日腎会誌 2013；**55**(7)：1257-1262.

特集：腎と脂質

WCN2013 Satellite Symposium “Kidney and Lipids” 報告

Report of the WCN2013 Satellite Symposium“Kidney and Lipids”

斉藤喬雄
Takao SAITO

はじめに

本年 6 月 5 日より 7 日まで，福岡において WCN2013 Satellite Symposium“Kidney and Lipids”を，Minnesota 大学腎臓内科の Bertram L. Kasiske 教授とともに開催した。海外 15 カ国からの 29 名の参加者を交え，150 名の方に出席していただき，すばらしい発表や熱気に満ちた討議により，成功裡に終了することができたので，開催の経緯とシンポジウムの概要を報告する(**図 1〜6**)。

腎と脂質研究会

このサテライトシンポジウムの開催に関して，その母体となった腎と脂質研究会に触れる必要がある。この研究会は，酒井聡一東京慈恵会医科大学元教授の呼びかけで，巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)に対する LDL 吸着療法の研究のため 1988 年に発足したが，第 5 回以降，より広く腎障害に及ぼす脂質異常の研究を扱うことを目的に改組された。代表世話人は，当初杉野信博東京女子医科大学教授であったが，その後酒井聡一先生，湯川進和歌山医科大学教授が就任され，現在は筆者が引き継いでいる。毎年の研究会は，担当世話人の持ち回りにより全国各地で開催され，わが国におけるこの方面の研究に貢献してきた。1998 年には湯川教授が Minnesota 大学の William F. Keane 教授とともに「脂質と腎疾患」国際シンポジウム(賢島シンポジウム)を開催したが，その際も，腎と脂質研究会が中心的な役割を担っている。このシンポジウムには，腎と脂質の研究に携わる国内外の研究者が数多く参加し，講演内容は Proceedings として Kidney International Supplement 71 に掲載された。それ以来，腎と脂質の研究は世界的に発展を遂げてきたが，腎と脂質研究会が第 25 回という節目を迎えるにあたり，再び国際シンポジウムを計画してはという提案を湯川先生がされたので，その企画を検討することとなった。

腎と脂質—日本の伝統

話が前後し，かつ個人的な話で恐縮であるが，1984 年，Melbourne の Monash 大学に留学していた筆者は，留学先の Robert C. Atkins 教授から Los Angeles における国際腎臓学会での発表を勧められ，La Jolla と Seattle でのサテライトシンポジウムにも出席することができた。実は，Los Angeles の本会議についてはほとんど何も覚えていないが，La Jolla の Scripps 研究所や Seattle 大学の美しいキャンパスで聞いた最新の研究に関する講演は，拙いヒアリングでも強く印象に残った。こんなことから，サテライトシンポジウムの意義を強く感じ，1990 年に東京で国際腎臓学会が開催された際には仙台でサテライトシンポジウムを計画した。在籍していた東北大学第二内科の吉永馨教授に会長をお願いして筆者自身は事務局長となり，Atkins 教授に企画のアドバイスをいただいた。シンポジウムの主題は，Atkins 教授との研究内容から，「腎疾患での免疫」になったが，筆者自身 FSGS における脂質の関与に興味を持っていたし，リポ蛋白糸球体症の発見にかかわった頃だったので，腎と脂質もセッションの一つに取り上げたいと考えた。幸い，腎障害における脂質の影響を仮説として Lancet に発表した London 大学の Moorhead 教授に司会と序論をお願いし，Keane 教授にご講演いただき，「腎と脂質」の重要性を参加者に印象づけることができた。

今回，Kasiske 教授による開会講演の司会を Keane 教授

福岡大学医学部総合医学研究センター

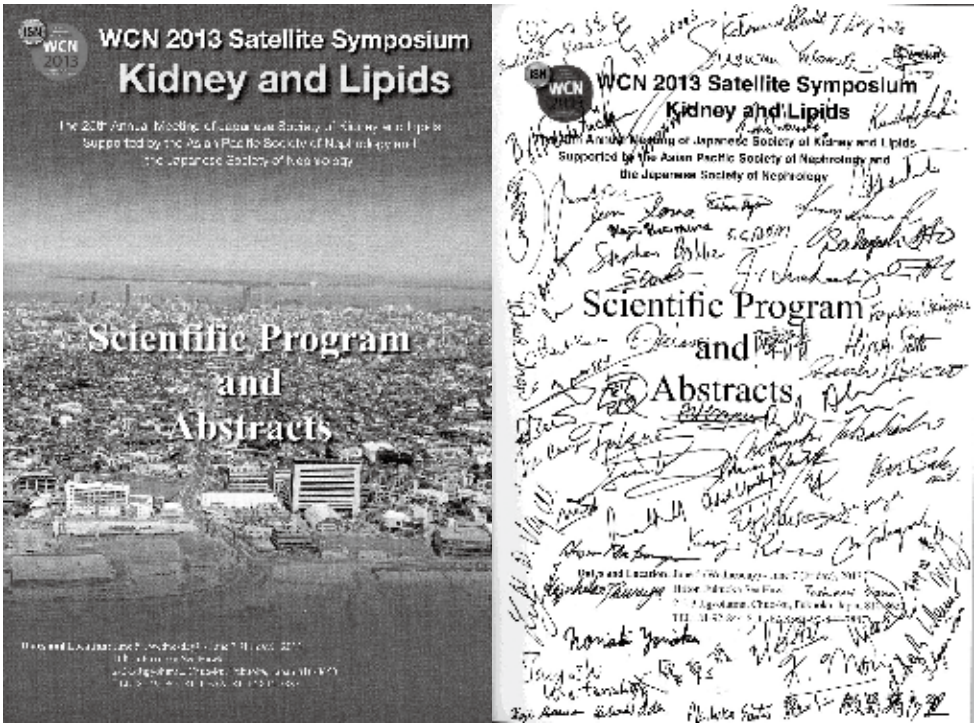

図 1　Scientific Program and Abstracts の表紙と参加者のサイン

図 2　Opening Remarks における Keane 教授(左)と Kasiske 教授(右)

図 3　討議風景

にお願いしたところ(図 2)，腎と脂質研究会や仙台，賢島，福岡と続く国際シンポジウムについて触れ，「腎と脂質」研究は日本の伝統であると紹介していただいたが，今回のシンポジウムを開催する立場としては大変嬉しいことであった。

WCN2013 Satellite Symposium の企画

シンポジウムの開催に際し，Co-Organizer を Kasiske 教授に快く引き受けたていただけたことは，心強い限りであった。Kasiske 教授は Keane 教授の後任で「腎と脂質」研究に造詣が深く，賢島カンファランスでも講演を行った。米国の the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

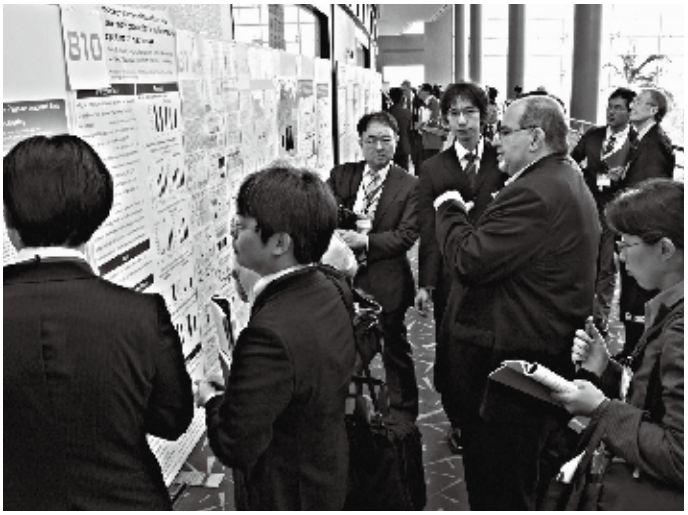

図 4　Poster Session

図 5　Gala Dinner

図 6　最後まで討議に加わった参加者

(KDOQI)では慢性腎臓病(CKD)の脂質異常症に関するガイドラインをまとめ，国際腎臓学会では Kidney Disease Improveving Global Outcomes(KDIGO)の Co-Director として, CKD に関する一連のガイドライン作成責任者になっている。

企画については，WCN2011 Vancouver を皮切りに，Kasiske 教授が来日された際に打ち合わせを行い, ときには連日の電子メールの往復で相談を重ねた。当初は，第 25 回腎と脂質研究会を兼ねるため，例年の腎と脂質研究会の開催時期である 2013 年 3 月を予定した。しかし，2013 年 6 月には WCN2013 が香港で行われるので，その公式サテライトシンポジウムになれば参加者も集まりやすいし，国際的な意義も深まるのではとの Kasiske 教授の提案があった。そこで，日本腎臓学会の松尾理事長や Asian Pacific Society of Nephrology の富野理事長の強いご支援のもとに申請を行ったところ，国際腎臓学会からサテライトシンポジウムとしての承認を受けることができた。

シンポジウムは 2 日間の日程で計画したが，さまざまなトピックスを考慮すると 3 日は必要となった。また，休憩時間を多く取ってディスカッションができるようなサテライトシンポジウムの特色を生かせないかとの Kasiske 教授の考えもあり，ランチョンセミナー以外の特別講演は取り止め，すべて講演時間 15 分討論 5 分の演題 3〜4 題によるシンポジウムとした(**表**)。平日の開催であり，国内参加者

表　WCN2013 Satellite Symposium“Kidney and Lipids”のセッション

Opening Remarks
（司会）William Keane（Minneapolis），（演者）Bertram Kasiske（Minneapolis）
Symposium-1　Lipid-Induced Injury in the Kidney Diseases
（司会）Prue Hill（Melbourne），服部元史（東京女子医大）
（演者）Karin Jandeleit-Dahm（Melbourne），平塩秀磨（広島大），佐藤博（東北大）
Symposium-2　Biomarkers and Pathogenesis of Lipid-induced Injury in Diabetic Nephropathy
（司会）柳瀬敏彦（福岡大），和田隆志（金沢大）
（演者）Antien Mooyaart（Leiden），遠山直志（金沢大），荒木信一（滋賀医大），古家大祐（金沢医大）
Symposium-3　Lipoprotein Glomerulopathy and ApoE Abnormalities
（司会）Robert Atkins（Melbourne），斉藤喬雄（福岡大）
（演者）斉藤喬雄（福岡大），Yuqing Chen（Beijing），松永彰（福岡大），Efstratios Straticos（Athens）
Symposium-4　Apolipoprotein Abnormalities in CKD
（司会）Florian Kronenberg（Innsbruck），柳田素子（京都大）
（演者）Juliana Chan（Hong Kong），荒木信一（滋賀医大），Florian Kronenberg（Innsbruck），Jone O’Toole（Cleaveland）
Symposium-5　Biomarkers and Pathogenesis of Lipid-Induced Kidney and Vascular injury
（司会）Philip Barter（Sydney），朔啓二郎（福岡大）
（演者）Philip Barter（Sydney），Kerry-Ann Rye（Sydney），Valentina Kon（Nashville），
Symposium-6　Lipid-Related Biomarkers in CKD 5.
（司会）Haiyan Wang（Beijing），横山仁（金沢医大）
（演者）Ziad Massy（Paris），庄司哲雄（大阪市大），池脇克則（防衛医大），Nostratola Vaziri（Irvine）
Symposium-7　Recent Advance in Fabry Disease
（司会）成田一衛（新潟大），湯澤由紀夫（藤田保健衛生大）
（演者）David Warnock（Alabama），草野英二（自治医大），Michael West（Halifax），
Symposium-8　Effects of Lipid-Lowering Treatment on Proteinuria and CKD Progression
（司会）Bertram Kasiske（Minneapolis），飯野靖彦（日本医大）
（演者）木村健二郎（聖マリアンナ医大），笠原正登（京都大），Stephan Bakker（Groningen），Vito Campese（Los Angeles）
Symposium-9　Effects of Lipid-Lowering Treatment on CVD in CKD（1）
（司会）Christoph Wanner（Würzburg），庄司哲雄（大阪市大）
（演者）Hallvard Hordaas（Oslo），Christoph Wanner（Würzburg），Bengt Fellström（Uppsala）
Symposium-10　Effects of Lipid-Lowering Treatment on CVD in CKD（2）
（司会）Bertram Kasiske（Minneapolis），塚本雄介（板橋中央総合病院）
（演者）Bertram Kasiske（Minneapolis），Ashish Upadhyay（Boston），Min Jun（Sydney），Christoph Wanner（Würzburg）
Lancheon　Seminar-1　Epidemiology of Dyslipidemia in CKD
（司会）渡邉毅（福島医大），（演者）井関邦敏（琉球大）
Lancheon　Seminar-2　Beneficial Effect of LDL-Aphresis in Refractory Nephrotic Syndrome
（司会）内田俊也（帝京大），（演者）武曾惠理（北野病院）

が少ないことが懸念されたのでポスターセッションを設け，海外からの参加者に審査員を依頼して優秀演題を表彰することとした。幸い，お願いした方々が快く審査員を引き受けたので，発表者との熱のこもった討論により，ポスターセッションが盛り上がった。各部門での優秀賞を以下に記す（敬称略）。

1 基礎部門：伊藤建二ほか（福岡大学）．Fcγ receptor deficiency plays an important role in lipoprotein glomerulopathy.
2 臨床部門：高橋哲史ほか（群馬大学）．Autoantibody against LCAT caused marked glomerular lipid deposition and membranous nephropathy.
3 末期腎不全部門：足立浩樹ほか（金沢医科大学）．Renoprotective effects of HDL-C and an adiponectin paradox in subjects with renal transplantation.

シンポジウムの概要

シンポジウムは 10 のセッションで構成された。各セッションの主題と司会者，演者を表に示す。主な講演の内容については，Clinical and Experimental Nephrology に Special

Issue として掲載される予定であり，本特集にも関連した記事が随所に見られる。ここでは，筆者との共同執筆のもとに Kasiske 教授が Special Issue の序論に取り上げた，注目すべき発表をいくつか記す。

1．脂質沈着症

CKD ではさまざまな脂質異常症が引き起こされる可能性がある反面，その結果生じる流血中の異常リポ蛋白が糸球体症などを引き起こすこともこともありうる。その代表的なものが Lecithin-cholesterol acyltransferase（LCAT）欠損症であり，電顕所見は東北大学の佐藤により示された。この疾患は，広島大学の平塩ら[1]が発表したように，一般には先天的な酵素遺伝子の変異によるが，今回，ポスターセッションで優秀演題となった高橋ら[2]の報告のような後天性と思われる症例もあり，興味深い。また，移植例での腎障害の再発も知られている[3]。一方，アポ蛋白 E の異常が主因と思われるリポ蛋白糸球体症も，代表的なリポ蛋白沈着による糸球体障害であり，シンポジウムでは 1 つのセッションとして取り上げられたが，本特集でも最近の話題について筆者らが記した。

2．糖尿病性腎症に対する脂質の役割

本特集では金沢大学の北島らが記しているが，シンポジウムにおける重要なセッションであり，他のセッションでもこの問題に関連するいくつかの講演があった。なかでも，Leiden 大学の Mooyaart ら[4]の発表が注目を集めたので紹介する。彼女らは糖尿病性腎症に関する遺伝子研究のメタ解析を行ったところ，34 個の遺伝子変異中 21 個が有意な関連性を示したが，特にアポ E 変異の影響が最も強かった。すなわち，11 研究における 2,812 例の検討で，APOE2 のオッズ比は 1.70（95 %信頼区間 1.12〜2.58）と有意に促進的に作用し，反対に APOE4 は 0.78（0.62〜0.98）と抑制的であった。APOE2 と糖尿病性腎症の関連については，今回のシンポジウムの演者である滋賀医科大学の荒木ら[5]をはじめ，わが国での研究が多いが，メタ解析での報告は有意義と思われる。一方，香港中文大学の Chan ら[6]は，APOE2 保因者の危険性を糖尿病性腎症組織におけるアポ E 蛋白発現から示した。

3．アポ蛋白 L1 腎症

アポ蛋白 L1 変異はわが国ではなじみがないが，米国系アフリカ人に特有の CKD 関連因子として，米国ではきわめて注目されている[7]。今回は Case Western Reserve 大学の O'Toole がこの問題について講演したが，Kasiske 教授もこのシンポジウムの主要演題に取り上げている。この変異は，高血圧性腎硬化症，FSGS，エイズ腎症などの発症に強く関与しており，アポ蛋白遺伝子異常が腎障害を引き起こす手がかりの一つとなる。発症機序としては，連鎖不平衡やリポ蛋白以外の因子とのかかわりも考慮されている。

4．治療に関する諸問題

KDIGO による脂質異常ガイドラインは間もなく公表されるが，その根幹となるのは，CKD における HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）など脂質低下薬の使用法である。このシンポジウムでは，ガイドライン作成の中心的な役割を担ってきた Kasiske 教授のリーダーシップのもと，ガイドラインのエビデンスとして採用された代表的な無作為対照試験およびメタ解析の主要研究者から，その概要が発表された。移植患者を対象にした ALLERT 試験，透析患者を対象にした 4D および AURORA 試験では心血管イベントに対するスタチンの効果は有意でないと報告され，エゼチミブを加えた SHARP 試験では，非透析患者では有意であるものの，透析患者では有意でないとのことであった。

一方，2012 年に発表された有力な 2 つのメタ解析[8,9]について，Boston 大学の Upadhyay の講演があったが，スタチンの CVD や全死亡率に対する効果は CKD3〜5 の非透析患者に限られていた。これらの報告を受けて，KDIGO ガイドライン・ワーキンググループとして，CVD 予防を目的とするスタチンなどの脂質低下薬使用の勧告は非透析 CKD 患者にとどめ，透析患者で新たにスタチンを投与開始する必要性はないとしたことが，Würzburg 大学の Wanner 教授および kasiske 教授により示された。

まとめ

シンポジウムは，脂質異常症が CKD をはじめさまざまな腎障害にどのような影響を与えるかを討議し，この分野の研究が腎臓学のなかでも実り多いものであることを示した。しかし治療については，CKD の病因や病態にかかわる真の治療がなされているのか，スタチンを主体とする治療が適切なのか，RCT やメタ解析を含め KDIGO ガイドライ作成過程に関する講演を聴く限り，このような疑問への解決はなされていない。残念ながら，この問題について，わが国は主導権を握っている立場でないが，前に記したように Keane 教授から腎と脂質は日本の伝統というご紹介をいただいた。今後，この種のシンポジウムが再び日本で開催され，腎障害に対する脂質異常の機序のみならず，治療にも掘り下げた検討がなされることを期待したい。その際の参考になることも考慮し，かなり個人的なことも含めて，WCN2013 Satellite Symposium“Kidney and Lipids”の報告を

記した。なお，このシンポジウムに関する Special Issue を CEN 誌で発行する予定である。主な演者に寄稿を依頼しているので，発行の際には併読いただきたい。

謝　辞

今回のシンポジウム開催にあたっては，公式サテライトシンポジウムとして国際腎臓学会の承認をいただいたほか，日本腎臓学会，Asian Pacific Society of Nephrology の全面的なご支援をいただいた。また，日本腎臓財団，上原記念生命科学財団，福岡市のほか，多くの方々のご援助に深謝する。さらに，小河原 悟シンポジウム事務局長をはじめ，腎と脂質研究会役員，日本腎臓学会会員，福岡大学腎臓・膠原病内科学，心臓・血管内科学，内分泌・糖尿病内科学，検査医学の有志の方々に，組織委員としてご協力いただいたことも記し深謝する。

なお，敬称を付記した部分と略した部分が生じた。文章の都合による止むを得ない処置であることをご理解いただきたい。文献については，シンポジウムにおける演者の発表内容に関して必要なもののみを記した。演者名と文献の発表者名が一致していない部分があり，お許しいただきたい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文　献

1. Hirashio S, Izumi K, Ueno T, Arakawa T, Naito T, Taguchi T, Yorioka N. Point mutation（C to T）of the LCAT gene resulting in A140C substitution. J Atheroscler Thromb 2010；17：1297−1301.
2. Takahashi S, Hiromura K, Tsukida M, Ohishi Y, Hamatani H, Sakurai N, Sakairi T, Ikeuchi H, Kaneko Y, Maeshima A, Kuroiwa T, Yokoo H, Aoki T, Nagata M, Nojima Y. Nephrotic syndrome caused by immune-mediated acquired LCAT deficiency. J Am Soc Nephrol 2013；24：1305−1312.
3. Strom EH, Sund S, Reier-Nilsen M, Dorje C, Leren TP. Lecithin：cholesterol acyltransferase（LCAT）deficiency：renal lesions with early graft recurrence. Ultrastruct Pathol 2011；35：139−145.
4. Mooyaart AL, Valk EJ, van Es LA, Bruijn JA, de Heer E, Freedman BI, Dekkers OM, Baelde HJ. Genetic associations in diabetic nephropathy：a meta-analysis. Diabetologia 2011；54：544−553.
5. Araki S, Koya D, Makiishi T, Sugimoto T, Isono M, Kikkawa R, Kashiwagi A, Haneda M. APOE polymorphism and the progression of diabetic nephropathy in Japanese subjects with type 2 diabetes：results of a prospective observational follow-up study. Diabetes Care 2003；26：2416−2420.
6. Guan J, Zhao HL, Baum L, Sui Y, He L, Wong H, Lai FM, Tong PC, Chan JC. Apolipoprotein E polymorphism and expression in type 2 diabetic patients with nephropathy：clinicopathological correlation. Nephrol Dial Transplant 2009；24：1889−1895.
7. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, Bowden DW, Langefeld CD, Oleksyk TK, Uscinski Knob AL, Bernhardy AJ, Hicks PJ, Nelson GW, Vanhollebeke B, Winkler CA, Kopp JB, Pays E, Pollak MR. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. Science 2010；329（5993）：841−845.
8. Upadhyay A, Earley A, Lamont JL, Haynes S, Wanner C, Balk EM. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease：a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012；157：251−262.
9. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease：a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012；157：263−275.