



T cell and B cell infiltration in interstitium

日本腎病理協会

会報

2021年12月24日

Vol 1

CONTENTS

- 1 はじめに
- 2 日本腎臓学会 柏原理事長より
- 3 注目の論文とおすすめ論文
- 4 腎病理夏の学校 2021
- 5 研究会情報

はじめに

Vol1 トピック担当 : 名和田彩、小川弥生、清水章

2021年7月に発足した学術委員会では、本協会の学術・研究面に関する活動を行っており、本ニュースレターでは、会員間の交流及び知識を深めることを目的としています。会員の活動や学術情報が広く届くように努めてゆきますので、vol2に向けて皆さんが携わった論文報告などの情報やニュースレターへのご要望などお寄せください。これからもどうぞよろしくお願い致します。

さて、この度、記念すべきニュースレターvol.1には、日本腎臓学会の柏原理事長より、今後の日本腎病理協会への期待や、腎病理への思いについて、ご寄稿いただきました。お言葉を拝読し、腎病理、腎臓に携わってきてよかったと改めて思っております。

腎臓病克服のための礎 -腎病理協会への期待-

日本腎臓学会 理事長
川崎医科大学 腎臓・高血圧内科
柏原直樹



腎臓学の大きな魅力は、腎臓という臓器自体にあるのではないかと考えています。内部環境の恒常性維持という、生存に必須の機能を果たすために、腎臓には精緻な構造が与えられています。恩師より“すべての（臓器、組織の）形態には意味がある”と教えられました。“形”に“意味”があり、来歴がある、深い教えです。なぜ腎臓がこの構造を必要としたのか興味はつきません。

さまざまな疾患領域がありますが、あらためて腎臓病学の特質はその堅牢さにあると感じます。その堅牢さは、腎臓病学が形態学、腎病理を基盤にしているからに他ありません。分子生物学の進展とともに、実験研究の分野にもビッグデータとデータサイエンスの導入が進んでいます。膨大なデータ、数値とその解析に没頭していると、次第に現実から遊離してくるのではないかと危惧いたします。腎臓病学の場合は、常に疾患の病理変化が基盤にあり、そこに立ち戻ることができます。空論に終わることなく、“我に返る”ことができます。

腎臓病学の強みは、疾患を“見る”ことにあることにあります。組織診断が困難な疾患、領域は少なくありません。私どもには腎生検があります。概念、理論や仮説を常に病理変化に照らし合わせて確認することができます。疾患に偶然はなく、病因と病態に基づく必然的な変化として病理所見があります。患者がたどってきた疾患の歴史が病理変化として刻印されています。顕微鏡をのぞき観察する作業は“見る”と同時に“聴く”ことであるように思います。病理診断は患者がたどってきた疾患の物語を傾聴する行為ではないでしょうか。

ロンドンの Gordon Museum には、Bright's disease の腎臓標本が展示されています。腎臓病学の父と称される Richard Bright 博士が診ていた患者の標本です。腎臓病学の源流は腎病理学であることを改めて認識することができます。

日本腎病理協会は、「腎生検診断に関わる知識の普及、診断技術の向上ならびに腎病理学に関する研究の促進を通じて、腎臓病学や腎疾患診療の発展と腎病理学を担う後進の育成に貢献する」とされています。

腎臓病診療は腎生検から始まり、正しい組織診断が適切な診療の出発点であり基盤となります。その重要性は強調しても強調しすぎることはありません。

日本腎臓学会は日本腎病理協会と緊密に連携して、腎臓病診療の一層の向上に貢献したく願っています。私共の共通した願いは、腎臓病の克服にあります。

注目の論文その 1: 腎臓のシングルセル RNA 解析

担当 市立札幌病院病理診断科 辻 隆裕

論文名 : **A single-nucleus RNA-sequencing pipeline to decipher the molecular anatomy and pathophysiology of human kidneys**

出典 : Lake BB, Chen S, Hoshi M, et al. Nat Commun. 2019;10:2832.

腎臓のシングルセル RNA 解析の 2019 年の論文を最近読む機会があり、面白かったのでご紹介いたします。

<https://www.nature.com/articles/s41467-019-10861-2>(オープンアクセス)

シングルセル RNA 解析は特殊な分子バーコードがついたビーズ、核とビーズのエマルジョン、NGS を組み合わせることで単細胞レベルで遺伝子発現解析を実現するものです。Method に興味がある方はこちらの動画(全部で 1 分 43 秒です)などを参考にしてください。

<https://www.youtube.com/watch?v=Rqz1QrmWcSM>

材料は生の腎組織の他、OCT コンパウンドに入った凍結組織が使用可能でした。15 名の腎組織から採取された 17659 個の核について RNA シークエンスを行い、1 つの核について平均 1082 種類の RNA を検出しています。

RNA 発現パターンから細胞を分けると、ポドサイト、近位尿細管、血管平滑筋、血管内皮細胞等 30 の細胞集団に分かれ、これまでに知られている細胞種がほぼ同定されています。

例えば内皮細胞は、糸球体係蹄(22)、vasa recta(23)、輸出入動脈(24)と 3 つの異なるクラスターとして認識されていますが、互いに親しい位置にマッピングされています。

論文内の Fig2 が key figure となり、30 の細胞集団を特徴づける遺伝子のリストが示されています。例えば、PLA2R はポドサイト、UMOD はヘンレ上行脚(TAL)に特異的マーカーであることがわかります。以降、Fig3 では近位尿細管、Fig4 では集合管、Fig 5 では内皮・間質に発現する遺伝子の紹介と、免疫染色での validation が示されています。集合管には水の再吸収に関わっていない介在細胞 (intercalated cells(IC))(C-KIT 陽性)が存在することを私はこの論文で初めて知りました (Fig4)。

メサンギウム細胞に特異的な分子として POSTN/PDGFRB/ITG8A/PIEZO2 の発現が確認され、中でも PIEZO2 は本研究で初めてメサンギウムへの局在が明らかになったものです。PIEZO2 は伸張刺激を感知するイオンチャンネルで、高血圧関連遺伝子として最近報告されたものです。従って PIEZO2 はメサンギウム細胞において血圧変化を感知して血流の調節に機能している分子であることが想像されると思います。

組織マーカーの候補がたくさん載っている論文に思いますので、興味を持たれた方はぜひご覧になってみてください。

注目の論文 その 2 : 膜性腎症の新規抗原 NELL1

担当 東京労災病院 腎臓内科 眞部 俊

論文① : **NELL1 is a target antigen in malignancy-associated membranous nephropathy.**

出典 : Caza TN, et al. *Kidney International*. 2021;99:967-976

論文② : **The clinicopathologic spectrum of segmental membranous glomerulopathy.**

出典 : Kudose S, et al. *Kidney international*. 2021;99:247-255.

膜性腎症は免疫複合体の糸球体基底膜への沈着により診断される疾患で、2000年代に入り病態の解明が最も進んだ糸球体疾患の1つです。免疫複合体により糸球体濾過障壁が破綻し、蛋白尿およびネフローゼ症候群に至ります。また、臨床的に明らかな誘引を伴わない primary 膜性腎症と、薬剤、膠原病、肝炎ウイルス、および悪性腫瘍などと併存する secondary 膜性腎症に分類されています。

免疫複合体沈着の抗原として、新生児膜性腎症での neutral endopeptidase、小児膜性腎症でのウシ血清アルブミンとともに、2009年には成人 primary 膜性腎症の~70%で M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R)、2014年には secondary を含む成人膜性腎症の~10%で thrombospondin type-1 domain containing 7A (THSD7A) が報告され、以降も複数の抗原および抗原候補が報告されています。

今回は、膜性腎症の新しい抗原候補である **neural epidermal growth factor-like 1 (NELL1)** の臨床病理学的な特徴を報告した2本の論文を紹介させていただきます。*NELL1* は、主に神経系において発現し、神経増殖や分化、シナプス機能に関与する *neural epidermal growth factor-like molecule (Nefl)* に相同性のあることで命名された遺伝子です。*NELL1* は、90kDa の分泌タンパクをコードし、骨芽細胞では骨の再構築に関与することが知られています。また、*NELL1* の過剰発現はヒト頭蓋骨縫合早期癒合症に関連し、マウスにヒト *NELL1* を過剰発現させたモデルも同様の表現系を示すことが報告されています。しかし、腎臓では、主に尿細管に発現することが報告されていますが、その生理学的な役割は明らかではありません。

それでは1つ目の論文です。**Caza TN** らは、まずはプロテイン G を用いて、腎検体から IgG を含む免疫複合体を抽出して質量分析を行っています。PLA2R、THSD7A、exostosin1/2 (EXT1/2) などの既知の抗原による膜性腎症 (N=11) では、抽出した免疫複合体に含まれる抗原が、全例で既知の抗原に一致することを示しています。**その他の症例 (N=41) の解析で、41 例中 2 例に NELL1 を同定**しています。既報では、糸球体全体をレーザーマイクロダイセクションで切り出して質量分析で解析しているため、同定された 1500-2000 種の蛋白から、その多寡で *NELL1* を抗原候補と報告しています。それに対して、本報告では糸球体に沈着した免疫複合体に *NELL1* が含まれていることを初めて確認しています。

続いて筆者らは、連続 349 例の膜性腎症 (V 型ループス腎炎 83 例を含む) に PLA2R、THSD7A、EXT1/2、*NELL1* 染色を行い、6 例で *NELL1* が陽性と報告しています。さらに、**91 例の NELL 陽性膜性腎症** の抽出を行い、臨床病理学的に検討しています。蛍光抗体法 (以下 IF) では対照となる PLA2R および THSD7A 陽性例では全症例で IgG 沈着が係蹄の 100%であったのに対し、**NELL1 陽性例では 45.0% で分節性、48.3% で非全節性 (計 93.4%)** であったと報告しています。また電子顕微鏡 (以下電顕) でも同様の区域性の electron-dense deposits (EDD) 沈着を報告しています。蛍光抗体法 (以下 IF) では C3 沈着の頻度がやや少なく (78.0% vs 91%; $P=0.002$)、IgG サブクラス染色では、全例で IgG1 染色陽性、73.1% で IgG1 染色が dominant と PLA2R、THSD7A 陽性例とは違う傾向を報告しています。EM ではメサンギウム沈着が 23.9% (PLA2R および THSD7A 陽性例で 10% および 40%) と報告しています。

さらに筆者らは、**111 例の悪性腫瘍をともなう膜性腎症を抽出し、PLA2R 陽性が 35 例、THSD7A 陽性が 4 例であるのに対して、NELL1 陽性が 30 例と NELL1 陽性の比率が高い**ことを示しています (残りの 42 例はいずれも陰性)。また、2 例 (浸潤性乳がん、濾胞性リンパ腫) の腫瘍検体に対して *NELL1* 染色を行い、ともに陽性と報告しています。

注目の論文 その2つづき

続いてご紹介するのは、分節性膜性腎症の臨床病理学的な検討を行い、分節性膜性腎症の対応抗原として NELL1 を報告した論文です。Kudose S らは、非ループス腎炎、非シェーグレン症候群の膜性腎症 2008 例を対照として、**上皮下沈着物の係蹄での分布が 25%以上 75%未満と定義した分節性膜性腎症 50 例**を検証しています。分節性膜性腎症は英文症例報告では現在までに 40 例程度が報告されているのみで、過去の症例報告は小児(29/49)やアジア人(23/31)に多いと報告されています。筆者らは、コホート研究で初めてその頻度を検証し、**膜性腎症の 2.5%程度**と報告しています。

報告された分節性膜性腎症のうち、21 例は膜性腎症以外の腎疾患(糖尿病性腎症 12 例、巣状糸球体硬化症 3 例など)を伴い、残りの 29 例(以下 isolated 分節性膜性腎症)では 11 例で薬剤や自己免疫性疾患(各々 2 例)などの secondary 膜性腎症の原因の並存を認めています。PLA2R、THSD7A、EXT1 染色は全例で陰性であった一方で、**NELL1 染色は isolated 分節性膜性腎症 5 例(29.4%、5/17)で陽性**でした。また、NELL1 陽性の膜性腎症 2 例で、それぞれ 2 年、6 年の間隔で再生検が施行され、両者ともに分節性膜性腎症の所見が継続していました。IF では、C3 陽性が 40%、IgG サブクラス染色では IgG1 が dominant でした。悪性腫瘍との関連では、NELL1 陽性膜性腎症の 1 例(1/5)に乳がんの併存を認めたと報告しています。

次々と新たな抗原および抗原候補が報告される膜性腎症の検討から論文 2 報を紹介させていただきました。特徴的かつ稀である分節性膜性腎症が、その抗原により規定され、かつ悪性腫瘍と関連する可能性を示す報告です。今後は膜性腎症の診断および治療が、抗原を中心として再編されることが想定され、これらに引き続く抗原と病理所見をつなぐ報告が待ち望まれます。

その他おすすめ論文

Latency, anti-bacterial resistance pattern, and bacterial infection-related glomerulonephritis. John EE, Thomas A, Eapen JJ et al. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2021; 16: 1210-1220. PMID: 34099500

India からの報告で、日本の実情とは違うかもしれませんが、501 例のコホート研究で、IRGN の研究としては対象が最多と思います。予後や治療効果など参考になる論文です。
(推薦者：小川弥生)

Chronic active T cell-mediated rejection is variably responsive to immunosuppressive therapy. Kung VL, Sandhu R, Haas M. et al. Kidney International. 2021; 100: 391-400. PMID: 33838162

Cedars-Sinai からの移植腎 CATCMR grade I 44 例の治療経験の報告です。ステロイドパルス治療などで部分寛解/完全寛解に至ったのは、9/44 (20%)と厳しい予後が示されています。CAABMR がかつてそうであったように、CATCMR をより早期に診断できるように診断基準が変えられていく可能性があるデータのように感じました。
(推薦者：辻隆裕)

New 'Antigens' in Membranous

Nephropathy. Sethi, S. Journal of the American Society of Nephrology. 2021; 32: 268-78. PMID: 33380523

レビュー論文ですが、膜性腎症の新しい抗原に関して整理されていてわかりやすいと思いました。

(推薦者：名和田彩)

Endothelial Endothelin Receptor A Expression Is Associated With Podocyte Injury and Oxidative Stress in Patients With Focal Segmental Glomerulosclerosis.

van de Lest NA, Bakker AE, Dijkstra KL, et al. Kidney International Reports. 2021; 6: 1939-48. PMID: 34307988

FSGSにおける内皮～足細胞連関の障害の一つに endothelin-1 (ET-1) signaling があることが示されています。特に糸球体内皮における endothelin receptor A の染色は簡便で、他の病態での内皮障害マーカーとして活用できる可能性があります。

(推薦者：川西邦夫)

Discovery of Autoantibodies Targeting Nephritin in Minimal Change Disease Supports a Novel Autoimmune Etiology.

Watts A, Keller K, Lerner G, et al. [published online ahead of print, 2021 Nov 3]. Journal of the American Society of Nephrology. 2021;ASN.2021060794.doi:10.1681/ASN.2021060794, PMID: 34307988

成人および小児の MCNS 患者において、62 例中 18 例に抗ネフリン抗体が新規発見されたとの報告です。今後、MCNS や FSGS においても新規抗体の報告が続くかもしれません。

(推薦者：遠藤知美)

Consensus definitions for glomerular lesions by light and electron microscopy: recommendations from a working group of the Renal Pathology Society.

Mark Haas, Surya V Seshan, et. al. Kidney International. 2020 Nov; 98: 1120-1134. PMID: 32866505

腎疾患病変の光顕、電顕の標準化についての報告です。

(推薦者：城謙輔)

Genotype-phenotype correlations influence the response to angiotensin-targeting drugs in Japanese patients with male X-linked Alport syndrome.

Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, et al. Kidney International. 2020; 98:1605-1614. PMID: 32712167

本邦における XLAS の Genotype-phenotype correlations を示し、RAAS 阻害薬の有用性を遺伝子型ごとに明らかにしています。

(推薦者：眞部俊)

Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases.

Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney International. 2021; 100: 753-779. PMID: 34556300

KDIGO のガイドラインが改定されています。eliminating the term membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) from the new glomerular diseases guideline など term の定義も記載があります。

(推薦者：柳内 充)

腎病理夏の学校 2021

WEB 開催！

第 16 回腎病理夏の学校 校長
産業医科大学医学部第 2 病理
中山 敏幸先生より

「第 16 回腎病理夏の学校」御報告

2021 年 9 月 19 日（日）に行われました「第 16 回腎病理夏の学校」では、日本腎病理協会の先生方には多大なご協力を頂き、心より感謝申し上げます。

新型コロナウイルスの流行により、2020 年は延期となりました「夏の学校」を、例年通りではない形式ではございましたが、昨年無事に開催することができました。

清水章会長を始め、日本腎病理協会の講師・チューター先生方のご協力のおかげと感謝しております。完全 Web 開催という新しい形式での開催となり、初めての準備も多く、事務局はやや混乱しておりましたが、兎にも角にも無事に終了することができ、事務局員一同胸をなでしております。

参加者へのアンケートによりますと、開催日程や方法、各講義時間・内容、参加費等、満足していただけた様子です。Web 開催について、「遠方から参加しやすかった。」や「子育て中で自宅からの参加が可能となり良かった。」等、少数ですがご意見を頂きました。

また、講師・チューターの先生方からも概ね満足のアンケート結果を頂きましたが、「実習時間が短い。」や「実習は対面が良い。」、「ハイブリッド開催希望。」等のご意見も寄せられました。今後より良い夏の学校開催の為の貴重なご意見と思えます。

講義・実習を受講した全国の腎臓関係の先生方にとって、詳細な講義や熱のこもった実習指導は貴重な体験で、有意義な時間となったと思います。腎病理診断への興味を更に持っていただけだと確信しております。

今後も「腎病理夏の学校」が末永く続くことを願っております。

世話人代表 清水章

学術委員会

小川弥生、本田一穂、田中瑞子、辻隆裕、眞部俊、
名和田彩、遠藤知美、大橋温、川西邦夫、伊吹英美

研究会情報

第 18 回腎病理カンファレンス（NPO 法人北海道腎病理センター主催）開催済み

北海道地方の腎疾患医療従事者による症例検討および講演会です。【内容、演者】症例報告 2 例：茂庭仁人/柳内充/岡本孝之/小川弥生、特別講演：堂本裕加子【日時/会場】2021 年 6 月 30 日(水) / ZOOM (ホスト:北海道腎病理センター事務局)【連絡先】北海道腎病理センター事務局 hrpc@gene-lab.com 次回 2022 年春ごろを予定しております。

重松腎病理カンファレンス

東海地区を中心に全国から参加いただいている腎病理検討会。4 人の腎病理医がコメンテーターを務めてくださいます。【内容】5 演題（予定）【日時/会場】2022 年 7 月 17 日（日）10:00-16:00/日赤愛知医療センター名古屋第二病院（現地または web とのハイブリッド）【連絡先】武田朝美 asamit@nagoya2.jrc.or.jp

好腎好日セミナー「腎病変を読み解く」

全国的な臨床医・病理医向けの腎生検病理診断のためのアプローチの仕方【内容・演者】講演 2 題/山中宣昭、長田道夫、司会/本田一穂、総合司会/湯村和子【日時/会場】2021 年 12 月 25 日(土) 15:00-17:00/ Web 開催。日本腎臓学会ウェブサイトの関連学会、研究会、セミナーなどから、または腎臓血管加齢医療研究機構ウェブサイトの研究会開催からお申し込みください。【連絡先】一般社団法人腎臓血管加齢医療研究機構（講演会事務局:株式会社メディカル東友 コンベンション事業部 TEL : 046-220-1705 FAX : 046-220-1706 E-mail : office@rokiva.jp)



日本腎病理協会
Japanese Renal Pathology Society

<http://plaza.umin.ac.jp/~arps/index.html>