。しかし、腎生検にて確定診断がなされた IgA 腎症患者とその他の腎炎患者を対象としたスコアリングシステムでは、尿潜血陽性者を対象とした本研究参加者のスコアが一律高めにでることから、当初のスコアリングシステムより血尿を除外し、本研究に適した logistic model を使用した。この血尿を除外したスコアリングシステムを我々の基礎研究のコホートでも検証し、IgA 腎症患者と健常人のスコアにおける 95%信頼区間から、IgA 腎症の疑いが強い（B 判定）、IgA 腎症の可能性が低い（A 判定）、またその中間のスコア（C 判定）を算出した。

### d. 結果報告と臨床転帰の追跡

各健診の臨床データから、尿蛋白陽性、あるいは、sCr 上昇を認める対象者も少なくないことが明らかとなり、結果報告の際に、その点も踏まえて、腎臓専門医受診を推奨する内容を加えることとした。上述したスコアリングシステムにより算出されたスコアを元にした判定（A,B,C）に、サブグループとして、蛋白尿陰性かつ sCr 正常を 1 群、蛋白尿陽性を 2 群、蛋白尿陰性かつ sCr 上昇を 3 群とした（巻末結果報告一

覧参照）。測定されたバイオマーカー、各施設からの臨床情報、スコアリングシステムによる結果判定を Microsoft Access を用いたデータベースに入力し、研究協力施設および研究対象者に結果を送付した。

A 判定といっても、一度は尿潜血陽性を認めていることから、検診または、腎臓専門医での経過観察を推奨する結果報告内容としている。上記の結果報告に基づき、同意が得られた 2 次スクリーニング受診者には、2 次スクリーニング施設にて精密検査・腎生検を推奨し、臨床的転帰の追跡を開始した。

### （倫理面への配慮）

インフォームドコンセントを得た上で、対象者の検体（血清 5ml）は、各病院・診療所で回収されたのち、匿名符号化したうえで、順天堂大学医学部腎臓内科に送付される。センター病院および、各基幹病院や健診施設での倫理委員会はすでに承認済みである。

## C. 研究結果

東京都内 4 健診施設、宮崎県内 4 健診施設、沖縄県内 4 健診施設、山形県内 5 健診施設の計 17 施設において倫理委員会の承認を得て、尿潜血陽性者の登録が開始された。平成 26 年 1 月末までに、約 1554 検体についてバイオマーカーの測定を完了し、前述のスコアリングシステムを用いてスコアリングを行った。

本研究参加者のスコアを高値群（IgA 腎症の可能性が高い：12.1%）、低値群（IgA 腎症の可能性が低い：41.7%）、中間群（経過観察が必要とされる群：46.2%）の 3 群に分けた。地域別に解析すると、スコア高値群が、宮崎県で 10.7%、東京都 18.8%、沖縄県 16.7%、山形県で 7.3%とかなりば

らつきがみられることがわかった。また、対象者の血中糖鎖異常 IgA1 値を比較すると、宮崎県の対象者で平均 194.9U/mL であったのに対し、山形県の対象者では、平均 162.0U/mL と低値であった。

#### D. 考察

本研究の参加者は全員尿潜血陽性であるが、地域を問わず、約 7 割の対象者が女性であり、生理中の影響による尿潜血陽性者のような、再現性に乏しい尿潜血陽性者もいることが想定される。本スコアリングシステムを検証し、臨床的に有用性の高いスコアリングシステムを構築するためには、研究対象者の臨床転帰に追跡が必要である。今後、2 次スクリーニング施設での外来受診を推奨し、血尿の再現性、蛋白尿陽性化率、腎生検による確定診断等、臨床的転帰を追跡していく。

#### E. 結論

2 次スクリーニング対象者の追跡研究として、腎生検結果を含めた臨床経過・転帰のデータ収集を行い、データベースを構築する。我々が考案した IgA 腎症の診断スコアリングシステムを検証し、必要に応じて改訂していく必要がある。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- **Suzuki H**, Raska M, Yamada K, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ, Tomino Y, Gharavi AG, Novak J. Cytokines alter IgA1 O-glycosylation by dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II enzymes. *J Biol Chem.* 2014 in press

2014 in press

- **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.* 2014 in press
  - **Hastings MC**, Moldoveanu Z, **Suzuki H**, Berthoux F, Julian BA, Sanders JT, Renfrow MB, Novak J, Wyatt RJ. Biomarkers in IgA nephropathy: relationship to pathogenetic hits. *Expert Opin Med Diagn* 7: 615-27, 2013
  - **鈴木 仁**, 鈴木祐介, 富野康日己 : IgA 腎症患者扁桃と TLR. *Annual Review 腎臓*: 47-56, 2013
- ##### 2. 学会発表
- **Suzuki H**, Suzuki Y, Yanagawa H, Novak J, Tomino Y. Tonsils of patients with IgA nephropathy contain cells producing aberrantly glycosylated IgA1 and anti-glycan antibodies: Implications for tonsillectomy. *ISN World Congress of Nephrology*, 2013, Hong Kong
  - **Suzuki H**. Potential Role of TLR in IgA Nephropathy. *13<sup>th</sup> International Symposium on IgA Nephropathy*. Nanjing, China, 2013
  - Yanagawa H, **Suzuki H**, Suzuki Y, Matsuoka J, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Novel diagnostic approach for IgA nephropathy. *13<sup>th</sup> International Symposium on IgA Nephropathy*.

- Nanjing, China, 2013
- Takahashi K, **Suzuki H**, Yamada K, Hall S, Moldoveanu Z, Poulson K, Kilian M, Mestecky J, Julian BA, Renfrow MB, Novak J. Molecular Characterization of IgA1 secreted by IgA1-producing cell lines from patients with IgA nephropathy. 13<sup>th</sup> International Symposium on IgA Nephropathy. Nanjing, China, 2013
  - 鈴木 仁、Milan Raska、鈴木祐介、山田耕嗣、Jan Novak、富野康日己：糖鎖不全 IgA1 の産生機序：サイトカインによる糖鎖修飾異常. 第 56 回日本腎臓学会、東京、2013
  - **Suzuki H**, Suzuki Y, Makita Y, Yanagawa H, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Tonsillar Cells in Patients with IgA Nephropathy Produce Aberrantly Glycosylated IgA1 and Anti-glycan Antibodies. Annual meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, 2013
  - **Suzuki H**, Yanagawa H, Suzuki Y, Satake K, Julian BA, Novak J, Tomino Y. Pathogenic Role of IgA1-containing Immune Complexes in IgA Nephropathy. Annual meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, 2013
  - **Suzuki H**, Raska M, Yamada K, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ, Tomino Y, Gharavi AG, Novak N. Cytokines Accentuate Synthesis of Galactose-deficient IgA1 in IgA Nephropathy by Dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II Enzymes. Annual meeting of American Society of Nephrology, Atlanta, 2013

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
特記事項なし
2. 実用新案登録  
特記事項なし
3. その他  
特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業））  
分担研究報告書

健診尿潜血陽性者中の診断スコア法によるIgA腎症の割合推定に関する調査—宮崎県—

研究分担者

坂本 なほ子 順天堂大学医学部公衆衛生学教室・非常勤講師

研究協力者

鈴木 仁 順天堂大学大学院医学研究科・腎臓内科・助教

研究要旨

IgA 腎症は、世界で最も頻度の高い原発性糸球体腎炎であり、本邦に極めて多い腎疾患である。初発症状は血尿が主体で、本邦における発見機転は健診時の血尿が約 70%と大半を占めるが、確定診断には腎生検による病理診断を要する。鈴木らが開発した診断スコア法は、残血清を使用し侵襲なく IgA 腎症の診断を可能にする。これを用いて健康診断・人間ドッグ（1次スクリーニング）での尿潜血陽性者における潜在的 IgA 腎症患者の割合を推定することを、本研究の目的とする。平成 25 年度は、宮崎県のデータ 22,718 件を解析した。その結果、暫定的ではあるが、潜在的な IgA 腎症と判定される者の割合は 0.8%（95%CI: 0.7%-0.9%）と推定された。用いたスコア法は暫定的なものであり、今後、対象集団あるいは目的を明確にした上でのスコア法の確立と、検証研究が必要である。

A. 研究目的

IgA 腎症は、世界で最も頻度の高い原発性糸球体腎炎であり、本邦に極めて多い腎疾患である。初発症状は血尿が主体で、本邦における発見機転は健診時の血尿が約 70%と大半を占めるが、確定診断には腎生検による病理診断を要する。

近年、鈴木らは、バイオマーカーを用いて潜在的な IgA 腎症の診断を可能にするスコアリングシステム（以下、スコア法）を開発した。これは、残血清を使用し侵襲なく IgA 腎症の診断を可能にする。しかしながら、このスコア法は、健常者と IgA 腎症患者を判別するものであって、血尿陽

性者から潜在的な IgA 腎症患者をスクリーニングするものではないため、現時点では暫定的なものとなっている。

今年度は、この暫定スコア法を用いて健康診断・人間ドッグ（1次スクリーニング）での尿潜血陽性者における潜在的 IgA 腎症患者の割合を推定した。

B. 研究方法

a. 対象

宮崎県内の健診施設（社会保険宮崎江南病、同心会古賀総合病院、紘和会平和台病院、延岡市医師会病院の 4 施設）において、平成 24 年から 25 年の 1 年間（開始時期が