

進行性腎疾患の発症・進行機序に対する分子遺伝学的解析

●成田 一衛¹⁾ ◆西 慎一²⁾ ◆上野 光博²⁾

1) 新潟大学医歯学総合研究科腎・膠原病内科 2) 新潟大学医歯学総合病院第二内科

〈研究の目的と進め方〉

IgA腎症などの進行性腎疾患の発症と進展に関わる遺伝子を同定することを目的とした。腎生検で確認された多数例の腎疾患症例の遺伝子型を、全染色体を対象としたマイクロサテライトマーカーによる多型解析と、さらに領域を絞った1塩基多型 (SNP) により解析し、同時に、IgAの沈着が無いことを確認した他の増殖性腎炎 (非IgA腎症) と比較することにより、それぞれの腎疾患の発症と進行に関わる特異的な遺伝子座位を同定し、発症の機序を解明する。私共は1万1千例以上の腎生検組織と臨床データに関するデータベースを有し、これらの症例の長年にわたる臨床経過を記録している。これらを利用して糖尿病性腎症やIgA腎症の進行に関与する遺伝子を同定し、有効な治療法の開発に寄与する。

〈研究開始時の研究計画〉

IgA腎症の発症に重要な役割を果たすと考えられる、IgA分子の処理機構に関わる遺伝子の多型をスクリーニングし、IgA腎症の発症、進展に関連があるかを解析する。一方、IgA腎症と非IgA腎症について、全染色体を対象として、400カ所、約10cM以下の間隔で設定したマイクロサテライトマーカーを用いて解析する。責任遺伝子座位を10cM以内の領域に特定する。

〈研究期間の成果〉

- 1) 粘膜においてIgA分子の転送に関与するpIR遺伝子に多型があり、IgA腎症ではA1アレルの頻度が高いことを報告した。また、病的なIgA免疫複合体の形成に関与するFc_γR2遺伝子のプロモーター領域に3カ所のSNPを同定し、IgA腎症と非IgA腎症でハプロタイプ頻度に差がないことを報告した。
- 2) Uteroglobin遺伝子ノックアウトマウスは、IgA腎症に類似の腎病変を起こす。239名のIgA腎症患者を含む570名のUteroglobin遺伝子G38A多型を解析し、IgA腎症発症との関連は無かったが、高血圧・高度蛋白尿を有するIgA腎症では、GG遺伝子型は有意に腎機能予後が不良であった。その他いくつかのSNPとIgA腎症の臨床像、あるいは特定の組織学的所見 (細胞増殖や間質障害など) との間に有意な関連を認めた。
- 3) IgA腎症約270例と非IgA腎症200例を用いて、マイクロサテライトマーカーによる解析を行った。6q22-23の1つのマーカー (D6S1040) に優位な関連を認めた。その後さらに領域を絞ったマーカーを設定して解析したが、周辺に有用な多型性を示すマーカーはなかった。そのため、この領域において24カ所のSNPを解析し、4個のhaplotype blockのうち、最もセントロメア側のblockに関連を認めた。現在、この領域の発現遺伝子について解析している。

〈国内外での成果の位置づけ〉

IgA腎症の遺伝子多型に関する研究は多数の報告がみられるが、本研究のように他の増殖性糸球体腎炎との比較をする試みは行われていない。また多数例の臨床経過を長年にわたって観察し、複数の遺伝的な進行因子を同時

に解析した研究も行われておらず、本研究はこの点でも意義深いものと考えられる。

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

遺伝子採取が済んだ症例は、現在約1,100例である。学外施設で通院中の症例は、当該施設の主治医に文書で同意を得た上での血液採取を依頼している。症例数の増加が今後の課題である。患者の両親の遺伝子については、患者が成人であるため、同居していない場合や、既に両親が他界していることも多い。十分な数を集めるには時間がかかることが予想される。

〈今後の課題〉

日本人の孤発例で6q22-23の10cMの領域に有意な関連がみられた。さらにこの領域のSNPsを解析し責任遺伝子座位を狭めていく。また発症者の両親や同胞から可能な限り遺伝子を採取し、Transmission disequilibrium test (TDT)などの、より検出精度の高い解析方法を応用する。臨床経過と関連する遺伝子型を詳細に解析して、腎機能予後に関するリスク診断システムを構築する。

〈研究期間の全成果公表リスト〉

1. 0111081251
Narita I, Goto S, Saito N, Sakatsume M, Jin S, Omori K, Gejyo F Genetic polymorphisms in the promotor and 5' UTR region of the Fc_γ receptor (CD89) are not associated with the risk of IgA nephropathy. *J Hum Genet* 46: 694-698 (2001).
2. 0111081256
Sakatsume M, Xie Y, Ueno M, Obayashi H, Goto S, Narita I, Homma H, Tasaki K, Suzuki Y, Gejyo: Human glomerulonephritis accompanied by active cellular infiltrates shows effector T cells in urine. *J Am Soc Nephrol* 12: 2636-2644 (2001)
3. 0111081300
Narita I, Kondo D, Goto S, Saito N, Watanabe Y, Yamazaki H, Sakatsume M, Saito S, Gejyo F: Association of gene polymorphism of polymeric immunoglobulin receptor and IgA nephropathy. *Intern Med* 40: 867-872 (2001)
4. 0111081305
Narita I, Goto S, Saito N, Sakatsume M, Ueno M, Arakawa M, Gejyo F: Genetic polymorphism in angiotensinogen promotor region affects progression of IgA nephropathy. *Nephrology* 6: A26-27 (2001)
5. 0111081310
Xie Y, Sakatsume M, Nishi S, Narita I, Arakawa M, Gejyo F: Expression, roles, receptors and regulation of osteopontin in the kidney. *Kidney Int* 60: 1645-1657 (2001)
6. 0201091448
Narita I, Saito N, Goto S, Jin S, Omori K, Sakatsume M, Gejyo F: Role of uteroglobin G38A polymorphism in progression of IgA nephropathy in Japanese patients. *Kidney Int* 61: 1853-1858 (2002)