

令和3年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		腎臓糸球体疾患に関する神経免疫の役割		
新規・継続の別		新規		
研究代表者	所属	北海道大学大学院医学研究院 免疫代謝内科学教室	40歳 以下○	35歳 以下○
	職名・氏名	助教・中沢 大悟		
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	内科 2	/	/
	職名・氏名	大学院生・横山 あい		○
	所属	内科 2	/	/
	職名・氏名	大学院生・阿部 靖矢		○
受け入れ教員	職名・氏名	分子神経免疫学分野 教授・村上 正晃		
概要 (100~150字程度)		糸球体腎炎などの自己免疫異常による腎疾患は、様々な免疫抑制治療によっても治療抵抗性を示す疾患が多く、根本的な治療は依然として困難である。本研究では神経免疫連関機構に着目し、糸球体腎炎の病態における自律神経の役割の解明に取り組むことで新規治療法の開発を目指す。		
研究目的 (300字程度)		<p>自己免疫異常による腎疾患は、様々な免疫抑制治療によっても治療抵抗性を示す疾患が多く、この原因として免疫異常のみでは説明できず、臓器固有の特徴が影響している可能性がある。腎臓は生体で生じる代謝産物を大量に濾過・排泄する働きがあり、この濾過の過程で、免疫細胞やサイトカイン、免疫複合体などの影響を受けやすい臓器であるが、近年、この濾過を調整する血行動態に腎臓内自律神経が関与することがわかつってきた。</p> <p>一方、自律神経が免疫を制御して様々な自己免疫疾患や炎症メカニズムに関与することが知られるようになり、我々の先行研究でも、ヒトの糸球体腎炎の組織や腎炎モデルマウスの腎組織において自律神経系の不均衡が生じていることを確認している。これらの知見から、腎臓内の血行動態を調整する自律神経が免疫制御を介して糸球体疾患の病態形成に関与する可能性があり、新たな治療標的として期待される。本研究では、糸球体腎炎の病態における自律神経の役割を解明することを目的とする。</p>		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		<p>様々な腎臓疾患における自律神経の関与を解析するため、人の腎臓検体(正常腎または様々な糸球体腎炎)を用いて、神経関連分子の発現部位(血管内皮細胞、メサンギウム細胞、上皮細胞、尿細管細胞)や発現量を3次元構造での免疫染色や遺伝子発現解析により解析中である。</p> <p>また糸球体腎炎の代表疾患であるループス腎炎マウスモデルや</p>		

	<p>ANCA 関連血管炎マウスモデルの腎臓組織を用いて、同様に自律神経の関与を解析し、治療標的を探索している。</p> <p>腎臓内の神経走行や神経関連分子を同定するためには通常の薄切腎組織検体では発現が少なく困難であり、臓器透明化技術を用いた3次元構造で評価する必要があり神経系レポーターマウスの腎臓の観察などを今後行う予定である。</p>
成果	<p>【学会報告】</p> <p>参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと</p> <p>【論文発表】</p> <p>著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと</p> <p>Yoshinari M, Hattanda F, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A A novel anti-neutrophil extracellular trap antibody targeting myosin light chain 6 in microscopic polyangiitis The Journal of Rheumatology, 2022, IF: 3.35</p> <p>Masuda S, Kato K, Ishibashi M, Nishibata Y, Sugimoto A, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Tsujino I, Ishizu A. Phorbol 12-myristate 13-acetate stimulation under hypoxia induces nuclear swelling with DNA outflow but not extracellular trap formation of neutrophils. Exp Mol Pathol. 2022 Mar 5;125:104754. IF: 3.36</p> <p>Nishibata Y, Nonokawa M, Tamura Y, Higashi R, Suzuki K, Hayashi H, Masuda S, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Ishizu A. Possible implication of intermolecular epitope spreading in the production of anti-glomerular basement membrane antibody in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Clin Exp Rheumatol, IF: 4.47</p> <p>Takeuchi S, Kawakami T, Okano T, Shida H, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A, Kadono T. Elevated Myeloperoxidase-DNA Complex Levels in Sera of Patients with IgA Vasculitis. Pathobiology. 2022;89(1):23-28. IF: 4.342</p> <p>Satoka Shiratori-Aso, Daigo Nakazawa, Saori Nishio, Yusho Ueda, Mina Eguchi, Ai Yokoyama, Junpei Yoshikawa, Takashi Kudo, Kanako Watanabe-Kusunoki, Sayo Takeda-Otera, Junya Yamamoto, Naoko Matsuoka, Nobuharu Kaneshima, Fumihiko Hattanda, Sari Iwasaki, Takahiro Tsuji, Yuichiro Fukasawa, Tatsuya Atsumi. Soluble interleukin-2 receptor predicts treatment outcome in patients with autoimmune tubulointerstitial nephritis. A preliminary study Frontiers in Medicine, 2021 IF 5.091</p> <p>Watanabe-Kusunoki K, Nakazawa D, Yamamoto J, Matsuoka N,</p>

	<p>Kaneshima N, Nakagaki T, Yamamoto R, Maoka T, Iwasaki S, Tsuji T, Fukasawa Y, Nishimoto N, Nishio S, Atsumi T. Comparison of administration of single- and triple-course steroid pulse therapy combined with tonsillectomy for immunoglobulin A nephropathy. Medicine, 2021 IF: 1.889</p> <p>Nakazawa D and Kudo T. Novel Therapeutic Strategy Based on Neutrophil Subset and Its Function in Autoimmune Disease. Front. Pharmacol, 07 June 2021, IF; 4.225</p> <p>Anders HJ and Nakazawa D, Being an ADVOCATE for People with ANCA Vasculitis, Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2021, IF: 6.628</p>
	【新聞報道】