

## 総説

## IgA 腎症における補体の役割

大 山 友香子<sup>1</sup>・市 川 大 介<sup>2</sup>  
 菊 池 正 雄<sup>3</sup>・山 崎 友 紀<sup>4</sup>  
 石 井 裕 士<sup>4</sup>・小野寺 舞<sup>4</sup>  
 藤 山 知 史<sup>4</sup>・向 出 悠 一<sup>4</sup>  
 高 橋 和 男<sup>1</sup>

## 要 旨

IgA 腎症は、わが国の腎生検実施患者の約30%にみられる高頻度な糸球体腎炎であり、国内の疫学調査では約33000人の患者がいると推計されている。わが国を含めたアジア圏では発症リスク、進行リスクともに高く、診断後20年では約20~40%が末期腎不全に至る疾患である。IgA 腎症では、患者血中で増加する糖鎖異常IgA1 (galactose deficient IgA1 : Gd-IgA1) が、その糖鎖異常に対する自己抗体を含む多量体免疫複合体を形成し、それらがメサンギウム領域に沈着することにより、その後の糸球体障害が惹起されると考えられている。近年、IgA 腎症において補体の第二経路、レクチン経路の関与を示すエビデンスが示されている。本稿では、IgA 腎症の病態と補体活性化経路との関係について概説する。

## The Role of Complement in IgA Nephropathy

Yukako Ohyama<sup>1</sup>, Daisuke Ichikawa<sup>2</sup>, Masao Kikuchi<sup>3</sup>, Yuki Yamazaki<sup>4</sup>, Hiroshi Ishii<sup>4</sup>,  
 Mai Onodera<sup>4</sup>, Tomohito Fujiyama<sup>4</sup>, Yuichi Mukaide<sup>4</sup> and Kazuo Takahashi<sup>1</sup>

1 : 藤田医科大学 医学部 生体構造学    2 : 聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科  
 3 : 宮崎大学 血液浄化療法部    4 : ノバルティス ファーマ株式会社 メディカル・アフケアーズ本部  
 責任著者連絡先 : ノバルティス ファーマ株式会社 メディカル・アフケアーズ本部 山崎友紀  
 〒105-6333 東京都港区虎ノ門1丁目23番1号 虎ノ門ヒルズ森タワー  
 Tel : 03-6899-8000 E-mail : yuki-1.yamazaki@novartis.com

1 : Department of Biomedical Molecular Sciences, Fujita Health University School of Medicine, Aichi, Japan

2 : Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine,  
St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan

3 : Department of Blood Purification Therapy, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan

4 : Medical Affairs Division, Novartis Pharma K.K., Tokyo, Japan

Corresponding author : Yuki Yamazaki

Medical Affairs Division, Novartis Pharma K.K.

Toranomon Hills Mori Tower, 1-23-1 Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-6333, Japan

Tel : +81-3-6899-8000 E-mail : yuki-1.yamazaki@novartis.com

## はじめに

IgA腎症は、1968年にBergerとHinglaisによって最初に報告された世界で最も有病率の高い原発性糸球体腎炎で<sup>1)</sup>、腎糸球体メサンギウム基質内および傍メサンギウム領域のIgA沈着と、メサンギウム細胞増殖・基質の増生・拡大を特徴とする<sup>2)</sup>。

IgA腎症の臨床症状は、顕微鏡的または間欠的な肉眼的血尿のみにとどまるものから急速進行性糸球体腎炎を呈するものまで様々である。診断後20年で末期腎不全に至るリスクは、約20~40%と報告されており、数十年かけて腎不全に進行する患者の割合がかなり高いことが明らかになっている<sup>3)</sup>。また、そのリスクは腎生検時の年齢、推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR)、血圧、蛋白尿、Oxford分類、内服薬の有無、人種を変数として用いた予測式によって予測することができる<sup>4)</sup>。

IgA腎症の発症と進行には人種差を認め、近年着目されている。IgA腎症の遺伝的発症リスクは、アフリカ人で最も低く、中東人とヨーロッパ人で中程度、東アジア人とネイティブアメリカンで最も高いことが明らかとなっている。これはIgA腎症の有病率の地域差と一致していることから、遺伝的リスクが有病率と関係しており、わが国を含む東アジア人での発症リスクの高さを裏付けている<sup>5)</sup>。わが国では、2022年の日本腎生検レジストリー

(Japan Renal Biopsy Registry : J-RBR) において、移植腎を除いた腎生検病理組織診断の中でIgA腎症が29%と最も多いことが報告されている<sup>6)</sup>。また、アジア人はIgA腎症の進行に関しても他人種に比して不良であることが、カナダや英国のコホート研究で証明されている<sup>7,8)</sup>。各国におけるIgA腎症の有病率の違いは、定期的な尿スクリーニング機会の有無などといった医療システムによる検出率の違いにも影響を受ける可能性があるが<sup>9~11)</sup>、こうした遺伝的背景からもアジア人のIgA腎症発症および進行リスクの高さが裏付けられている。

## IgA腎症の治療

IgA腎症の標準治療は、生活習慣の是正やレニン-アンジオテンシン系阻害薬の内服を中心とした高血圧治療 (支持療法)、副腎皮質ステロイド薬を中心とした免疫抑制療法である。アジアでは、上気道炎後に病勢が悪化するケースが多く、支持療法や免疫抑制療法に加えて、古くから口蓋扁桃摘出術が行われてきた。口蓋扁桃摘出術の有効性は、日本国内多施設IgA腎症患者の背景因子をマッチさせた解析において証明されている<sup>12)</sup>。国際的腎疾患診療ガイドラインであるKDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases

では、最大限の支持療法にもかかわらず、進行性の病態が続いている時には、6カ月間の全身ステロイド療法を検討することが推奨されている<sup>13)</sup>。しかし、“STOP-IgAN Clinical Trials”や“TESTING Randomized Clinical Trial”の結果からも、全身ステロイド療法の有効性と安全性に関しては議論の余地がある<sup>14)15)</sup>。TESTING Randomized Clinical Trialでは、全身ステロイド療法群で複合主要評価項目(40%以上のeGFR低下、腎代替療法を必要とする末期腎不全、腎症関連死)の抑制効果が示されたものの、ステロイド高用量群においては、感染症を含めた重篤な有害事象の発現率が高かった<sup>16)</sup>。したがって、より副作用の少ない新規治療薬の開発が急務である。

近年、支持療法にsodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬が用いられるようになったことに加え<sup>17)</sup>、IgA腎症の病態生理の理解が進んできたことから、新規分子を標的にした治療薬の臨床試験が複数実施されている。補体の分野では、ゲノムワイド関連解析 (Genome-Wide Association Study: 以下、GWAS) において、補体H因子 (complement factor H-related protein: CFH)、H因子関連蛋白1や3 (complement factor H-related protein-1/3: CFHR-1/CFHR-3) が疾患感受性に関わる遺伝子座として指摘され病態に関与していることが示されている<sup>18)19)</sup>。本稿では、近年の知見に基づいてIgA腎症の病態生理と補体経路の寄与について概説する。

## IgA腎症の病態

### IgA腎症の病態仮説「マルチヒット仮説」

IgA腎症は腎糸球体メサンギウム基質内および傍メサンギウム領域にIgAの有意な沈着が認められる糸球体腎炎である。ヒトのIgA分子はIgA1とIgA2に分類されるが、IgA腎症の腎糸球体に沈着するIgAはIgA1が主体である<sup>20)</sup>。IgA1はプロリンを多く含む長いヒン

ジ部を有し、そこに3~6本のO結合型糖鎖を有する<sup>21)</sup>。これまでの研究から、IgA腎症の患者血中には、ヒンジ部にガラクトース欠損O結合型糖鎖を有するIgA1 (Gd-IgA1)が増加していることが報告されている<sup>22)23)</sup>。さらに、患者血中にはGd-IgA1に反応する自己抗体が増加していることが発見され<sup>24)</sup>、IgA腎症の病因を説明するモデルとして、「マルチヒット仮説」が提唱された<sup>25)</sup>。この仮説は4つのヒットから構成される。上述のGd-IgA1の産生(ヒット1)から始まり、続いてGd-IgA1を特異的に認識する自己抗体の過剰産生(ヒット2)、さらにGd-IgA1や抗Gd-IgA1自己抗体を含有する高分子免疫複合体 (Gd-IgA1-IC)の形成(ヒット3)に至る。これらの免疫複合体のメサンギウム領域への沈着により、メサンギウム増殖および糸球体炎症(ヒット4)が誘発される<sup>25)</sup>。

Gd-IgA1の血中増加は、粘膜関連リンパ組織に由来すると考えられており、欧米では腸管関連リンパ組織 (gut-associated lymphoid tissue: GALT)、アジアでは鼻咽喉リンパ組織 (nasopharynx-associated lymphoid tissue: 以下、NALT) が病巣の中心として考えられている<sup>12)26)</sup>。アジアでは、上気道感染時にIgA腎症の病態が悪化することが多いことから、口蓋扁桃を含むNALT由来のIgA1がIgA腎症の惹起に関わると考えられており、IgA腎症患者の口蓋扁桃ではToll like receptor 7 (TLR7)やToll like receptor 9 (TLR9)の刺激を介して、B細胞の成熟やIgAへのクラススイッチに関与するa proliferation-inducing ligand (APRIL)が過剰産生されることにより、Gd-IgA1の産生が亢進していることが明らかとなっている<sup>27)~29)</sup>。

また、補体経路活性はIgA腎症の糸球体炎症を促進させる因子として着目されている。補体経路活性がマルチヒット仮説のヒット4に関与することは、これまで、IgA腎症患者の腎糸球体で、補体第二経路やレクチン経路

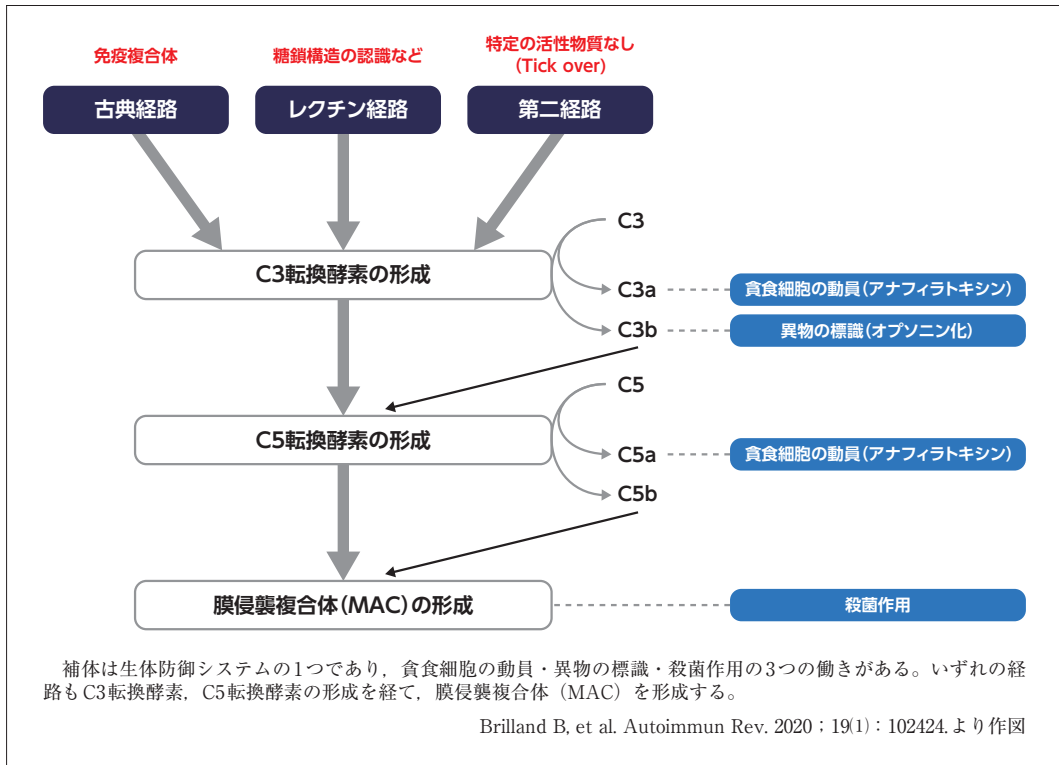


図1 補体活性化経路と3つの働き

に関わる因子が検出されていることから、明らかである。しかし、血中の補体C3レベルの低下やGd-IgA1/補体C3比の上昇が腎機能低下に関与することがアジアのグループから報告されており、循環血液中でのGd-IgA1-IC形成の段階(ヒット3)で補体の消費が生じている可能性が示唆されている<sup>30)31)</sup>。

### 補体経路について

補体は外来微生物の排除に働く生体防御システムで、①異物の標識(オプソニン化)、②マクロファージや好中球などの貪食細胞の感染局所への動員(アナフィラトキシン)、③膜侵襲複合体(Membrane Attack Complex: 以下、MAC)の形成による微生物の直接溶解に働く<sup>32)</sup>(図1)。補体経路活性化は、微生物表面に存在する分子の認識から始まる。この

認識方法の違いにより、古典経路、レクチン経路、第二経路といった3つの補体活性化経路に分類される。

古典経路は、微生物表面や他の構造物に会合したIgMやIgG抗体を認識するC1qと呼ばれる血漿タンパク質により誘導される。C1qはコラーゲン様構造を持つ3種類のポリペプチドが結合した6量体であり、抗原に結合した抗体のFc領域を認識する。C1qが抗体のFc領域に結合すると、C1r、C1sと呼ばれるC1qに結合したセリンプロテアーゼが活性化され、C2とC4をそれぞれC2aとC2b、C4aとC4bに切断した結果、C3転換酵素(C4b2b)が形成される<sup>33)</sup>。

レクチン経路は、mannose-binding lectin/mannan-binding lectin(以下、MBL)、ficolinが微生物の糖鎖を認識し、結合することで、その後の反応が誘導される。MBLは多糖類

上のマンノース残基に結合し、ficolinはN-アセチルグルコサミン含有糖鎖に結合する。どちらもC1rとC1sとよく似た構造のセリンプロテアーゼであるMBL-associated serine protease-1 (以下、MASP-1)、MBL-associated serine protease-2 (以下、MASP-2)と会合し、C2はMASP-1とMASP-2によって、C4はMASP-2によってそれぞれ、C2aとC2b、C4aとC4bに切断された結果、C3転換酵素(C4b2b)が形成される<sup>33)</sup>。

一方、第二経路は特定の活性化物質がなく、わずかな活性状態を持続させることで異物侵入に備えている。血中のC3(液相C3)は絶え間なく自発的に加水分解されており、これがB因子と結合しD因子によってC3(H<sub>2</sub>O)Bbを形成することで、液相中でC3転換酵素として働く。この過程はtick-overと呼ばれ、侵入微生物や異物にいつでも反応できるように、アイドリング状態にある。液相中のC3転換酵素はC3分子を分解し、C3aとC3bを形成する。C3aは炎症を促進するアナフィラトキシンとして働き、C3bはそのチオエステル基を表面に露出することで、細胞表面タンパク質や多糖類に付着することにより、オプソニン化の働きをする。さらに、細胞膜上に結合したC3bは、B因子と結合し、D因子によりC3bBbと呼ばれるC3転換酵素を産生し、より多くのC3分子を切断するように機能する。加えてproperdinと呼ばれるタンパク質はC3bBbに結合してこれを安定化させることができるため、properdinの付着は補体活性の促進に寄与する。また、第二経路には増幅ループが存在するため、古典経路やレクチン経路によって生成されたC3bであってもB因子と結合することができる。そのためこの増幅ループはすべての補体活性化経路に関与していると言える<sup>33)</sup>(図2)。

細胞表面に結合したC3転換酵素は、C3bと結合することにより、C5転換酵素であるC4b2b3bやC3bBb3bを形成する。それらは、

補体成分C5を分解し、C5aとC5bを形成する。C5aはアナフィラトキシンとして働き、C5bは細胞膜上に結合することにより、C6以降の補体成分が順次結合し、最終的にC5b-9複合体であるMACを形成することで細胞障害をきたす。この補体最終経路の反応は3つの経路に共通している<sup>33)</sup>(図1, 2)。

上記機序により、非自己である外来微生物などの細胞膜上にC3の分解により生成されたC3bが結合すると、B因子やD因子などが働き、C3転換酵素やC5転換酵素が形成され、最終的にはMACが形成され細胞障害をきたす。一方、自己の細胞膜上や液相中のC3bは通常、制御因子であるH因子やI因子の働きにより不活性化され、補体機能が制御されバランスが保たれている<sup>34)</sup>。IgA腎症においては、生体防御として機能するはずの補体の制御のバランスが崩れ、糸球体での炎症が生じると考えられている。

IgA腎症では74~90%の患者の腎糸球体にC3が沈着していることが報告されており、これは腎糸球体上での補体活性が生じていることを示している<sup>35),36)</sup>。この糸球体へのC3沈着はメサンギウム増殖やマクロファージ浸潤と相関しており、C3とIgA1の共沈着がIgA腎症の重症度や進行と相関することが示されている<sup>30),37),38)</sup>。また、補体活性を同定するためのマーカーがいくつか報告されている。IgA腎症患者の腎糸球体におけるC1q沈着は5~18%と限定的であり、C4d沈着例が30~64%に認められ、その他レクチン経路に関わるMASPやMBL、L-ficolin、collectin 11、第二経路に関わるH因子関連蛋白1や5(CFHR-1/CFHR-5)、B因子、properdinなどの沈着が認められている。これらの報告からレクチン経路や第二経路が病態に強く関わっており、古典経路の関与は限定的であると考えられている<sup>39)~41)</sup>。次章では、IgA腎症と第二経路、レクチン経路の関与について概説する。

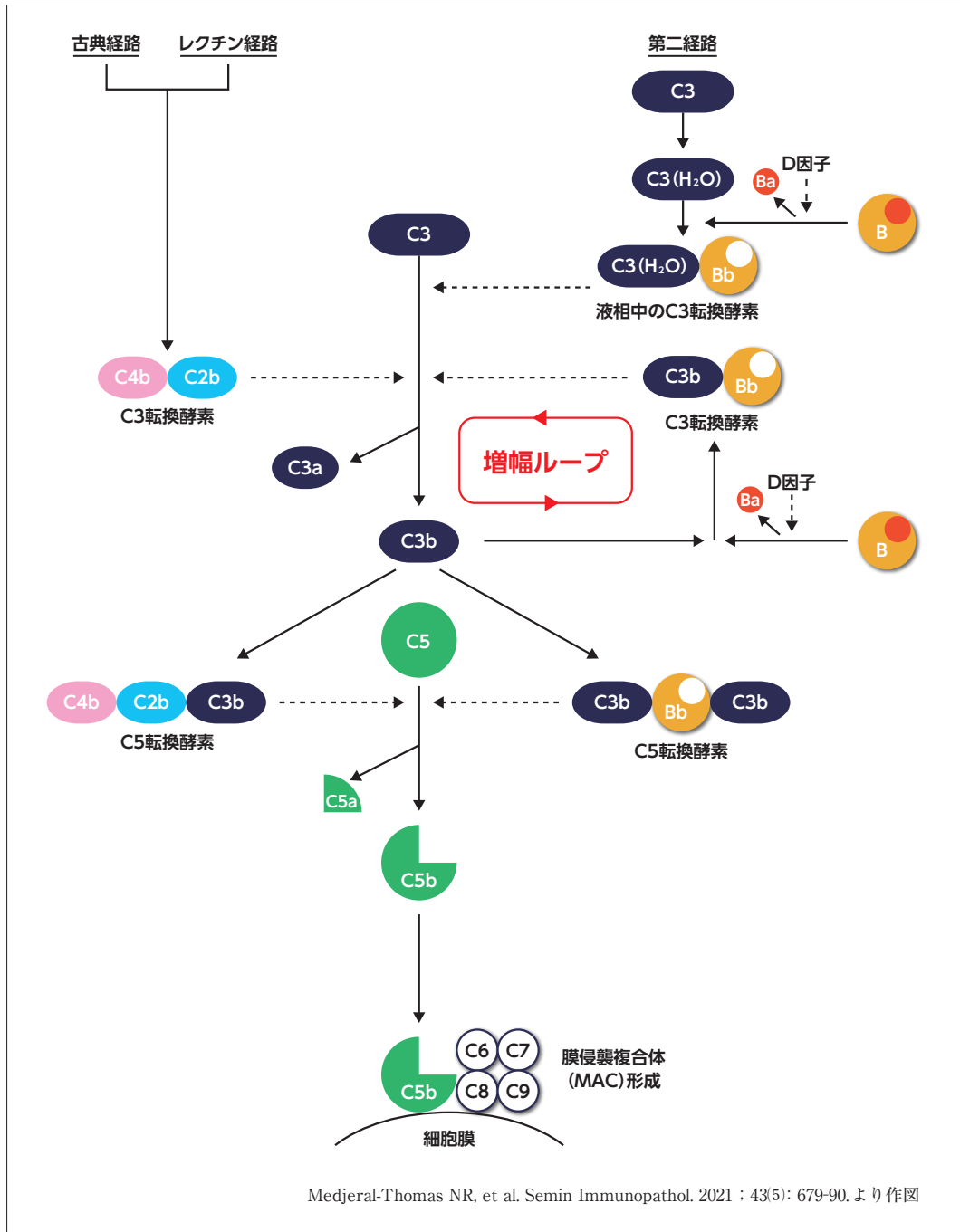


図2 補体経路

## 第二経路とIgA腎症

上述のように、IgA腎症の腎糸球体では、C3沈着が多くの患者で認められ、さらに、第二経路に関わる補体制御因子であるH因子やC3転換酵素（C3bBb）の安定化に働くproperdinの沈着がそれぞれ30~90%、75~100%で認められることから、IgA腎症の腎糸球体上での第二経路の活性化が病態に関与していると考えられてきた<sup>36)</sup>。また、H因子と競合的に働いてH因子の補体制御を抑制することで補体を活性化するH因子関連蛋白のうち、CFHR-5の組織沈着は疾患の進行と関連しており、IgA腎症患者の腎組織障害に関連している可能性が示唆されている<sup>33)42)</sup>。

組織沈着以外に、血中データからも第二経路の関与が示唆されている。血中C3濃度は、IgA腎症患者では正常範囲内であることが多いが、正常値未満（C3<90mg/dL）の患者では、eGFRの低下が急速で腎生存率が低く、また、血中C3濃度とメサンギウム領域のC3b/iC3b（C3bと制御因子であるI因子により不活性化されたC3bの比）沈着強度との間に負の相関があることが示されている<sup>30)</sup>。これらは、血中補体成分と腎組織での補体活性化が関連しており、第二経路の活性によってC3が消費されている可能性を示唆している。また、C3の消費を反映する値である血清IgA/C3比（3.01以上が高値）が高いIgA腎症患者は、腎生存率が低いことが明らかになっている<sup>30)31)</sup>。さらに、血中のIgAを含む免疫複合体にC3b、C3dg、iC3bなどのC3分解産物が含まれていることが明らかになっており、これらの血中濃度が上昇すると、腎予後が悪化することが報告されている<sup>43)44)</sup>。加えて、前述のとおり第二経路活性においてB因子は重要な役割を果たしているが、B因子の分解物である血中Ba濃度とGd-IgA1濃度との間には正の相関があり、血中Ba濃度と腎機能との間には負の相関が示されている。さらに、免疫抑制療

法により、Ba、C5a、Gd-IgA1濃度が急速に減少し、蛋白尿の減少と腎機能の安定化が認められている<sup>45)</sup>。

IgA腎症では、制御因子であるH因子とH因子と競合的に作用するH因子関連蛋白（CFHR-1、CFHR-5）などのバランスが崩れることにより、調節機能が崩れ、第二経路が活性化している可能性があるが、実際に、CFHR-1/CFH比やCFHR-5の血中レベルが高いことはIgA腎症患者の腎予後悪化に繋がることが報告されている<sup>42)46)47)</sup>。

組織沈着や血中データ以外に、尿中データからもIgA腎症における補体の役割を示唆する報告があり、尿中properdin、尿中H因子は健常人と比べてIgA腎症患者で上昇している<sup>48)</sup>。

遺伝学的にも第二経路の関与を示唆する報告がある。GWASの結果では、*CFHR1*と*CFHR3*遺伝子の欠損は、第二経路の活性抑制を促進して、IgA腎症発症を抑制することが明らかとなっている<sup>18)19)</sup>。さらに興味深いことに、この頻度はヨーロッパに比して中国で低いとされており、アジア人におけるIgA腎症の進行リスクの高さに関与している可能性がある<sup>18)</sup>。

## レクチン経路とIgA腎症

レクチン経路がIgA腎症の病態に関与することは、1998年にわが国のグループがIgA腎症の腎糸球体にMBLとMASP-1が沈着することを報告して初めて明らかとなった<sup>49)</sup>。レクチン経路の諸段階で微生物認識に関わるMBLはIgA分子のマンノースやN-アセチルグルコサミンを介してIgA分子と濃度依存的に結合することが分かっている<sup>50)</sup>。また、MBL-MASPを介したIgAのレクチン経路補体活性は多量体であるほど高く、多量体IgAはメサンギウム結合能が高いことが報告されている<sup>50)51)</sup>。

IgA腎症の一部の患者では腎生検組織にC4d、MBL、MASP1、2ならびにL-ficolinが

メサンギウム領域に沈着を示すことが報告されており、MBL陽性症例は60名の患者のうち15名(25%)に認められた。MBL陽性症例は、肉眼的血尿は少ないが、蛋白尿が多く、メサンギウム増殖・糸球体硬化・管外増殖性変化・間質性病変の割合が高く、組織学的重症度が高いことが示されている<sup>52)</sup>。IgA腎症患者283名を対象としたスペインの大規模多施設コホート研究では、腎生検組織において約38%の患者でC4d陽性(C1q陰性)であり、C4d陽性は腎不全の独立したリスク因子であったと報告されている<sup>53)</sup>。これらは、糸球体におけるレクチン経路活性の亢進が腎組織学的重症度や腎予後に関与していることを示唆する。

また、血中データからもレクチン経路の関与が示唆されている。血中C4d値に関する報告として、IgA腎症の成人の28%、小児の11%でC4d/C4比の有意な上昇が確認されたとの報告がある<sup>54)</sup>。血中MBL濃度もIgA腎症の重症度と関連している報告があり、血中MBL濃度は正常レベルの患者に比べて低値でも高値でも腎予後が悪いことが示された。特に血中MBL濃度の低値群では感染契機の肉眼的血尿を繰り返し、高値群は半月体形成や高度蛋白尿が特徴的に認められた<sup>55)</sup>。また、ヒトMBLをコードする*MBL2*遺伝子(rs1800450-AA)を持つIgA腎症患者は腎予後不良であると報告されており、これらの患者では、血中MBL濃度が低いことが分かっている<sup>56)</sup>。一般的に、MBL欠損患者では、易感染性が報告されており<sup>57)58)</sup>、レクチン経路が自然免疫において非常に重要な働きをすることが示唆される。IgA腎症におけるレクチン経路の関与は複雑で、低値では自然免疫の破綻による影響を受け、高値では腎組織上での補体活性亢進の影響を受けるといった、諸刃の剣であると考えられる。IgA腎症に対するレクチン経路の関与については、今後の詳細な病態解明が必要である。

## 終わりに

近年、IgA腎症の病態への理解は飛躍的に進み、IgA腎症における補体活性化、すなわち第二経路とレクチン経路の病態的重要性が明らかになっていることから、IgA腎症と補体に焦点を当て概説した。しかしながら、補体に関与する詳細の機序については、明らかになっていない点も多く、さらなる解明が必要である。

さらに、IgA腎症は不均一な病態であるため、今後は患者の病態に即した様々な治療選択肢が広がることで、患者の腎予後の改善に寄与する可能性がある。IgA腎症の病態は、補体に加えて、B細胞の分化・生存を調整しているサイトカインであるAPRILやB-cell activating factor (BAFF)、またエンドセリンなどの関与も示唆されており、これらは今後、わが国においてもIgA腎症の治療ターゲットとして注目される可能性が高い。

## <謝辞>

論文執筆にあたりご協力・ご助言頂きました全ての関係者の皆様に心より感謝申し上げます。

## 利益相反

本総説の作成には、ノバルティス ファーマ株式会社が関与し、投稿に関する費用はノバルティス ファーマ株式会社が負担した。大山友香子は開示すべきCOIはない。市川大介はノバルティス ファーマ株式会社、協和キリン株式会社、キッセイ薬品工業株式会社、大塚製薬株式会社、田邊三菱製薬株式会社より講演料を受領した。菊池正雄は開示すべきCOIはない。高橋和男は過去3年間にオリエンタル酵母工業株式会社、アルフレッサファーマ株式会社、Viatrixから研究契約費を、ノバルティス ファーマ株式会社、レナリスファーマ株式会社からアドバイザー費を受領した。山崎友紀、石井裕士、小野寺 舞、藤山知史、向出悠一はノバルティス ファーマ株式会社の社員である。



引用文献

- 1) Berger J, Hinglais N. Les ddpôts intercapillaires d'IgA-IgG [Intercapillary deposits of IgA-IgG]. *J Urol Nephrol (Paris)*. 1968 ; **74**(9) : 694-5.
- 2) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 難治性腎障害に関する調査研究班 (編). エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2020. 東京医学社 : 2020.
- 3) Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2013 ; **368**(25) : 2402-14.
- 4) Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, et al. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med*. 2019 ; **179**(7) : 942-52.
- 5) Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, et al. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy : GWAS replication study and geospatial risk analysis. *PLoS Genet*. 2012 ; **8**(6) : e1002765.
- 6) 杉山 斉, 清水 章, 丸山彰一. 腎臓病総合レジストリー (J-RBR/J-KDR) 2022 年次報告と経過報告.  
[https://jsn.or.jp/news/230609\\_kp.pdf](https://jsn.or.jp/news/230609_kp.pdf)
- 7) Barbour SJ, Cattran DC, Kim SJ, et al. Individuals of Pacific Asian origin with IgA nephropathy have an increased risk of progression to end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2013 ; **84**(5) : 1017-24.
- 8) Pitcher D, Braddon F, Hendry B, et al. Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023 ; **18**(6) : 727-38.
- 9) Imai E, Yamagata K, Iseki K, et al. Kidney disease screening program in Japan : history, outcome, and perspectives. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 ; **2**(6) : 1360-6.
- 10) Cho BS, Hahn WH, Cheong HI, et al. A nationwide study of mass urine screening tests on Korean school children and implications for chronic kidney disease management. *Clin Exp Nephrol*. 2013 ; **17**(2) : 205-10.
- 11) Lai KN, Tang SC, Schena FP, et al. IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 ; **2** : 16001.
- 12) Hirano K, Matsuzaki K, Yasuda T, et al. Association Between Tonsillectomy and Outcomes in Patients With Immunoglobulin A Nephropathy. *JAMA Netw Open*. 2019 ; **2**(5) : e194772.
- 13) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021 ; **100**(4S) : S1-S276.
- 14) Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med*. 2015 ; **373**(23) : 2225-36.
- 15) Lv J, Zhang H, Wong MG, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy : The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 ; **318**(5) : 432-42.
- 16) Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy : The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 ; **327**(19) : 1888-98.
- 17) 日本腎臓学会. CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation. 2022 年 11 月 29 日策定.
- 18) Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet*. 2011 ; **43**(4) : 321-7.
- 19) Xie J, Kiryluk K, Li Y, et al. Fine Mapping Implicates a Deletion of CFHR1 and CFHR3 in Protection from IgA Nephropathy in Han

- Chinese. *J Am Soc Nephrol.* 2016 ; **27**(10) : 3187-94.
- 20) Tomino Y, Endoh M, Nomoto Y, Sakai H. Immunoglobulin A1 in IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 1981 ; **305**(19) : 1159-60.
- 21) Ohyama Y, Yamaguchi H, Nakajima K, et al. Analysis of O-glycoforms of the IgA1 hinge region by sequential deglycosylation. *Sci Rep.* 2020 ; **10**(1) : 671.
- 22) Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int.* 2007 ; **71**(11) : 1148-54.
- 23) Shimozato S, Hiki Y, Odani H, et al. Serum under-galactosylated IgA1 is increased in Japanese patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 ; **23**(6) : 1931-9.
- 24) Suzuki H, Fan R, Zhang Z, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest.* 2009 ; **119**(6) : 1668-77.
- 25) Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011 ; **22**(10) : 1795-803.
- 26) Barratt J, Rovin BH, Cattran D, et al. Why Target the Gut to Treat IgA Nephropathy?. *Kidney Int Rep.* 2020 ; **5**(10) : 1620-4.
- 27) Lee M, Suzuki H, Ogiwara K, et al. The nucleotide-sensing Toll-Like Receptor 9/Toll-Like Receptor 7 system is a potential therapeutic target for IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2023 ; **104**(5) : 943-55.
- 28) Muto M, Manfroi B, Suzuki H, et al. Toll-Like Receptor 9 Stimulation Induces Aberrant Expression of a Proliferation-Inducing Ligand by Tonsillar Germinal Center B Cells in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017 ; **28**(4) : 1227-38.
- 29) Makita Y, Suzuki H, Kano T, et al. TLR9 activation induces aberrant IgA glycosylation via APRIL- and IL-6-mediated pathways in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2020 ; **97**(2) : 340-9.
- 30) Kim SJ, Koo HM, Lim BJ, et al. Decreased circulating C3 levels and mesangial C3 deposition predict renal outcome in patients with IgA nephropathy. *PLoS One.* 2012 ; **7**(7) : e40495.
- 31) Chen P, Yu G, Zhang X, et al. Plasma Galactose-Deficient IgA1 and C3 and CKD Progression in IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 ; **14**(10) : 1458-65.
- 32) Brilland B, Garnier AS, Chevaller A, et al. Complement alternative pathway in ANCA-associated vasculitis : Two decades from bench to bedside. *Autoimmun Rev.* 2020 ; **19**(1) : 102424.
- 33) Medjeral-Thomas NR, Cook HT, Pickering MC. Complement activation in IgA nephropathy. *Semin Immunopathol.* 2021 ; **43**(5) : 679-90.
- 34) Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med.* 2001 ; **344**(14) : 1058-66.
- 35) Caster DJ, Abner CW, Walker PD, et al. Clinicopathological Characteristics of Adult IgA Nephropathy in the United States. *Kidney Int Rep.* 2023 ; **8**(9) : 1792-800.
- 36) Tortajada A, Gutierrez E, Pickering MC, et al. The role of complement in IgA nephropathy. *Mol Immunol.* 2019 ; **114** : 123-32.
- 37) Suzuki K, Honda K, Tanabe K, et al. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int.* 2003 ; **63**(6) : 2286-94.
- 38) Maillard N, Wyatt RJ, Julian BA, et al. Current Understanding of the Role of Complement in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015 ; **26**(7) : 1503-12.
- 39) McCoy RC, Abramowsky CR, Tisher CC. IgA nephropathy. *Am J Pathol.* 1974 ; **76**(1) : 123-44.

- 40) Tesař V, Radhakrishnan J, Charu V, Barratt J. Challenges in IgA Nephropathy Management : An Era of Complement Inhibition. *Kidney Int Rep.* 2023 ; **8**(9) : 1730-40.
- 41) Duval A, Caillard S, Frémeaux-Bacchi V. The complement system in IgAN : mechanistic context for therapeutic opportunities. *Nephrol Dial Transplant.* 2023 ; **38**(12) : 2685-93.
- 42) Medjeral-Thomas NR, Troidborg A, Constantinou N, et al. Progressive IgA Nephropathy Is Associated With Low Circulating Mannan-Binding Lectin-Associated Serine Protease-3 (MASP-3) and Increased Glomerular Factor H-Related Protein-5 (FHR5) Deposition. *Kidney Int Rep.* 2017 ; **3**(2) : 426-38.
- 43) Zwirner J, Burg M, Schulze M, et al. Activated complement C3 : a potentially novel predictor of progressive IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1997 ; **51**(4) : 1257-64.
- 44) Janssen U, Bahlmann F, Köhl J, et al. Activation of the acute phase response and complement C3 in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2000 ; **35**(1) : 21-8.
- 45) Chiu YL, Lin WC, Shu KH, et al. Alternative complement pathway is activated and associated with galactose-deficient IgA<sub>1</sub> antibody in IgA nephropathy patients. *Front Immunol.* 2021 ; **12** : 638309.
- 46) Tortajada A, Gutiérrez E, Goicoechea de Jorge E, et al. Elevated factor H-related protein 1 and factor H pathogenic variants decrease complement regulation in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2017 ; **92**(4) : 953-63.
- 47) Medjeral-Thomas NR, Lomax-Browne HJ, Beckwith H, et al. Circulating complement factor H-related proteins 1 and 5 correlate with disease activity in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2017 ; **92**(4) : 942-52.
- 48) Onda K, Ohsawa I, Ohi H, et al. Excretion of complement proteins and its activation marker C5b-9 in IgA nephropathy in relation to renal function. *BMC Nephrol.* 2011 ; **12** : 64.
- 49) Endo M, Ohi H, Ohsawa I, et al. Glomerular deposition of mannose-binding lectin (MBL) indicates a novel mechanism of complement activation in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1998 ; **13**(8) : 1984-90.
- 50) Roos A, Bouwman LH, van Gijlswijk-Janssen DJ, et al. Human IgA activates the complement system via the mannan-binding lectin pathway. *J Immunol.* 2001 ; **167**(5) : 2861-8.
- 51) Oortwijn BD, Roos A, Royle L, et al. Differential glycosylation of polymeric and monomeric IgA : a possible role in glomerular inflammation in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2006 ; **17**(12) : 3529-39.
- 52) Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N, et al. Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006 ; **17**(6) : 1724-34.
- 53) Espinosa M, Ortega R, Sánchez M, et al. Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 ; **9**(5) : 897-904.
- 54) Tanaka C, Suhara Y, Kikkawa Y. Circulating immune complexes and complement breakdown products in childhood IgA nephropathy. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 1991 ; **33**(8) : 709-17.
- 55) Guo WY, Zhu L, Meng SJ, et al. Mannose-Binding Lectin Levels Could Predict Prognosis in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017 ; **28**(11) : 3175-81.
- 56) Ouyang Y, Zhu L, Shi M, et al. A rare genetic defect of *MBL2* increased the risk for progression of IgA nephropathy. *Front Immunol.* 2019 ; **10** : 537.
- 57) Summerfield JA, Ryder S, Sumiya M, et al. Mannose binding protein gene mutations

- associated with unusual and severe infections in adults. *Lancet*. 1995 ; **345**(8954) : 886-9.
- 58) Garred P, Madsen HO, Hofmann B, Svejgaard A. Increased frequency of homozygosity of abnormal mannan-binding-protein alleles in patients with suspected immunodeficiency. *Lancet*. 1995 ; **346**(8980) : 941-3.

(受理日 : 2024年9月18日)