
膜性腎症・V型ループス腎炎における Exostosin1/Exostosin2の検討

今泉ちひろ、橋本眞子、阿部史人、加賀 一、齋藤綾乃、齋藤雅也、奈良瑞穂、高橋直人
秋田大学血液腎臓リウマチ科

Investigation of Exostosin 1/Exostosin 2 in membranous nephropathy and lupus nephritis

Chihiro Imaizumi, Mako Hashimoto, Fumito Abe, Hajime Kaga, Ayano Saito,
Masaya Saito, Mizuho Nara, Naoto Takahashi
Department of Hematology, Nephrology, and Rheumatology;
Akita University Graduate School of Medicine; Akita; Japan

<緒言>

膜性腎症は糸球体腎炎のうち、腎糸球体基底膜上皮への免疫複合体沈着と補体の活性化により惹起される疾患である。病理学的には糸球体基底膜の反応性変化と増殖性変化を特徴とし、蛍光抗体法による上皮沈着やPAM染色でのspike形成やバブリング、電子顕微鏡検査での沈着物の証明により診断する¹⁾。

他の原因を有さない原発性膜性腎症と、二次性に分類される。本邦では一次性が77.9%を占める²⁾。二次性の9割を全身性エリテマトーデス (Systemic lupus erythematosus: SLE) によるループス腎炎V型が占めるが、その他、悪性腫瘍やB型肝炎ウイルスのHBe抗原、薬物などが報告されている³⁾。

近年、一次性膜性腎症のうち、上皮細胞関連の内因性抗原が着目され、膜型ホスホリパーゼA2受容体 (M-type phospholipase A2 receptor : PLA2-R) やthrombospondin type-1 domain-containing 7A (THSD7A) などの自己抗原が検出された。さらに、ヘパラン硫酸骨格の合成を担う糖転移酵素であるExostosin (EXT) 1/2がPLA2R陰性一次性膜性腎症およびループス腎炎V型に発現することが報告され、自己免疫疾患との関連が示唆された⁴⁾。

EXT1/2の日本人症例での報告や解析はまだ少なく、臨床ではSLEの診断後にループス腎炎を診断される症例、ループス腎炎を契機にSLEの診断に至る症例のいずれもが存在することから、当院および関連施設での腎生検症例でのEXT1/2の検討を行った。

<対象と方法>

1990-2020年に当院および関連施設で施行された腎生検症例のべ7,378例のうち、膜性腎症またはV型要素を含むループス腎炎と病理診断、また、標本作成・臨床病理学的検討が可能であった

440症例（2例の再生検症例を含む）を抽出した。同症例の凍結保存標本を用い、既報に基づき、Exostosin1/Exostosin2を蛍光抗体法で評価した⁴⁾。

<結果>

440症例の分類を図1に示す。膜性腎症と初期診断した症例を374例認め、うち8例が追加検査・診察からループス腎炎による膜性病変と診断した。膜性腎症症例のうち、PLA2R陽性例を98例、陰性例を268例検出した。PLA2R陰性例では、関節リウマチ患者であり、膜性腎症と関連の強いブシラミン治療中患者が53例、悪性腫瘍患者10例、C型肝炎患者7例、B型肝炎患者を5例認めた。

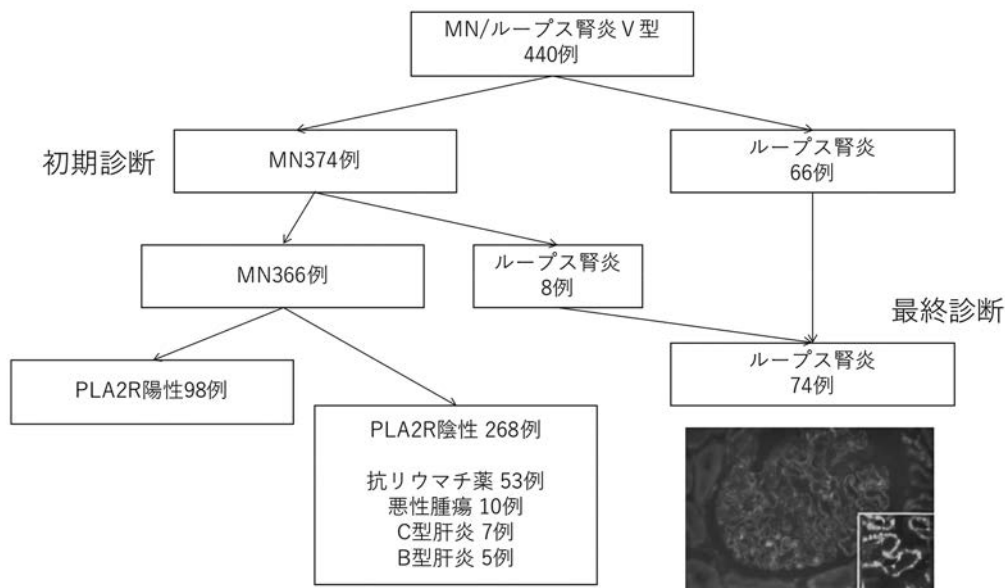


図1 対象患者と初期診断・最終診断

表1 EXT1/2の検出結果

		陽性	陰性
MN (一次性)	PLA2R+	0	98
	PLA2R-	4	174
(二次性)	抗リウマチ薬関連	0	53
	悪性腫瘍	0	10
	自己免疫疾患	1(木村病)	12
	B/C型肝炎	0	12
	一次性腎炎合併	0	7
ループス腎炎	pure V型	3	21
	II-IV+V型	16	34

各症例におけるEXT1/2の検出結果を表1に示す。最初に、一次性膜性腎症と関連の強いPLA2R陽性例において、EXT1/2を検出しないことを確認した。SLE非合併例においては、5例にEXT1/2を検出したが、SLE以外の自己免疫性疾患では13例中1例（木村病）にとどまり、ブシラミン関連腎症では検出されなかった。ループス腎炎患者では、19例でEXT1/2を検出し、II-IV型合併例

で16例、増殖性変化を伴わないV型単独症例が3例であった。

腎生検時点における、ループス腎炎患者の臨床的背景、腎生検時点での臨床背景を表2、腎生検病理像を表3に示す。ループス腎炎症例をEXT1/2の陽性・陰性にわけ、ネフローゼ症候群、II-IV型といった細胞増殖性病変の合併率、腎障害の程度、抗ds-DNA抗体陽性率、低補体血症合併率などの検討を行ったが、検討範囲内で有意差は認めなかった。細胞増殖性病変や尿蛋白量はEXT1/2陰性例で多い傾向にあった。

表2 腎生検時点におけるループス腎炎患者の臨床的背景

	EXT1/2(+) n=19	EXT1/2(-) n=55	p Values
年齢, median (IQR)	32.5(17-40)	29.0 (10-40)	0.87
SLE発症年齢, median (IQR)	21.25 (16-27)	22.0(10-30)	0.32
生検前治療期間, year, median (IQR)	0 (0-2)	0 (0-2)	0.53
性別(女性), n(%)	11(57)	47(85)	0.09
ネフローゼ症候群患者, n(%)	13(68)	22(40)	0.09
Lupus Nephritis			
Type II + V	4	9	0.216
III + V	4	5	
IV + V	8	20	
V	3	21	
Type II -IV + V	16	34	0.09
pure V	3	21	
血中Alb, g/dl, median (IQR)	2.1(1.8-2.8)	2.1(1.3-2.8)	0.82
血中Cre, mg/dl, median (IQR)	0.57(0.49-0.64)	0.67(0.32-0.81)	0.80

表3 ループス腎炎症例の病理像

	EXT1/2(+) n=19	EXT1/2(-) n=55	p Values
観察糸球体数, median (IQR)	20.0 (16.25-33.0)	19.5 (13.75-28.25)	0.69
硬化糸球体数, median (IQR)	0.5 (0-6)	2.0 (0-4.0)	0.59
細胞性半月体, median (IQR)	0 (0-1.75)	0 (0-1.25)	0.85
蛍光抗体法：基底膜沈着率			
IgG (%)	100	85.1	
IgA (%)	80	70.2	
IgM (%)	40	72.3	
C1q (%)	100	89.3	

<考察>

EXTは糸球体ポドサイトを含む様々な哺乳類の組織のユビキタスに発現し、ヘパラン硫酸骨格の合成を担う糖転移酵素であり、複雑な多糖類を生成する⁵⁾⁶⁾。EXT1とEXT2は構造的に類似しており、ヘテロ二量体の形成で安定性・活性が向上する。ポドサイトのEXT1を特異的にノックアウトした研究では、ポドサイトの構造変化や基底膜の局所的な肥厚が認められたものの、糸球体濾過への障害は生じなかったと報告されている⁷⁾⁸⁾。EXT1/2変異と疾患の関連としては、常染色体優性遺伝性の疾患である遺伝性多発性外骨腫が報告されているが、EXT1/2の蓄積や、生体内の機能は明らかになっていない。

SethiらはPLA2R陰性一次性膜性腎症およびループス腎炎V型の約10%にEXT1/2が陽性とな

り、さらにEXT1/2陽性一次性膜性腎症の症例の多くに抗核抗体や抗SS-A抗体など自己抗原を検出することや、経過中にSLEを発症した症例を報告し、EXT1/2と自己免疫疾患との関連を示唆している⁴⁾。さらに、374例のV型ループス腎炎のコホート研究において、EXT1/2陽性患者は有意に若年・血清Cre低値・尿蛋白量低値であり、糸球体硬化や間質の線維化、尿細管萎縮といった慢性病変が少ないことが示され、EXT1/2陰性患者で末期腎不全に至った症例が多いと報告がされている⁹⁾。また、日本人症例の報告として、～らは、V型ループス腎炎11例とⅢ/Ⅳ型合併22例の解析として、EXT1/2の発現が重度の低補体血症や自己抗体の上昇を伴わない傾向を示している¹⁰⁾。

今回の我々は、30年間の症例を検討し、多くの症例でEXTの評価を行った。一方で、EXT1/2陽性患者の尿蛋白量は陰性患者に比較し多い傾向があり、年齢・生検時のCreは有意差を認めなかったなど、既報と異なる傾向も示している。低補体血症や抗体価については、施設間差があり統一した検討ができなかったことや、ミコフェノール酸モフィチルやヒドロキシクロロキンといったSLE治療の進展から、治療効果や長期予後の検討が難しいといった制限があり、近年のSLE治療に準じた、EXT1/2の意義についての今後のさらなる追跡調査が必要である。

<結語>

膜性腎症440症例においてEXT1/2の検討を行った。EXT1/2は自己免疫疾患との関連を強く示唆されており、その臨床的意義について今後のさらなる検討が必要である。

<利益相反の開示>

特になし

<文献>

- 1) Jones DB: Nephrotic glomerulonephritis. *Am J Pathol* 33: 313-30, 1957.
- 2) Yokoyama H, Sugiyama H, Sato H, et al.: Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 16: 903-20, 2012.
- 3) Yokoyama H, Taguchi T, Sugiyama H, et al.: Membranous nephropathy in Japan: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 16: 557-63, 2012.
- 4) Sethi S, Madden BJ, Debiec H, et al.: Exostosin 1/Exostosin 2-Associated Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 30: 1123-36, 2019.
- 5) Busse-Wicher M, Wicher KB, Kusche-Gullberg M: The exostosin family: Proteins with many functions. *Matrix Biol* 35: 25-33, 2014.
- 6) Ahn J, Lüdecke HJ, Lindow S, et al.: Cloning of the putative tumour suppressor gene for hereditary multiple exostoses (EXT1). *Nat Genet* 11: 137-143, 1995.
- 7) Miner JH: Glomerular filtration: The charge debate charges ahead. *Kidney Int* 74:

-
- 259-261, 2008.
- 8) Chen S, Wassenhove-McCarthy DJ, Yamaguchi Y, et al.: Loss of heparan sulfate glycosaminoglycan assembly in podocytes does not lead to proteinuria. *Kidney Int* 74: 289-299, 2008.
 - 9) Aishwarya Ravindran, Marta Casal Moura, Fernando C. Fervenza, et al.: In patients with membranous lupus nephritis, Exostosin-positivity and Exostosin-negativity represent two different phenotypes. *J Am Soc Nephrol*: 695-706, 2021.
 - 10) Yukihiro Wada, Masayuki Iyoda, Taihei Suzuki, et al.: Immunopathological analysis of the expression of glomerular exostosin 1 and exostosin 2 in Japanese patients with lupus nephritis. *Virchows Archiv* 479: 997-1005, 2021.