

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09721

研究課題名(和文) IgA腎症発症・進展に関わる口腔および消化管細菌叢の関与の解明

研究課題名(英文) Analysis of oral and intestinal flora related with development or progression of IgA nephropathy

研究代表者

長澤 康行 (Nagasawa, Yasuyuki)

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号：10379167

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：IgA腎症患者において口腔内の病原性のある細菌であるミュータンス菌(いわゆる虫歯菌)の中でも病原性の高いCnmを発現しているものが、IgA腎症患者の扁桃でも検出されることを論文として報告した(Sci Rep. 2019 Dec 27;9(1):20130.) また、IgA腎症患者において治療効果が高い群についても臨床的に解析し論文として報告した(Clinical and Experimental Nephrology 2020 in press)さらに歯周病菌について、歯周病菌投与によるマウスIgA腎症発症モデルも確立し現在論文準備中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IgA腎症は透析導入の主要な原疾患の一つである。この発症に歯周病菌や齲蝕菌が深くかかわっていることを明らかにすることにより、IgA腎症の発症機序に新たな視点を確立した。近年、歯周病菌や齲蝕菌が多く疾患の発症や増悪に関わっていることが明らかになってきており、IgA腎症もその中の一つとして考えることができることを確立した。また、このことが新たな治療ターゲットとなり、将来的な透析医療を抑制することが期待される。

研究成果の概要(英文)：We reported that Cnm(+)-mutans was highly detected in tonsils of IgA nephropathy patients as article (Specific strains of Streptococcus mutans, a pathogen of dental caries, in the tonsils, are associated with IgA nephropathy. Ito S, Misaki T, Naka S, Wato K, Nagasawa Y, Nomura R, Otsugu M, Matsumoto-Nakano M, Nakano K, Kumagai H, Oshima N. Sci Rep. 2019 Dec 27;9(1):20130.) .And we reported that efficacy of corticosteroid therapy for IgA nephropathy patients stratified by kidney function and proteinuria as article (Efficacy of corticosteroid therapy for IgA nephropathy patients stratified by kidney function and proteinuria Yasuyuki Nagasawa, Ryohei Yamamoto, Maki Shinzawa, Tatsuya Shoji, MD, Yukiko Hasuike, Katsuyuki Nagatoya, Atsushi Yamauchi, MD, Terumasa Hayashi, Takayuki Kuragano, Toshiki Moriyama, Yoshitaka Isaka Clinical and Experimental Nephrology 2020, in press). Moreover, we built up the IgA nephropathy model mice induced by administration of periodontal bacteria.

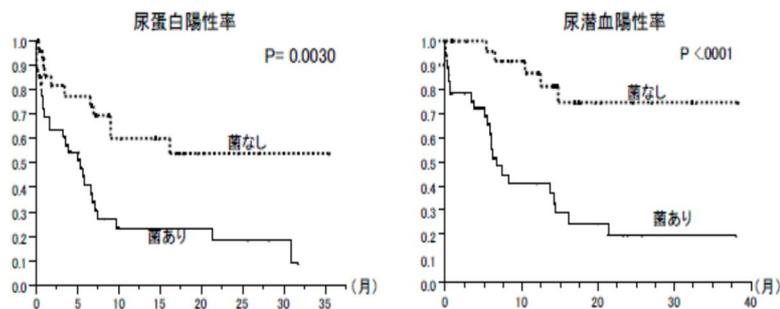
研究分野：腎臓内科

キーワード：IgA腎症 歯周病菌 齲蝕菌 扁桃 口腔内細菌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

IgA 腎症は、維持透析患者の腎不全の原疾患で最も多い慢性糸球体腎炎のおよそ半数を占め非常に頻度が多く、かつ重要な疾患である。この IgA 腎症において扁桃炎直後に血尿を呈することや、IgA 腎症患者で扁桃の摘出を行うと腎生存率が上昇することなどから (Hotta-O et al, Am J Kid Dis, 2001, Liu-LL-Y et al, Am J Kid Dis, 2015)扁桃が重要な要因となっていると予想されていた。IgA 腎症患者の扁桃の組織学的特徴(Xie-Y, Kidney Int, 2004)や遺伝子発現(Ii0-K, Nagasawa-Y et al, BBRC, 2010)の特徴が報告されている。我々は、前研究で IgA 腎症患者と慢性扁桃炎患者の扁桃の細菌叢を培養せずに網羅的に検討できる DGGE 法を用いて細菌叢の検討・比較を行い、Treponema denticola と Campylobacter rectus が IgA 腎症患者において特異的であることを見出した。また、この 2 種の菌が陽性の場合、扁桃摘出およびステロイドパルス療法による治療感受性と強く関連していることを見出し、さらにこの細菌をマウスに投与することで、腎臓に IgA の沈着を惹起出来ることを見出している (下図、Nagasawa-Y et al, Plos One, 2014)。



これらの研究により、扁桃を含む口腔および消化管における細菌感染が、IgA 腎症の発症・進展に深く関わっていると考えられ、より良い治療のターゲットとなる可能性が高いと考えられた。

2. 研究の目的

我々は、IgA 腎症患者の扁桃に *Treponema denticola* と *Campylobacter rectus* が有意に存在し、この二つの菌の存在が扁桃摘出およびステロイドパルス療法による治療感受性と強く関連していることを見出している。また、この *Treponema denticola* による歯周病菌感染 IgA 腎症発症モデルマウスを確立している。さらに IFI27 (Interferon inducible protein27) が IgA 腎症の診断マーカーとなることを報告している。この歯周病菌感染モデルマウスや IgA 腎症患者の便を用いて歯周病菌と腸内細菌叢の関連を明らかにすることを目的とした。さらに本研究では、このモデルマウスを用いて歯周病菌をターゲットとした IgA 腎症の治療法の確立と共に治療の新たなバイオマーカーの開発を目指した。

3. 研究の方法

A. IgA 腎症患者および慢性扁桃炎の腸内細菌叢の検討

IgA 腎症患者および慢性扁桃炎患者の便を採取し、腸内細菌叢を DGGE 法を用いて、網羅的に検討する。また、IgA 腎症患者においては、扁桃摘出前と、扁桃摘出後のステロイド治療後の検体とも比較することにより検討を行う。さらにこの腸内細菌叢と、IgA 腎症患者の歯周病菌の分布とも比較検討を行う。

B. IgA 腎症患者において、歯周病菌の存在と、*reponema denticola* と *Campylobacter rectus* に対する抗体価と治療反応性についての検討

IgA 腎症患者の歯周病菌の存在と、*Treponema denticola* と *Campylobacter rectus* に対する抗体価 (前研究で確立済み) との相関および治療反応性の検討を行う。

C. IFI27 の IgA 腎症患者における、血液バイオマーカーとしての有用性の検討

1) IFI27 が IgA 腎症患者において有意に低いことや、逆に骨髄腫腎では IFI27 が極

めて高いことも見出し論文として報告している。この IFI 27 が IgA 腎症患者の治療経過で変化するか、尿蛋白・血尿と相関するかなどを検討する。

2) IFI 27 以外にも有望と思われるマーカーが DNA マイクロアレイでの検討で候補遺伝子産物があげられており、引き続き有効性を検討する。

D. 歯周病菌感染による IgA 腎症モデルマウスを用いた病態の解明

1) IFI27 など IgA 腎症患者の解析により得たバイオマーカーの変化をマウスの末梢白血球でも検証を行う。

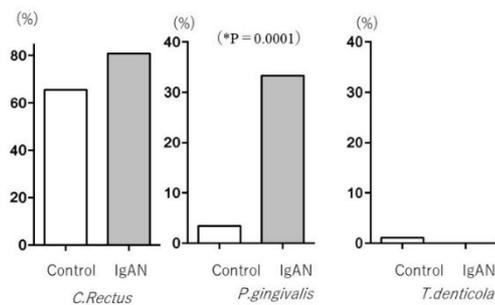
2) 感染によるモデルマウスにおける便の細菌叢の変化を検討する。

4. 研究成果

IgA 腎症患者において口腔内の病原性のある細菌であるミュータンス菌（いわゆる虫歯菌）の中でも病原性の高い Cnm を発現しているものが、IgA 腎症患者の扁桃でも検出されることを論文として報告した（Sci Rep. 2019 Dec 27;9(1):20130.）また、IgA 腎症患者において治療効果が高い群についても臨床的に解析し論文として報告した（Clinical and Experimental Nephrology 2020 in press）

また、歯周病菌について病原性の高いものから網羅的に検討を行い、*P.gingivalis* について IgA 腎症患者において有意に検出率が高いことを見出した。この結果については、国際学会に報告し現在論文準備中である。、

Prevalence of *P.gingivalis* in IgA nephropathy patients



さらに、この歯周病菌である *P.gingivalis* 投与によるマウス IgA 腎症発症モデルも確立し現在論文準備中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakanishi T, Kuragano T, Nanami M, Nagasawa Y, Hasuike Y	4. 巻 133
2. 論文標題 Misdistribution of Iron and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Free Radic Biol Med	6. 最初と最後の頁 248-253
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nagasawa Y, Hasuike Y, Kuragano T, Ishihara M.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Circadian Rhythm and CKD: Is Melatonin a Key Player or Bi-player?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.2323-18.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nanami M, Suemitsu K, Nagasawa Y, Hasuike Y, Kuragano T, Nakanishi T.	4. 巻 198
2. 論文標題 Current Topics in Vascular Access: Superficialization of Arteriovenous Fistula.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Contrib Nephrol.	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000496530.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hasuike Y, Kakita N, Aichi M, Masachika S, Kantou M, Ikeda Takahashi S, Nanami M, Nagasawa Y, Kuragano T, Nakanishi T.	4. 巻 69
2. 論文標題 Imbalance of coagulation and fibrinolysis can predict vascular access failure in patients on hemodialysis after vascular access intervention.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Vasc Surg	6. 最初と最後の頁 170-180.e2
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jvs.2018.04.029.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Misaki T, Naka S, Wato K, Hatakeyama R, Nagasawa Y, Ito S, Inaba H, Nomura R, Matsumoto-Nakano M, Nakano K	4. 巻 Epub
2. 論文標題 Campylobacter rectus in the Oral Cavity Correlates with Proteinuria in Immunoglobulin A Nephropathy Patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nephron	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1159/000487103.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Nagasawa Yasuyuki, Naka Shuhei, Wato Kaoruko, Nomura Ryota, Misaki Taro, Ito Seigo, Kida Aritoshi, Nanami Masayoshi, Hasuike Yukiko, Kuragano Takahiro, Ishihara Masaharu, Matsumoto-Nakano Michiyo, Nakano Kazuhiko
2. 発表標題 Intravenous streptococcus mutans in rats induced glomerulonephritis like IgA nephropathy or infection-related glomerulonephritis.
3. 学会等名 56th ERA-EDTA Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nagasawa Yasuyuki, Naka Shuhei, Wato Kaoruko, Nomura Ryota, Misaki Taro, Ito Seigo, Kida Aritoshi, Nanami Masayoshi, Hasuike Yukiko, Kuragano Takahiro, Ishihara Masaharu, Matsumoto-Nakano Michiyo, Nakano Kazuhiko
2. 発表標題 Prevalence of periodontal disease bacteria in tonsils of IgA nephropathy patients. glomerulonephritis like IgA nephropathy or infection-related glomerulonephritis.
3. 学会等名 56th ERA-EDTA Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nagasawa Y, Nomura Y, Misaki T, Ito S, Naka S, Wato K, Hasuike Y, Kuragano K, Ishihara M, Matsumoto-Nakano M, Nakano K.
2. 発表標題 Prevalence of Periodontal Disease Bacteria in Tonsils of IgA Nephropathy Patients
3. 学会等名 American Society of Nephrology, annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuyuki Nagasawa, Taro Misaki, Shuhei Naka, Kaoruko Wato, Kousuke Mizusaki, Seigo Ito, Hiroaki Inaba, Ryota Nomura, Yukiko Hasuike, Takahiro Kuragano, Takeshi Nakanishi, Michiyo Matsumoto-Nakano, Kazuhiko Nakano
2. 発表標題 Presence of Campylobacter rectus and cnm-positive Streptococcus mutans strains in oral cavity was associated with urinary protein levels in IgAN patients
3. 学会等名 55th ERA-EDTA Congress
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nagasawa Yasuyuki, Nomura Ryota, Misaki Taro, Ito Seigo, Naka Shuhei, Wato Kaoruko, Kida Aritoshi, Nanami Masayoshi, Hasuike Yukiko, Kuragano Takahiro, Ishihara Masaharu, Matsumoto-Nakano Michiyo, Nakano Kazuhiko.
2. 発表標題 Efficacy of steroid therapy for IgA nephropathy therapy.
3. 学会等名 Efficacy of steroid therapy for IgA nephropathy therapy.
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----