

令和4年度 共同研究報告書

|                                    |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |            |
|------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| 研究区分                               |       | 一般共同研究                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |            |
| 研究課題名                              |       | 神経・免疫のインタラミクスを介した腎臓糸球体疾患発症メカニズムの解析                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |            |
| 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<br>免疫代謝内科学教室                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 40歳<br>以下○ | 35歳<br>以下○ |
|                                    | 職名・氏名 | 助教・中沢 大悟                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |            |            |
| 研究分担者<br>(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    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | /          | /          |
|                                    | 職名・氏名 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |            |
| 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<br>(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関連機構に着目し、糸球体腎炎の病態における自律神経の役割の解明および新規治療法の開発に取り組んでいる。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |            |
| 研究目的<br>(300 字程度)                  |       | <p>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、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。</p> <p>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<br>(1000 字程度・Web 会議の回数も記載) |       | 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、メサングウム細胞、上皮細胞、尿細管細胞)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |            |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>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した。</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、治療標的を探索中である。</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> <hr/> <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>Nakazawa, D., Takeda, Y., Kanda, M., Tomaru, U., Ogawa, H., Kudo, T., Shiratori-Aso, S., Watanabe-Kusunoki, K., Ueda, Y., Miyoshi, A., Hattanda, F., Nishio, S., Uozumi, R., Ishizu, A. and Atsumi, T. (2022), Transcriptional dynamics of granulocytes in direct response to incubation with SARS-CoV-2. FEBS Open Bio. <a href="https://doi.org/10.1002/2211-5463.13500">https://doi.org/10.1002/2211-5463.13500</a>, IF:2.7</p> <p>Kudo T, Nakazawa D, Watanabe-Kusunoki K, Kanda M, Shiratori-Aso S, Abe N, Nishio S, Koga JI, Iwasaki S, Tsuji T, Fukasawa Y, Yamasaki M, Watanabe M, Masuda S, Tomaru U, Murakami M, Aratani Y, Ishizu A, Atsumi T. Regulation of NETosis and Inflammation by Cyclophilin D in Myeloperoxidase-Positive Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Arthritis Rheumatol. 2022 Jul 29. doi: 10.1002/art.42314. Epub ahead of print. PMID: 35905194., IF: 15.5</p> <p>A Novel Antineutrophil Extracellular Trap Antibody Targeting Myosin Light Chain 6 in Microscopic Polyangiitis Miku Yoshinari, Fumihiko Hattanda, Yuka Nishibata, Sakiko Masuda, Daigo Nakazawa, Utano Tomaru and Akihiro Ishizu The Journal of Rheumatology November 2022, 49 (11) 1286-1288; DOI: <a href="https://doi.org/10.3899/jrheum.211266">https://doi.org/10.3899/jrheum.211266</a>, IF: 4.7</p> <p>Yamamoto, R., Imai, E., Maruyama, S. et al. Predictors of early remission of proteinuria in adult patients with minimal change disease: a retrospective cohort study. Sci Rep 12, 9782 (2022). <a href="https://doi.org/10.1038/s41598-022-13067-7">https://doi.org/10.1038/s41598-022-13067-7</a>, IF: 5.0</p> <p>Akihiro Ishizu, Tamihiko Kawakami, Hiroyuki Kanno, Kei Takahashi, Tatsuhiko Miyazaki, Eiji Ikeda, Toshiaki Oharaseki, Yayoi Ogawa, Mitsuho Onimaru, Mie Kurata, Daigo Nakazawa, Eri Muso, Masayoshi Harigai, for the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare for Intractable Vasculitis, Expert perspectives on pathological findings in vasculitis, Modern Rheumatology, 2022,;</p> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>roac043, <a href="https://doi.org/10.1093/mr/roac043">https://doi.org/10.1093/mr/roac043</a>, IF:2.9</p> <p>Takuro Kawamura, Daigo Nakazawa, Maki Komatsumoto, Nishio Saori, Tatsuya Atsumi, MO218: Anca-Associated Vasculitis After SARS-COV-2 Vaccination in a Patient With HLA-DRB1*09: 01 ALLELE: A Case Report and Literature Review, Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 37, Issue Supplement_3, May 2022, gfac067.017, <a href="https://doi.org/10.1093/ndt/gfac067.017">https://doi.org/10.1093/ndt/gfac067.017</a>, IF: 6.0</p> <p>Nakazawa D and Kudo T. Novel Therapeutic Strategy Based on Yamamoto, R., Imai, E., Maruyama, S. et al. Time to remission of proteinuria and incidence of relapse in patients with steroid-sensitive minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: the Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study. J Nephrol 35, 1135–1144 (2022)., IF: 4.4</p> <p>【新聞報道】</p> |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|