

# 論文内容要旨

## Expression of age-related factors during the development of renal damage in patients with IgA nephropathy

(IgA 腎症患者の腎生検組織における老化関連因子の  
発現に関する検討)

Clinical and Experimental Nephrology,

in press.

主指導教員：正木 崇生教授

(病院 腎臓内科学)

副指導教員：河野 修興教授

(応用生命科学部門 分子内科学)

副指導教員：松原 昭郎教授

(統合健康科学部門 腎泌尿器科学)

山田 敬子

(医歯薬学総合研究科展開医科学専攻)

## Expression of age-related factors during the development of renal damage in patients with IgA nephropathy (IgA 腎症患者の腎生検組織における老化関連因子の発現に関する検討)

(背景・目的) 慢性腎臓病 (CKD) は、全世界で8-16%の有病率であると推定され、世界的な問題として認識されている。健常人においても加齢とともに腎機能が低下し、70歳以上では約40%がCKD患者であることが知られているが、その病理像は腎間質領域の線維化である。一方、CKDの原因疾患は様々であるが、CKDが腎不全に移行する過程で共通してみられる病理像も腎間質の線維化であり、腎の老化とCKDの進行に同一の病態が関与していると推測される。

近年、様々なストレスによって臓器の老化が誘導されることが報告されている。腎障害との関連が基礎研究で示されている老化関連因子としては、酸化ストレスによるDNA障害の増加、細胞周期の停止した細胞の蓄積、抗老化蛋白であるKlotho蛋白の減少があげられるが、ヒト腎生検組織においてこれらの老化関連因子と腎障害との関連性を同時に検討した報告はない。

本研究は、最も頻度の高い慢性糸球体腎炎である IgA 腎症の腎生検組織を用いて、抗老化蛋白である Klotho 蛋白、酸化ストレスによる DNA 障害のマーカーとして 8-hydroxydeoxyguanosine(8-OHdG)、細胞周期の停止のマーカーとして p16 の発現を評価し、それらの因子と腎疾患の進展との関連を検討した。

(方法・結果) 本院で 2008 年 4 月 1 日から 2010 年 12 月 31 日までに腎生検を施行した患者 71 人について、Klotho 蛋白、8-OHdG、p16 の免疫染色を行い、IgA 腎症の病理学的分類の Lee 分類を用いて 5 群に分類し老化関連因子の発現との関連を検討した。また、腎予後に関連する IgA 腎症の病理的な評価法として確立しているオックスフォード分類を用いメサンギウム細胞増殖、糸球体分節状硬化、尿細管萎縮/間質線維化のそれぞれの病変と老化関連因子の関連も検討した。さらに臨床的な IgA 腎症の予後関連因子として年齢、肥満、高血圧、蛋白尿があり、これらの臨床的な予後関連因子と老化関連因子を説明変数に用いて、病理的に最も腎予後を反映させる腎線維化との関連を、重回帰分析で検討した。

Lee 分類を用いた評価では、IgA 腎症の進行とともに 8-OHdG、p16 の発現は増加し、Klotho 蛋白の発現は減少した。オックスフォード分類では、メサンギウム細胞増殖、糸球体分節状硬化が認められる群は、8-OHdG、p16 の発現が増加した。尿細管萎縮/間質線維化においては、障害が高い群では p16 の発現は増加し、Klotho 蛋白の発現は減少した。単回帰分析では、腎線維化と年齢、BMI、収縮期血圧、尿中蛋白量、8-OHdG、p16、Klotho 蛋白の発現は有意な相関を示した。重回帰分析では年齢、p16 の発現の増加、Klotho 蛋白の発現の低下は独立して腎線維化と相関した。

(考察) 本研究では p16 の発現はメサンギウム病変、尿細管間質病変の進行とと

もに増加し、腎線維化とも独立した相関を示した。ストレス下における細胞周期の停止は、組織障害の回避において重要であるが、細胞周期の停止した細胞の腎での蓄積は、次のストレスへの感受性を亢進させるのみではなく、様々な液性因子を分泌し臓器障害を高めることが知られている。実際に、我々の研究でも、IgA腎症の進展とともに、細胞周期の停止した細胞の蓄積が認められた。

Klotho 蛋白の発現は、糸球体障害とは関連性を認めなかったが、尿細管/間質障害の進行とともに低下していた。Klotho は主として遠位尿細管で発現しているので、尿細管/間質障害に伴う Klotho 発現の低下は障害部位を反映したものであると思われる。Klotho 発現が低下すると腎障害が増悪し、逆にその過剰発現は腎保護効果を有していることが報告されており、腎保護因子である Klotho 発現の低下は、今後の腎障害進展に寄与する可能性がある。

一方、8-OHdG は、糸球体障害に伴って上昇していたが、重回帰解析では 8-OHdG は腎線維化の独立した因子とはならなかった。この結果から、IgA 腎症における酸化ストレスによる DNA 障害は、主として糸球体障害に伴って引き起こされることが示唆された。しかし、これまでに酸化ストレスの腎間質障害との関連性を示す報告も存在し、実際に Lee 分類における検討では、組織障害に伴い 8-OHdG の発現が亢進していた。このように結果が解離した理由として、酸化ストレスによる DNA 障害は、生理的な現象として、正常な個体においても起こっており、そのすべてが臓器障害を反映するものではないからであると考えられた。

本研究の結果より、IgA 腎症の進展にともなって、酸化ストレスによる DNA 障害の増加と細胞周期の停止した細胞の蓄積、Klotho 蛋白の減少が起こり、これら老化関連因子の発現の変化は、腎疾患の進展に関与している可能性がある。