特発性ネフローゼ症候群の発症機序

張田 豊

(受付日：平成 27 年 8 月 18 日)

採用日：平成 27 年 9 月 10 日)

要 旨

小児期発症特発性ネフローゼ症候群の発症機序についてはこれまで様々な検討がなされてきた。先天性ネフローゼ症候群や幼少期発症ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の原因の多くは糸球体上皮細胞の機能に関する遺伝子の異常が原因であることが判明しているが、微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)については未だ原因が不明な部分が多く、様々な仮説が提唱されるに至っている。古くから T 細胞の異常が想定されるようになり、それ以来血中に存在するサイトカイン等の循環因子が糸球体に作用して濾過バリアーの透過性を亢進させると考えられてきた。しかし最近では B 細胞をターゲットとするリツキシマブの有効性が明らかとなり、T 細胞以外のメカニズムも想定されるようになった。また遺伝的素因の検討により、MCNS の原因となるいくつかの遺伝子変異が同定されている。MCNS の発症機序に関する様々な原因仮説を整理し、その解明に向けた今後の課題を議論する。

序 言

小児期発症特発性ネフローゼ症候群の中で微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome: MCNS)は最も頻度の高いものである。その発症機序についてこれまで様々な検討がなされており、特に免疫系の関与が注目されてきた。70 年代から MCNS の原因として T 細胞の異常が想定されるようになり、その後血中に存在する T 細胞由来のサイトカイン等の循環因子が糸球体に作用して濾過バリアーの透過性を亢進させる機序が想定されてきた。しかし最近では B 細胞をター

ゲットとするリツキシマブの有効性が明らかとなり、T 細胞以外の関与も想定されている。また MCNS と関連する遺伝的素因の検討により、原因となるいくつかの遺伝子変異が同定されている。本項では特発性ネフローゼ症候群のうち、特に MCNS の発症機序に関する様々な仮説(表 1)を中心に整理し、その解明に向けた今後の課題を議論する。

特発性ネフローゼ症候群と T 細胞機能の関わり

1970 年代から微小変化型ネフローゼ症候群への T 細胞の機能異常の関与が考えられてきた¹⁾。T 細胞仮説の根拠は、糸球体に液性因子(免疫グロブリンや補体)の沈着がないこと、T 細胞機能を抑制する免疫抑制薬(糖質コルチコイド、シクロスポリン、シクロフォスファミドなど)が効果があること、T 細胞機能を低下させることで知られる麻疹感染に引き続いて寛解する症例があること、また T 細胞腫瘍に MCNS が合併することがあることなどであり²⁾、現在も多くの支持を得ている。ネフローゼ症候群患者の T 細胞を不死化し、その上清をラットに投与すると蛋白尿と足突起の消失が見られるが、コントロールの T 細胞上清ではそのような変化が認められないことも、ネフローゼの T 細胞由来液性因子の存在を強く示唆する根拠と考えられてきた³⁾。

T 細胞には単球・マクロファージから抗原を提示され、免疫反応を調節するヘルパー T 細胞(CD4 抗原陽性)と、ウイルス感染細胞などを傷害するキラー T 細胞(CD8 抗原陽性)がある。さらにヘルパー T 細胞には、Th1 細胞と Th2 細胞とがあり、この両者ではどのようなサイトカインを分泌しているか、あるいはどのようなエフェクター機能を有しているかが異なる。Th1 細胞は IL-2、IFN- γ と TNF- β を産生し、Th2 細胞は IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13 を産生する。これまで様々なグルー

東京大学医学部小児科
連絡著者：〒113-8655 文京区本郷 7-3-1
東京大学医学部小児科 張田 豊
E-mail: haritay-ped@h.u-tokyo.ac.jp
doi.org/10.3165/jjpn.rv.2015.0003

Key words: 特発性ネフローゼ症候群 / 微小変化型ネフローゼ症候群 / 糸球体上皮細胞

表1 ネフローゼ症候群の原因仮説

仮説	時期	根拠	エビデンス	文献
T 細胞	1970 年代～	ステロイドや CyA 等の薬剤の有効性	確定的なデータが不足	1-3
Th1<Th2	1980 年代～	サイトカインプロファイル	報告によりまちまち	3-6
サイトカイン	1990 年代～	T 細胞由来循環因子	報告によりまちまち	4-6
IL-13	2000 年代～	MCNS 患者で血中濃度上昇	データの蓄積が必要	7-11
c-mip	2010 年代～	MCNS での発現量上昇	十分なデータがない	12, 13
TNF α	2000 年代～	阻害薬の有効性	十分なデータがない	14
NF- κ B	2000 年～	ステロイドの有効性	十分なデータがない	15
Treg	2000 年後半～	抑制性 T 細胞の機能の変化	データの蓄積が必要	16, 17
DNA メチル化	2010 年代～	MCNS での変化	データの蓄積が必要	18, 19
B 細胞	2010 年代～	リツキシマブの有効性	データの蓄積が必要	20, 21
Hemopexin	2000 年代～	MCNS 患者で活性上昇	十分なデータがない	22-24
Angptl4	2010 年代～	MCNS 患者で血中濃度上昇	高脂血症と関与する可能性	25, 26
suPAR	2010 年代～	FSGS 患者で血中濃度上昇	否定的	27-33
CD80	2000 年代～	アバタセプトの有効性?	データの蓄積が必要	34-39
ポドサイト因子	2000 年代～	家族性の症例の存在, GWAS データ	いくつかの因子は原因と確定	40-49

プにより MCNS 患者における血中サイトカイン濃度の動態が検討されてきた⁴⁾。MCNS 患者の寛解期では正常コントロールとサイトカイン濃度は大きな違いがないがネフローゼ発症時には IL-4 や IL-13 濃度が上昇している, すなわち Th2 優位の変動が見られるとする報告がある一方, これらの変動については否定的な報告もあり, 一定した見解には至っていない⁵⁾⁶⁾。結果が一致しない理由としては患者の背景が同一でない可能性や検体採取の方法, タイミングの問題などの解析の標準化がされていないことに加え, 適切な培養細胞やモデル動物が存在しないという in vitro 系の限界も大きく関与している。現状では Th1 あるいは Th2 の優位性によりネフローゼ症候群が発症するという確立した根拠はない。

一方で, T 細胞における mRNA 発現パターンの検討により Yap らはネフローゼ症候群患者の T 細胞で IL-13 の mRNA 発現レベルが上昇していることを見出した⁷⁾。その後血中 IL-13 濃度上昇や T 細胞での発現上昇は他のグループによっても確認された⁸⁾⁹⁾。糸球体上皮細胞には IL-13 の受容体が発現しており, 培養糸球体上皮細胞に IL-13 を添加することによりバリア機能が低下する¹⁰⁾。さらに IL-13 をラットで強発現させると MCNS 様の腎症を生じることから¹¹⁾, MCNS 患者における IL-13 の上昇が病態に何らかの影響を及ぼしている可能性がある。しかし IL-13 についても必ずしも MCNS 患者で血中濃度が高くないとする報告もあり, 腎局所でのサイトカイン濃度の検討なども含めた今後の検証が必要である。

また T 細胞の cDNA の解析により MCNS で c-mip (c-maf inducing protein) と呼ばれる分子の発現が上昇してい

ることが報告されている¹²⁾。その後の解析でこの分子の発現は T 細胞だけでなく糸球体上皮細胞でもネフローゼの再発時に発現が上昇することが明らかになった¹³⁾。c-mip を糸球体上皮細胞で強制発現させたマウスは蛋白尿を生じること, また c-mip がスリット膜によるチロシンキナーゼシグナルを修飾することから c-mip が MCNS での糸球体上皮細胞障害のメディエーターである可能性が示唆されている¹³⁾。

また, TNF α 阻害薬がネフローゼ患者に効果があったとする報告¹⁴⁾や, NF- κ B 経路が MCNS 患者の血球中で活性化されているなどの報告¹⁵⁾もあるが, 症例数が少なく, その後の追試の報告がなされていない現状である。

T 細胞には制御性 T 細胞と呼ばれる免疫応答に対して抑制的な作用を持つ集団が存在する。この CD25 陽性 CD4 陽性制御性 T 細胞は転写因子 Foxp3 を特異的に発現している。FOXP3 遺伝子は制御性 T 細胞の発生および機能におけるマスター遺伝子であると考えられている。MCNS の再発時の検討で抑制性 T 細胞の細胞数自体は正常と変わらないものの, T 細胞の増殖を抑える能力が MCNS 再発時の制御性 T 細胞では低下していることが報告されている¹⁶⁾。また FOXP3 遺伝子の変異を原因とする X 染色体伴性劣性遺伝疾患の IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked, X 染色体連鎖免疫制御異常多発性内分泌障害消化器病) 症候群では, I 型糖尿病が 80%, 自己免疫性甲状腺炎が 70%, そのほか溶血性貧血, 血小板減少性紫斑病など様々な自己免疫疾患が生後 3 年以内に発症するが, 一部の症例はネフローゼ症候群を合併することが報告されており¹⁷⁾, MCNS と制御性 T 細胞の関連が強く示唆される。

ネフローゼにおける T 細胞分画の変化の検討は始まったばかりといえる。

MCNS 患者のリンパ球におけるエピゲノムの変化の検討も行われている。これまで MCNS におけるヒストンメチル化¹⁸⁾ や DNA のメチル化¹⁹⁾ の変化が報告されているが、現状ではこれが疾患発症の元となるリンパ球機能の変化と関連しているのかについてのデータはない。ステロイドはエピジェネティックな変化を誘導することから、MCNS におけるステロイド感受性のメカニズムを理解する上でこの分野は今後重要な領域となると予測される。

特発性ネフローゼ症候群と B 細胞機能の関わり

一般的な免疫応答の流れとしては、樹状細胞が異物を認識すると、まず T 細胞が活性化され、次に B 細胞が活性化される。活性化された B 細胞は、プラズマ細胞に分化し、抗体を産生する。現在 B 細胞は自己抗体産生に加え、その抗原提示能、共刺激分子発現能、サイトカイン産生能など多彩な機能を営むエフェクター B 細胞として機能していると考えられている。B 細胞は樹状細胞、T 細胞、マクロファージ・好中球などの免疫・炎症担当細胞との相互作用を通じて様々な病態へ深く関与している。

MCNS における B 細胞の機能については T 細胞に比べ研究が極めて乏しいが、臨床的には B 細胞抗原である CD20 に対するヒト型のモノクローナル抗体であるリツキシマブが頻回再発型ネフローゼ症候群に対して有効であること²⁰⁾、すなわち B 細胞を枯渇させることが MCNS の治療となることが明らかとなった。しかしこの効果がリツキシマブによる B 細胞に対する作用なのか、B 細胞を介した T 細胞機能の変化によるものかは明らかではない。一方でリツキシマブは acid sphingomyelinase-like phosphodiesterase 3b (SMPDL-3b) という糸球体上皮細胞に発現する蛋白と結合する。ネフローゼ患者血清は培養糸球体上皮細胞の SMPDL-3b の発現量を低下させ、その下流で細胞骨格の変化を惹起して濾過バリアー機能を低下させるが、リツキシマブは SMPDL-3b の発現量を上昇させ、患者血清による変化を抑制する²¹⁾。これはリツキシマブが免疫細胞を介さずに糸球体上皮細胞に直接作用して蛋白尿抑制作用を持つ可能性を示唆するものであるが、このメカニズムがリツキシマブの臨床的効果にどれほど関与しているのかは現時点では不明である。

その他の循環因子

MCNS と関連するその他の血中因子候補の一つとして Hemopexin が挙げられる。Hemopexin はヘムの代謝に関わる酵素で、ラットに Hemopexin を投与することにより可逆性の蛋白尿が惹起される²²⁾。Hemopexin 活性は MCNS 患者で増加しており²³⁾、Hemopexin は in vitro で Nephrin を介して糸球体上皮細胞の細胞骨格に作用することから²⁴⁾、MCNS の一つのパクターである可能性がある。しかしこの報告は症例数が少なく、一般的な事象なのかどうかについては不明である。

もう一つの血中因子候補は Angiopoietin-like 4 (Angptl4) である。2011 年に Chugh らは MCNS 患者の血中に Angptl4 が増加していることを見出した。患者の糸球体においても Angptl4 の発現が上皮細胞で増強しており、マウスで糸球体上皮細胞特異的に Angptl4 を強発現させると蛋白尿を生ずることから、Angptl4 の上昇がネフローゼの原因の一つなのではないかと注目を集めた²⁵⁾。しかし、その可能性は現在では否定的と考えられる。それはその後の解析で肝臓において Angptl4 を発現させたマウスでは蛋白尿を呈しないことや、血中の Angptl4 は糸球体内皮細胞に働きかけ、むしろ蛋白尿を低下させる効果があること²⁶⁾が判明したからである。興味深いことに Angptl4 濃度は血中アルブミンが低下することにより上昇するが、Angptl4 はリポ蛋白リパーゼ (LPL) の活性を抑制する作用を持つため、それによりトリグリセリドから FFA への変換が抑制され、高脂血症をきたす²⁶⁾。そのため Angptl4 はネフローゼにおける高脂血症の一端を担っている可能性が指摘されている。

ネフローゼ症候群の液性因子として 2011 年にマイアミ大学の Reiser のグループは FSGS 患者血清、特に再発時の血清で可溶性ウロキナーゼ受容体 (suPAR: soluble urokinase receptor) の濃度上昇がみられることを報告した²⁷⁾。suPAR はウロキナーゼ受容体から GPI-アンカー部が切断されて可溶性となる血中循環蛋白である²⁸⁾。大規模なコホートにおいても巣状糸球体硬化症患者で血清中の suPAR 濃度の上昇が確認され²⁹⁾、またこの蛋白をマウスに投与することにより蛋白尿が生じることなどから、suPAR が糸球体硬化症の原因因子の一つ、さらには FSGS と MCNS の病態の違いを説明する因子ではないかと考えられた。しかし多数の別のグループによる検討により suPAR は腎機能低下をきたす他の疾患でも上昇し、suPAR 濃度は糸球体濾過量と負の相関を示すことが判明し、腎機能との相関以上の suPAR 濃度上昇の意

義はないとする報告が相次いでいる^{30)~33)}。現状ではネフローゼの病因としての suPAR については否定的と考えざるを得ない。

CD80(B7-1)

一般的な抗原提示において、異物は樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞によって取り込まれ抗原として提示される。T 細胞は T 細胞受容体(T cell receptor: TCR)を介して抗原提示細胞上の抗原情報を認識し、自ら活性化して分裂したりエフェクター細胞へと分化する。この情報交換の際、T 細胞は抗原提示細胞と強固に接着し、その接着面に“免疫シナプス”を形成する。CD80(B7-1)は膜蛋白質であり、活性化 B 細胞と抗原提示細胞に発現する。CD80 は TCR の活性化に呼応して CD4+T 細胞上の CD28 と結合し、T 細胞の増殖を促進する。このように CD80 と CD28 の間の相互作用 / 共刺激シグナル伝達は T 細胞と B 細胞または抗原提示細胞間での重要な情報伝達を担っており、獲得免疫応答を調整している。一方、負の補助刺激受容体である CTLA-4 も CD80 をリガンドとして結合するが、その親和性が CD28 と CD80 の結合の数十倍と高いため CD28 と CD80 の結合、すなわち CD28 シグナルを強力に阻害する。

糸球体上皮細胞が刺激を受け傷害されると CD80 を発現するようになることが動物実験により明らかにされた³⁴⁾。また MCNS の再発時に尿中の CD80 濃度が上昇するが、これは寛解期や FSGS 患者ではみられないことから、CD80 の発現変化は MCNS で特異的にみられる現象である可能性も示唆されていた³⁵⁾。MCNS 患者の血清を培養ポドサイトに添加すると CD80 の発現が上昇することが *in vitro* でも示されており³⁶⁾、MCNS と CD80 発現量との間には密接な関連があると考えられる。このようにまず血清中の何らかの刺激による CD80 の発現誘導を 1st hit、その後の CD80 のシグナルを抑制する CTLA4 の発現低下を 2nd hit とし、それらの結果 CD80 の恒常的に活性が上昇することが MCNS の原因であるとする two-hit 仮説も提唱され始めている³⁷⁾。

アバタセプトは CTLA4 と IgG のキメラタンパク質であり、CD80 と結合することにより CD80-CD28 シグナルを抑制し免疫応答を減弱させる。そこでアバタセプトにより糸球体上皮細胞上の CD80 を抑制することが蛋白尿の減弱につながるのか、最近複数のグループにより検討が行われた。Yu らは 5 人の FSGS 患者(4 人はリツキシマブ抵抗性、1 人はステロイド抵抗性ネフローゼ症候

群)にアバタセプトを投与し、いずれの患者においてもネフローゼレベルの蛋白尿が改善したと報告した³⁸⁾。一方で、Garin らはアバタセプトが MCNS 患者において一時的な蛋白尿抑制効果を持ったのに対して、FSGS 患者では尿中 CD80 抗原が減少するにもかかわらず、蛋白尿に変化がなかったと報告している³⁹⁾。また別のグループからアバタセプトが FSGS 患者の蛋白尿への効果は乏しいことが報告されている⁴⁰⁾。ネフローゼ症候群における CD80 の作用、およびアバタセプトの効果については今後の症例の集積が必要である。

ポドサイト因子

先天性ネフローゼ症候群やステロイド抵抗性ネフローゼ症候群では原因遺伝子が明らかになりつつある(表 2)。これらは発症年齢により、先天性ネフローゼ症候群として生後早期に症状の出るもの(*NPHS1*, *NPHS2*, *NPHS3*, *CD2AP*, *MYO1E*, *PTPRO*)、常染色体優性遺伝の形式をとる成人発症のもの(*TRPC6*, *ACTN4*, *INF2*)、他臓器症状を伴うもの(*WT1*, *LAMB2*, *LMX1B*, *MYH9*)、と便宜上 3 つに大きく分類することができる。これらの遺伝子産物のうち *LAMB2* は基底膜成分である Laminin $\beta 2$ をコードするが、その他の多くの遺伝子は糸球体上皮細胞に強く発現する蛋白質をコードしているため、これらの疾患はポドサイト病(Podocytopathy)の一種態ととらえることができる。なお、欧米の検討では生後 1 年以内に発症する乳児ネフローゼ症候群の 3 分の 2 は 4 つの遺伝子変異で説明され(*NPHS1*-24%, *NPHS2*-38%, *LAMB2*-5%, *WT1*-3%), 2 歳未満発症のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 / 先天性ネフローゼ症候群においては現在判明しているうちの 24 遺伝子の変異が 9 割近くに見出されることも報告されている⁴¹⁾。ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群においても 2000 名を超える症例の解析から既知の 27 遺伝子で説明される症例が 3 割に及ぶことが報告されている⁴²⁾。

ステロイド感受性ネフローゼ症候群(SSNS)や MCNS では遺伝的背景がどの程度発症に関与しているのだろうか? ステロイド感受性ネフローゼ症候群の同胞内での発症は 3%とされており、家族的な発症自体は稀である⁴³⁾。確かに SRNS に比べて SSNS では既知の遺伝子異常の頻度は極めて低く、例えば 38 名の SSNS の解析では遺伝子異常を有するものは見つからなかった⁴⁴⁾。しかし病理学的に MCNS とされている症例においても遺伝子変異が原因となる症例も存在する。例えば本邦の蛋白尿を繰り返す兄弟において軽微な Nephrin の異常が

表2 ネフローゼ症候群の遺伝因子

	遺伝子	遺伝子座	遺伝形式	OMIM	腎組織	蛋白	役割
1. 主に小児期に発症するもの	<i>NPHS1</i>	19q13.1	AR	602716	FSGS/MGC	Nephrin	スリット膜成分
	<i>NPHS2</i>	1q25-31	AR	604766	FSGS/MGC	Podocin	スリット膜成分
	<i>NPHS3</i>	10q23-24	AR	610725	DMS/FSGS	PLCε1	?
	<i>WT1</i>	11p13	AD(女性)	256370	DMS/FSGS	WT1	転写因子
	<i>CD2AP</i>	6p12.3	AR	607832	FSGS	CD2AP	スリット膜成分
	<i>PTPRO</i>	12p12	AR	600579	FSGS/MGC	GLEPP1	頂端膜蛋白
	<i>MYO1E</i>	15q22.2	AR	601479	FSGS	Myosin1e	足突起—細胞骨格
	<i>ARHGDI</i>	17q25.3	AR	601925	DMS/FSGS	RhoGDI	細胞骨格
	<i>ADCK4</i>	19q13.2	AR	615567	FSGS	ADCK4	酵素
	<i>EMP2</i>	16p13.13	AR	602334	MCD	EMP2	膜蛋白
	<i>CRB2</i>	9q33.3	AR	609720	FSGS	Crumbs2	膜蛋白
	<i>COQ2</i>	4q21-22	AR	609825	FSGS/CG	COQ2	ミトコンドリア酵素
	<i>LMX1B</i>	9q34.1	AD	161200	FSGS/MCNS	LMX1b	転写因子
2. 主に成人発症するもの	<i>INF2</i>	14q32.33	AD	613237	FSGS	INF2	足突起—細胞骨格
	<i>ACTN4</i>	19q13	AD	604638	FSGS	α-actinin4	足突起—細胞骨格
	<i>ARHGAP24</i>	4q21	AD	610586	FSGS	Filgap	Rho 蛋白質
	<i>ANLN</i>	7p14.2	AD	616027	FSGS	Anilin	足突起—細胞骨格
	<i>TRPC6</i>	11q21-22	AD	603652	FSGS	TRPC6	スリット膜成分
3. 他臓器症状を伴うもの							
眼異常	<i>LAMB2</i>	3p21	AR	609049	DMS/FSGS	Lamininβ2	基底膜成分
性分化異常, Wilms 腫瘍	<i>WT1</i>	11p13	AD	194080	DMS	WT1	転写因子
性分化異常	<i>WT1</i>	11p13	AD	136680	FSGS	WT1	転写因子
爪, 骨変形	<i>LMX1B</i>	9q34.1	AD	161200	FSGS/MCNS	LMX1b	転写因子
脳室拡大	<i>CRB2</i>	9q33.3	AR	609720	FSGS	Crumbs2	膜蛋白
骨形成不全, 免疫不全	<i>SMARCAL1</i>	2q35	AR	606622	FSGS	SMARCAL1	細胞骨格
神経症状	<i>COQ2</i>	4q21-22	AR	609825	FSGS/CG	COQ2	ミトコンドリア酵素
神経症状, 難聴	<i>COQ6</i>	14q24.3	AR	614647	FSGS	COQ6	ミトコンドリア酵素
神経症状	<i>PDSS2</i>	6q21	AR	610564	FSGS	DLP1	ミトコンドリア酵素
神経症状	<i>MTTL1</i>	ミトコンドリア		590050	FSGS	MTTL1	ミトコンドリア酵素
神経症状	<i>SCARB2</i>	4q21.1	AR	602257	FSGS	LIMPII	リソソーム
表皮水疱症, 幽門閉鎖	<i>ITGB4</i>	17q25.1	AR	147557	FSGS	Integrinβ4	基底膜/細胞接着
表皮水疱症, 難聴	<i>CD151</i>	11p15.1	AR	602243	基底膜異常	Tetraspanin	基底膜/細胞接着
早老症	<i>ZMPSTE24</i>	1p34	AR	606480	FSGS	STE24	?
間質性肺疾患, 表皮水疱症	<i>ITGA3</i>	17q21.33	AR	605025	FSGS	Integrinα3	基底膜/細胞接着
血小板異常	<i>MYH9</i>	22q11.2	AD	160775	FSGS	Myosin Heavy Chain 9	足突起—細胞骨格
4. 疾患関連遺伝子	<i>GPC5</i>	13q31.3		602446	NS	GPC5	?
	<i>HLADQA1</i>	6p21.32		146880	SSNS	HLA-DQA1	T 細胞シグナル
	<i>PLCG2</i>	16q23.3		600220	SSNS	Phospholipase C γ2	Ca シグナル
	<i>APOL1</i>	22q12.3		603743	FSGS	Apolipoprotein L-1	?
	<i>MYO1E</i>	15q22.2		601479	FSGS	Myosin1e	足突起—細胞骨格
	<i>CUBN</i>	10p13		602997		Cubilin	受容体

AR: 常染色体劣性遺伝, AD: 常染色体優性遺伝

DMS: びまん性メサングウム硬化症, FSGS: 巣状分節性糸球体硬化症, CG: 虚脱性糸球体腎症, MGC: 微小糸球体病変

報告されている⁴⁵⁾。また Nail-Patella 症候群の原因遺伝子 *LMX1B* の変異が腎外症状を呈さずに蛋白尿のみを呈する患者において見出されている⁴⁶⁾。さらに, 幼少期発症の家族性 SSNS の解析により *EMP2* の遺伝子変異が見出されている⁴⁷⁾。*EMP2* は糸球体上皮細胞や内皮細胞に発現しており, 膜蛋白質のカベオリンの発現を制御しており, その変異が上皮細胞の形態変化の原因となると考えられる。またその他の遺伝子異常として, *SRNS* の原因として見出された kidney ankyrin repeat-containing pro-

tein 1 (KANK) 1, 2, 4 の変異が SSNS/MCNS 患者にも見出されている⁴⁸⁾。これらの事実から, 糸球体上皮細胞機能に影響する遺伝子変異は必ずしも先天性ネフローゼ症候群や *SRNS* という病像を呈さずに, *SSNS/MCNS* の原因ともなりうることを示唆される。

ある遺伝子変異の有無によって病気の発症が決定されるような原因遺伝子のみではなく, 感受性遺伝子と呼ばれるような, 発症のリスクをあげる遺伝子多型についても大規模な検討が始まっている。複数の感受性遺伝子を

原因とする疾患の場合、それぞれの遺伝子をもつ発症リスクの大きさは「オッズ比」であらわされる。具体的には、感受性遺伝子をもたない人に比べて、感受性遺伝子をもつ人のリスクが何倍になるかという数値で表される。ゲノムワイド関連解析 (Genome Wide Association Study: GWAS) は、ヒトの全ゲノム中に 1000 万種以上もあるといわれる SNPs (一塩基多型: ゲノム上で一塩基だけが他のものに置き換わっている変異のうち、特定の集団の 1% 以上にみられるものをいう) の代表的なものをマーカーとして使い、特定の個人が全ゲノム中にどのような SNPs をもつのかを網羅的に検討するものである。本邦の 200 例弱の後天性ネフローゼ症候群を対象とした GWAS が行われ、Glypican-5 をコードする *GPC5* のイントロンにおける SNP 多型がネフローゼ症候群の発症と相関することが報告された。Glypican-5 は糸球体上皮細胞に発現しているが、糸球体上皮細胞特異的に Glypican-5 をノックダウンしたマウスでは実験的な蛋白尿発症に抵抗性を示すことから、この遺伝子の発現量により糸球体上皮の傷害への感受性が規定されと考えられている⁴⁹⁾。また、200 例ほどの小児期発症ステロイド感受性ネフローゼ症候群の GWAS 解析では、6 番染色体上の *HLA-DQA1* の多型の割合が SSNS で有意に上昇していた (オッズ比 2.1)⁵⁰⁾。これらの多型そのものだけでは疾患の発症する訳ではないが、こういった複数の感受性遺伝子の関与がネフローゼ発症のリスクに大きく影響する可能性がある。今後広まると考えられるこれらの巨視的ゲノム解析は感受性遺伝子の動態を明らかにするのみならず、特定の民族や人種などの集団にみられる遺伝的な構造を明らかにするためにも有効である。

なぜ未だに MCNS の原因がわからないのか？

ネフローゼ症候群については古くは 15 世紀から記載があり、これまで述べた通り 1970 年代からその原因について様々な検討が行われてきた。先天性ネフローゼ症候群やステロイド抵抗性ネフローゼ症候群については遺伝子異常が明らかになり、多くの部分が糸球体上皮細胞異常で説明されることが判明しているが、MCNS については現在に至ってもまだ不明な部分が多い。この理由には以下のような様々な可能性が考えられる。

- (1) 現在解析されている血中因子 (サイトカイン等を含む) 以外の因子による
- (2) 原因 (遺伝的、免疫的背景あるいは循環因子) が単一ではない
- (3) 複数の因子の組み合わせによって発症する (例: 糸球

体上皮細胞因子+免疫因子、T 細胞因子+B 細胞因子、1st hit+2nd hit など)

- (4) 遺伝的な複数の因子の複合した結果発症する (Double Heterozygosity など)

また、ネフローゼ症候群の原因解析に関する研究の困難な理由も様々挙げられる。

- (1) 信頼できる in vitro 再現系、動物モデルが確立されていない
- (2) ステロイド等の免疫抑制薬の投与が行われるため、治療後の血液あるいは尿サンプルを解析に含めるとその影響を無視できない
- (3) 小児特有の疾患であり、FSGS を含めた内科領域の研究に比べて研究者および研究費が少ない
- (4) 原因究明を目的とした大規模なレジストリーが行われていない

今後の検討としてはこれらの問題点を踏まえ、ゲノム/エピゲノム/プロテオーム/トランスクリプトームなどの網羅的解析を大規模なコホートを用いて行う必要があると考えられる。また家族歴のある患者の遺伝的背景を明らかにすることが、より一般的な特発性ネフローゼ症候群の発症原因に迫る契機となるかもしれない。

結 び

特発性ネフローゼ症候群の治療の中心は依然としてステロイドを基礎とした免疫抑制療法であり、多彩な副作用が問題となる。ネフローゼ症候群の原因解明の最終的な目標は原因を元にした特異的な治療や予防法を見出すことであり、今後の検討がステロイドに代わる新たな創薬など革新的治療法の開発につながることを期待される。

「日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益相反に関する開示事項はありません。」

文 献

- 1) Shalhoub RJ: Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974; 2: 556-560.
- 2) Lagrue G, Xheneumont S, Branellec A, Hirbec G, Weil B: A vascular permeability factor elaborated from lymphocytes. I. Demonstration in patients with nephrotic syndrome. *Biomedicine* 1975; 23: 37-40.
- 3) Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M: A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int* 1991; 40: 453-460.
- 4) Pereira Wde F, Brito-Melo GE, Guimaraes FT, Carvalho TG, et al: The role of the immune system in idiopathic nephrotic syndrome. a

- review of clinical and experimental studies. *Inflamm Res* 2014; 63: 1–12.
- 5) Araya CE, Wasserfall CH, Brusko TM, Mu W, Segal MS, Johnson RJ, Garin EH: A case of unfulfilled expectations. Cytokines in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 603–610.
- 6) Kanai T, Shiraishi H, Yamagata T, Ito T, Odaka J, Saito T, Aoyagi J, Momoi MY: Th2 cells predominate in idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14: 578–583.
- 7) Yap HK, Cheung W, Murugasu B, Sim SK, Seah CC, Jordan SC: Th1 and Th2 cytokine mRNA profiles in childhood nephrotic syndrome: evidence for increased IL-13 mRNA expression in relapse. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 529–537.
- 8) Mishra OP, Teli AS, Singh U, Abhinay A, Prasad R: Serum immunoglobulin E and interleukin-13 levels in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Trop Pediatr* 2014; 60: 467–471.
- 9) Komatsuda A, Wakui H, Iwamoto K, Togashi M, Masai R, Maki N, Sawada K: GATA-3 is upregulated in peripheral blood mononuclear cells from patients with minimal change nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2009; 71: 608–616.
- 10) Van Den Berg JG, Aten J, Chand MA, Claessen N, Dijkink L, Wijdenes J, Lakkis FG, Weening JJ: Interleukin-4 and interleukin-13 act on glomerular visceral epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 413–422.
- 11) Lai KW, Wei CL, Tan LK, Tan PH, Chiang GS, Lee CG, Jordan SC, Yap HK: Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1476–1485.
- 12) Grimbert P, Valanciute A, Audard V, Pawlak A, Le gouvêlo S, Lang P, Niaudet P, Bensman A, Guellaën G, Sahali D: Truncation of C-mip (Tc-mip), a new proximal signaling protein, induces c-maf Th2 transcription factor and cytoskeleton reorganization. *J Exp Med* 2003; 198: 797–807.
- 13) Zhang SY, Kamal M, Dahan K, Pawlak A, Ory V, Desvaux D, Audard V, Candelier M, BenMohamed F, Mohamed FB, Matignon M, Christov C, Decrouy X, Bernard V, Mangiapan G, Lang P, Guellaën G, Ronco P, Sahali D: c-mip impairs podocyte proximal signaling and induces heavy proteinuria. *Sci Signal* 2010; 3: ra39.
- 14) Bitzan M, Babayeva S, Vasudevan A, Goodyer P, Torban E: TNF α pathway blockade ameliorates toxic effects of FSGS plasma on podocyte cytoskeleton and β 3 integrin activation. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 2217–2226.
- 15) Sahali D, Pawlak A, Le Gouvêlo S, Lang P, Valanciutė A, Remy P, Loirat C, Niaudet P, Bensman A, Guellaën G: Transcriptional and post-transcriptional alterations of IkappaB α in active minimal-change nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1648–1658.
- 16) Araya C, Diaz L, Wasserfall C, Atkinson M, Mu W, Johnson R, Garin E: T regulatory cell function in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1691–1698.
- 17) Hashimura Y, Nozu K, Kanegane H, Miyawaki T, Hayakawa A, Yoshikawa N, Nakanishi K, Takemoto M, Iijima K, Matsuo M: Minimal change nephrotic syndrome associated with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1181–1186.
- 18) Zhang L, Dai Y, Peng W, Lu J, Zhang Y, Wang L: Genome-wide analysis of histone H3 lysine 4 trimethylation in peripheral blood mononuclear cells of minimal change nephrotic syndrome patients. *Am J Nephrol* 2009; 30: 505–513.
- 19) Kobayashi Y, Aizawa A, Takizawa T, Yoshizawa C, Horiguchi H, Ikeuchi Y, Kakegawa S, Watanabe T, Maruyama K, Morikawa A, Hatada I, Arakawa H: DNA methylation changes between relapse and remission of minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 2233–2241.
- 20) Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tsuchida N, Kamei K, Miura K, Aya K, Nakanishi K, Ohtomo Y, Takahashi S, Tanaka R, Kaito H, Nakamura H, Ishikura K, Ito S, Ohashi Y; Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group: Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1273–1281.
- 21) Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguilon-Prada R, Jauregui AN, Li J, Mattiazzi A, Ciancio G, Chen L, Zilleruelo G, Abitbol C, Chandar J, Seeherunvong W, Ricordi C, Ikehata M, Rastaldi MP, Reiser J, Burke GW 3rd.: Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011; 3: 85ra46.
- 22) Cheung PK, Klok PA, Baller JF, Bakker WW: Induction of experimental proteinuria in vivo following infusion of human plasma hemopexin. *Kidney Int* 2000; 57: 1512–1520.
- 23) Bakker WW, van Dael CM, Pierik LJ, van Wijk JA, Nauta J, Borghuis T, Kapoos JJ: Altered activity of plasma hemopexin in patients with minimal change disease in relapse. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1410–1415.
- 24) Lennon R, Singh A, Welsh GI, Coward RJ, Satchell S, Ni L, Mathieson PW, Bakker WW, Saleem MA: Hemopexin induces nephrin-dependent reorganization of the actin cytoskeleton in podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2140–2149.
- 25) Clement LC, Avila-Casado C, Macé C, Soria E, Bakker WW, Kersten S, Chugh SS: Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med* 2011; 17: 117–122.
- 26) Clement LC, Macé C, Avila-Casado C, Joles JA, Kersten S, Chugh SS: Circulating angiopoietin-like 4 links proteinuria with hypertriglyceridemia in nephrotic syndrome. *Nat Med* 2014; 20: 37–46.
- 27) Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, Maiguel D, Karumanchi SA, Yap HK, Saleem M, Zhang Q, Nikolic B, Chaudhuri A, Daftarian P, Salido E, Torres A, Salifu M, Sarwal MM, Schaefer F, Morath C, Schwenger V, Zeier M, Gupta V, Roth D, Rastaldi MP, Burke G, Ruiz P, Reiser J: Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011; 17: 952–960.
- 28) Sidenius N, Sier CF, Blasi F: Shedding and cleavage of the urokinase receptor (uPAR): identification and characterisation of uPAR fragments in vitro and in vivo. *FEBS Lett* 2000; 475: 52–56.
- 29) Wei C, Trachtman H, Li J, Dong C, Friedman AL, Gassman JJ, McMahan JL, Radeva M, Heil KM, Trautmann A, Anarat A, Emre S, Ghiggeri GM, Ozaltin F, Haffner D, Gipson DS, Kaskel F, Fischer DC, Schaefer F, Reiser J, PodoNet and FSGS CT Study Consortia: Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 2051–2059.
- 30) Meijers B, Maas RJ, Sprangers B, Claes K, Poesen R, Bammens B, Naesens M, Deegens JK, Dietrich R, Storr M, Wetzels JF, Evenepoel P, Kuypers D: The soluble urokinase receptor is not a clinical marker for focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2014; 85: 636–640.
- 31) Bock ME, Price HE, Gallon L, Langman CB: Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels and idiopathic

- FSGS in children: a single-center report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1304-1311.
- 32) Harita Y, Ishizuka K, Tanego A, Sugawara N, Chikamoto H, Akioka Y, Tsurumi H, Miura K, Gotoh Y, Tsujita M, Yamamoto T, Horike K, Takeda A, Oka A, Igarashi T, Hattori M: Decreased glomerular filtration as the primary factor of elevated circulating suPAR levels in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1553-1560.
 - 33) Wada T, Nangaku M, Maruyama S, Imai E, Shoji K, Kato S, Endo T, Muso E, Kamata K, Yokoyama H, Fujimoto K, Obata Y, Nishino T, Kato H, Uchida S, Sasatomi Y, Saito T, Matsuo S: A multicenter cross-sectional study of circulating soluble urokinase receptor in Japanese patients with glomerular disease. *Kidney Int* 2014; 85: 641-648.
 - 34) Reiser J, von Gersdorff G, Loos M, Oh J, Asanuma K, Giardino L, Rastaldi MP, Calvaresi N, Watanabe H, Schwarz K, Faul C, Kretzler M, Davidson A, Sugimoto H, Kalluri R, Sharpe AH, Kreidberg JA, Mundel P: Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 113: 1390-1397.
 - 35) Garin EH, Mu W, Arthur JM, Rivard CJ, Araya CE, Shimada M, Johnson RJ: Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2010; 78: 296-302.
 - 36) Ishimoto T, Cara-Fuentes G, Wang H, Shimada M, Wasserfall CH, Winter WE, Rivard CJ, Araya CE, Saleem MA, Mathieson PW, Johnson RJ, Garin EH: Serum from minimal change patients in relapse increases CD80 expression in cultured podocytes. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 1803-1812.
 - 37) Ishimoto T, Shimada M, Araya CE, Huskey J, Garin EH, Johnson RJ: Minimal change disease: a CD80 podocytopathy? *Semin Nephrol* 2011; 31: 320-325.
 - 38) Yu CC, Fornoni A, Weins A, Hakroush S, Maiguel D, Sageshima J, Chen L, Ciancio G, Faridi MH, Behr D, Campbell KN, Chang JM, Chen HC, Oh J, Faul C, Arnaout MA, Fiorina P, Gupta V, Greka A, Burke GW, Mundel P: Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 2416-2423.
 - 39) Garin EH, Reiser J, Cara-Fuentes G, Wei C, Matar D, Wang H, Alachkar N, Johnson RJ: Case series: CTLA4-IgG1 therapy in minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 469-477.
 - 40) Alkandari O, Nampoory N, Nair P, Atta A, Zakaria Z, Mossad A, Yagan J, Al-Otaibi T: Recurrent focal segmental glomerulosclerosis and abatacept. *Case Report. Exp Clin Transplant* 2015.
 - 41) Rood IM, Deegens JK, Wetzels JF: Genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis: implications for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 882-890.
 - 42) Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, Engelmann S, Vega-Warner V, Fang H, Halbritter J, Somers MJ, Tan W, Shril S, Fessi I, Lifton RP, Bockenhauer D, El-Desoky S, Kari JA, Zenker M, Kemper MJ, Mueller D, Fathy HM, Soliman NA; SRNS Study Group, Hildebrandt F: A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 1279-1289.
 - 43) Xia Y, Mao J, Jin X, Wang W, Du L, Liu A: Familial steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome: seven cases from three families in China. *Clinics (Sao Paulo)* 2013; 68: 628-631.
 - 44) Giglio S, Provenzano A, Mazzinghi B, Becherucci F, Giunti L, Sansavini G, Ravaglia F, Roperto RM, Farsetti S, Benetti E, Rotondi M, Murer L, Lazzeri E, Lasagni L, Materassi M, Romagnani P: Heterogeneous genetic alterations in sporadic nephrotic syndrome associate with resistance to immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 230-236.
 - 45) Kitamura A, Tsukaguchi H, Hiramoto R, Shono A, Doi T, Kagami S, Iijima K: A familial childhood-onset relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2007; 71: 946-951.
 - 46) Isojima T, Harita Y, Furuyama M, Sugawara N, Ishizuka K, Horita S, Kajiho Y, Miura K, Igarashi T, Hattori M, Kitanaka S: LMX1B mutation with residual transcriptional activity as a cause of isolated glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 81-88.
 - 47) Gee HY, Ashraf S, Wan X, Vega-Warner V, Esteve-Rudd J, Lovric S, Fang H, Hurd TW, Sadowski CE, Allen SJ, Otto EA, Korkmaz E, Washburn J, Levy S, Williams DS, Bakkaloglu SA, Zolotnitskaya A, Ozaltin F, Zhou W, Hildebrandt F: Mutations in EMP2 cause childhood-onset nephrotic syndrome. *Am J Hum Genet* 2014; 94: 884-890.
 - 48) Gee HY, Zhang F, Ashraf S, Kohl S, Sadowski CE, Vega-Warner V, Zhou W, Lovric S, Fang H, Nettleton M, Zhu JY, Hoefele J, Weber LT, Podracka L, Boor A, Fehrenbach H, Innis JW, Washburn J, Levy S, Lifton RP, Otto EA, Han Z, Hildebrandt F: KANK deficiency leads to podocyte dysfunction and nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2015; 125: 2375-2384.
 - 49) Okamoto K, Tokunaga K, Doi K, Fujita T, Suzuki H, Katoh T, Watanabe T, Nishida N, Mabuchi A, Takahashi A, Kubo M, Maeda S, Nakamura Y, Noiri E: Common variation in GPC5 is associated with acquired nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2011; 43: 459-463.
 - 50) Gbadegesin RA, Adeyemo A, Webb NJ, Greenbaum LA, Abeyagunawardena A, Thalgahagoda S, Kale A, Gipson D, Srivastava T, Lin JJ, Chand D, Hunley TE, Brophy PD, Bagga A, Sinha A, Rheault MN, Ghali J, Nicholls K, Abraham E, Janjua HS, Omoloja A, Barletta GM, Cai Y, Milford DD, O'Brien C, Awan A, Belostotsky V, Smoyer WE, Homstad A, Hall G, Wu G, Nagaraj S, Wigfall D, Foreman J, Winn MP; Mid-West Pediatric Nephrology Consortium: HLA-DQA1 and PLCG2 are candidate risk loci for childhood-onset steroid-sensitive nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 1701-1710.

Pathogenic mechanism of childhood idiopathic nephrotic syndrome

Yutaka Harita

Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Pathogenic mechanism of childhood nephrotic syndrome has been investigated for decades, and congenital nephrotic syndrome and early onset steroid resistant nephrotic syndrome has been found to mainly be attributed to podocyte dysfunction. Although many hypotheses regarding the pathogenesis of minimal change nephrotic syndrome (MCNS) including immunological abnormalities and podocyte dysfunction have been proved to be valid, the common definitive cause of MCNS has not been identified. Here, different hypotheses regarding the cause of MCNS are reviewed, and the difficulty in resolving the mechanism is discussed.

Key words: idiopathic nephrotic syndrome, minimal change nephrotic syndrome, podocyte