

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03674

研究課題名(和文)腎性老化現象における粘膜免疫の役割

研究課題名(英文)The role of abnormal mucosal immunity in renal senescence

研究代表者

成田 一衛(Narita, Ichiei)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：20272817

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：腎臓病の各段階で、粘膜細菌叢の変容および自然免疫応答の異常が加齢性病態の形成に関与するが、詳細な機序は不明であった。腎炎患者の口腔粘膜および摘出扁桃の解析、疾患特異的なIgA結合細菌の同定、局所リンパ球のレパトア解析を通して原因抗原を推定した。腎生検標本のプロテオミクス解析により、糸球体内抗原分子を検討した。同定された細菌菌体分子や代謝物と腸内フローラやその代謝物への影響、さらにこれらと骨・ミネラル代謝、との関連を解析した。以上により、腎臓病で加速する加齢現象の機序を粘膜免疫変容の面から解明し、口腔粘膜における免疫制御を通して、新たな治療戦略開発に貢献することを目指した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この分野はわが国が世界をリードしている領域である。口腔・口蓋扁桃IgA結合細菌が明らかになり腎炎への作用が分かれば大きな進歩をもたらす。腸内細菌叢と腎臓病の関連は複数の報告がなされているが、腎領域での臨床応用は限定的で、口腔粘膜の免疫システムとの関連は検討されていない。またヒトでの口腔内細菌と腸内細菌叢の連関機序については全く報告がない。個々の加齢性病態と粘膜免疫の関連性について他の研究があるが、これらは1患者のなかで相互に関連するものであり、治療・対策についても総体的に捉える必要がある。本研究は国内外の研究動向に添い、求められている課題を解決するために適切かつ優位性が高い。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to elucidate the role of mucosal immunity in the phenomenon of "renal aging". We analyzed the role and mechanism of mucosal immune abnormalities associated with kidney disease in the development and progression of age-related abnormalities in multiple organs.

First, we analyzed the oral mucosa and excised tonsils of patients with nephritis and renal failure, identified disease-specific IgA-binding bacteria, and estimated the causative antigen. In parallel, glomerular proteomic analysis of renal biopsy specimens was used to examine intraglomerular (bacterial) antigen molecules. In this way, we aimed to elucidate the mechanism of aging accelerated by kidney disease in terms of mucosal immune alterations and to contribute to the development of new therapeutic strategies, especially through immune regulation of the oral mucosa.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：慢性腎臓病 IgA 粘膜免疫 加齢性疾患 細菌叢

1. 研究開始当初の背景

わが国の末期腎不全患者数は 33 万人を超え、慢性腎臓病(CKD)は成人 8 人に一人が該当する。腎機能低下は骨代謝異常、認知症、サルコペニアなどの加齢性病態、心血管病の独立したリスクとなる。一方歯周病も成人の約半数が罹患しており、多様な全身疾患との関わりが明らかになってきた。応募者らは現在まで進行性腎障害を対象とする研究を進める過程で、口腔・扁桃粘膜～腸管までの細菌叢に対する免疫応答ならびに、細菌による代謝産物(尿毒症性物質など)の変化によって引き起こされる病態が、腎臓病の発症から末期腎不全に進行する様々な段階で重要であることを示してきた。しかも経口的介入が有効である可能性が高いことが示されており、その詳細なメカニズム、病態機序の理解に基づく治療戦略の開発が期待される。

2. 研究の目的

本研究は、“腎性老化”現象における粘膜免疫の役割を解明することを目的として行った。加齢に伴う多臓器の異常、特に骨代謝異常、認知症、サルコペニアなどの発生・進行において、腎臓病に伴う粘膜免疫の異常が果たす役割とその機序を解析した。腎臓病の発症初期から末期腎不全に至るまでの各段階で、口腔・消化管粘膜細菌叢の変容および自然免疫応答の異常が相互に関与することは明白であったが、詳細な機序は不明であった。まず、腎炎、腎不全患者の口腔粘膜および摘出扁桃の解析、疾患特異的な IgA 結合細菌を同定し、また局所リンパ球のレパトア解析を通して、原因抗原を推定した。併行して腎生検標本の糸球体プロテオミクス解析により、糸球体内(細菌)抗原分子を検討した。以上で同定された細菌菌体分子や代謝物と腸内フローラやその代謝物への影響、さらにこれらと骨・ミネラル代謝、サルコペニア、認知機能との関連を主に動物モデルで解析した。患者の扁桃リンパ球からヒトモノクローナル抗体を樹立し、細菌叢への作用、腎障害への影響(治療効果)を解析を試みた。以上により、腎臓病で加速する加齢現象の機序を粘膜免疫変容の面から解明し、特に介入が比較的容易な口腔粘膜における免疫制御を通して、新たな治療戦略開発に貢献することを目指した。

3. 研究の方法

(以下の 3 項目を主な方法として研究を進めた)

口腔、口蓋扁桃の免疫異常の解析(腎臓病患者の口腔粘膜リンパ組織解析、疾患特異的 IgA 結合細菌の同定):すでに約 100 例の口蓋扁桃の細菌 16s rRNA 解析の結果を報告したが、さらに宿主側の反応を惹起する細菌を、IgA-Seq により同定し、摘出扁桃の免疫細胞を解析した。B 細胞レパトア解析を行い、IgA 腎症において、粘膜免疫関連リンパ球で産生された IgA が腎病変に関与するのか、上記抗体を用いて腎生検組織で検討した。続いて同様の解析を、他の慢性腎臓病、糖尿病性腎臓病患者等の口腔や腸内細菌にも対象を広げる。慢性腎臓病の各期の主要な細菌群を明らかにし、それらに多反応性のモノクローナル IgA を確立することで、慢性腎臓病の治療法として検討する。

糸球体プロテオーム解析:腎生検病理組織のプロテオーム解析を行う。応募者らの予備検討(糸球体マイクロプロテオミクス)では、糸球体に存在する非ヒト由来ペプチドが多数存在しており、その少なくとも一部は細菌由来の可能性が高いことを見出している。上記の結果と合

わせて、腎臓病の抗原を同定する。

腎炎・腎不全での実証と治療効果探索：IgA 腎症モデルマウスである HIGA/NscSlc、ddY マウス、BAFF トランスジェニックマウスなどを用いて、歯周病原性細菌による腎炎への影響や、上記 で作成したモノクローナル IgA が慢性腎臓病の発症と進展で変化する腸内細菌叢を改善するのかを腎不全モデルマウスなどで検討する。また 5 / 6 腎摘出ラットなど腎不全モデル動物の行動解析、骨形態解析、筋肉量解析を行い、それらと腸内細菌およびその代謝産物の関連を解析する。関連が認められた分子に関して、腎不全透析患者の認知機能、骨形態、サルコペニアとこれら代謝産物の関連も臨床的に検討し、将来的な介入研究のための基礎データを得る。

4 . 研究成果

研究代表者は IgA 腎症患者に特異的な細菌群が同定されれば予防と治療に繋がると考え、16SrRNA シークエンスによる解析を行った。その結果 OUT レベル (属レベル) では習慣性扁桃炎と明確な差がないことを過去に報告した (Watanabe H, et al. Nephrol Dial Transpl 2016)。本研究ではさらに研究を進め、IgA 腎症患者の扁桃組織では B 細胞活性化因子である APRIL や BAFF の発現は有意に増加し、特定の細菌叢 (Bacteroidetes 門) への IgA 反応性が亢進し、末梢血ではこれらの細菌群に結合する多量体 IgA が多く存在することを明らかにした (Nephrol Dial Transplant 2021)。したがって、IgA 腎症患者では扁桃での粘膜免疫反応が異常亢進した結果、粘膜 IgA が末梢血へ移行していることを示した。現在は T 細胞レパトワ解析、single cell RNA-seq を行う準備を進めた。その後、口腔内常在菌のうち IgA-seq により同定された歯周病菌に焦点を当てて、全ゲノムシークエンスを行い扁桃粘膜における B リンパ球のレパトワの特異性を報告した (Yamaguchi H, et al. Nephrol Dial Transpl 2021)。並行して行っている臨床研究では透析患者における骨折のリスク因子を解析し、喫煙の影響を明らかにした (Wakasugi M, et al. Nephrol Dial Transpl 2021)。また透析患者においては血清 Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) レベルがサルコペニアと有意に相関することを示した (Miyazaki S, et al. Geriatr Gerontol Int 2021)。また、尿毒症性骨粗鬆症に対してアンジオテンシン受容体拮抗薬が有効であることを示した (Wakamatsu T, et al. J Bone Miner Res 2021 他)。また、尿毒症状態が 2 ミクログロブリンの重合を起こしアミロイド形成を促進する機序を分子生物学的に解析し、尿毒症によるアルブミンの変化が要因となり得ることを報告した (Nakajima K, et al. Nat Commun 2022)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 31件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Kirylyuk, K. Sanchez-Rodriguez, E. Zhou, X. Zanoni, F. Liu, L. Mladkova, N. Khan, A. Marasa, M. Zhang, JY. Balderes, O. Sanna-Cherchi, S. Bomback, AS. Canetta, PA. Appel, GB. Radhakrishnan, J. Trimarchi, H. Sprangers, B. Cattran, DC. Reich, H. Pei, Y. et al.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Genome-wide association analyses define pathogenic signaling pathways and prioritize drug targets for IgA nephropathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nat Genet	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） なし	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 該当する

1. 著者名 Nakajima, K. Yamaguchi, K. Noji, M. Aguirre, C. Ikenaka, K. Mochizuki, H. Zhou, L. Ogi, H. Ito, T. Narita, I. Gejyo, F. Naiki, H. Yamamoto, S. Goto, Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 Macromolecular crowding and supersaturation protect hemodialysis patients from the onset of dialysis-related amyloidosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 5689
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-33247-3	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 Wakasugi, M. et al.	4. 巻 40
2. 論文標題 Polypharmacy, chronic kidney disease, and incident fragility fracture: a prospective cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab	6. 最初と最後の頁 157-166
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00774-021-01272-9	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 Wakasugi, M. et al.	4. 巻 37
2. 論文標題 Smoking and risk of fractures requiring hospitalization in haemodialysis patients: a nationwide cohort study in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nephrol Dial Transplant	6. 最初と最後の頁 950-959
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ndt/gfab307	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 Imasawa, T. Saito, C. Kai, H. Iseki, K. Kazama, J. J. Shibagaki, Y. Sugiyama, H. Nagata, D. Narita, I. Nishino, T. Hasegawa, H. Honda, H. Maruyama, S. Miyazaki, M. Mukoyama, M. Yasuda, H. Wada, T. Ishikawa, Y. Tsunoda, R. Nagai, K. et al.	4. 巻 38
2. 論文標題 Long-term effectiveness of a primary care practice facilitation program for chronic kidney disease management: an extended follow-up of a cluster-randomized FROM-J study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nephrol Dial Transplant	6. 最初と最後の頁 158-166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfac041	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 Iwasaki, T. Kimura, H. Tanaka, K. Asahi, K. Iseki, K. Moriyama, T. Yamagata, K. Tsuruya, K. Fujimoto, S. Narita, I. Konta, T. Kondo, M. Kasahara, M. Shibagaki, Y. Watanabe, T. Kazama, J. J.	4. 巻 13
2. 論文標題 Association between height loss and mortality in the general population	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 3593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-30835-1	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 Sugawara, Y. Hirakawa, Y. Nagasu, H. Narita, A. Katayama, A. Wada, J. Shimizu, M. Wada, T. Kitamura, H. Nakano, T. Yokoi, H. Yanagita, M. Goto, S. Narita, I. Koshihara, S. Tamiya, G. Nangaku, M. Yamamoto, M. Kashihara, N.	4. 巻 68
2. 論文標題 Genome-wide association study of the risk of chronic kidney disease and kidney-related traits in the Japanese population: J-Kidney-Biobank	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 55-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01094-1	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 Kimura, T. Yamamoto, R. Yoshino, M. Sakate, R. Imai, E. Maruyama, S. Yokoyama, H. Sugiyama, H. Nitta, K. Tsukamoto, T. Uchida, S. Takeda, A. Sato, T. Wada, T. Hayashi, H. Akai, Y. Fukunaga, M. Tsuruya, K. Masutani, K. Konta, T. et al.	4. 巻 26
2. 論文標題 Deep learning analysis of clinical course of primary nephrotic syndrome: Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	6. 最初と最後の頁 1170-79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-022-02256-3	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 Hibino, M. Otaki, Y. Kobeissi, E. Pan, H. Hibino, H. Taddese, H. Majeed, A. Verma, S. Konta, T. Yamagata, K. Fujimoto, S. Tsuruya, K. Narita, I. Kasahara, M. Shibagaki, Y. Iseki, K. Moriyama, T. Kondo, M. Asahi, K. Watanabe, T. et al.	4. 巻 145
2. 論文標題 Blood Pressure, Hypertension, and the Risk of Aortic Dissection Incidence and Mortality: Results From the J-SCH Study, the UK Biobank Study, and a Meta-Analysis of Cohort Studies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 633-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056546	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 Wakasugi, M., et al.	4. 巻 40
2. 論文標題 Polypharmacy, chronic kidney disease, and incident fragility fracture: a prospective cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab	6. 最初と最後の頁 157-166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-021-01272-9	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 Wakasugi, M., et al.	4. 巻 37
2. 論文標題 Smoking and risk of fractures requiring hospitalization in haemodialysis patients: a nationwide cohort study in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nephrol Dial Transplant	6. 最初と最後の頁 950-959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfab307	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 Shirai, N. Yamamoto, S. Osawa, Y. Tsubaki, A. Morishita, S. Narita, I.	4. 巻 23
2. 論文標題 Dysfunction in dynamic, but not static balance is associated with risk of accidental falls in hemodialysis patients: a prospective cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Nephrol	6. 最初と最後の頁 237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-022-02877-6	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 Narita, I., et al.	4. 巻 17
2. 論文標題 Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agent in non-dialysis-dependent CKD patients: The BRIGHTEN study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0277921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0277921	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 Joh, K. Nakazato, T. Hashiguchi, A. Shimizu, A. Katafuchi, R. Okonogi, H. Koike, K. Hirano, K. Tsuboi, N. Kawamura, T. Yokoo, T. Narita, I. Suzuki, Y.	4. 巻 17
2. 論文標題 Structural modeling for Oxford histological classifications of immunoglobulin A nephropathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0268731
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0268731	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 Yamaguchi, H. Goto, S. Takahashi, N. Tsuchida, M. Watanabe, H. Yamamoto, S. Kaneko, Y. Higashi, K. Mori, H. Nakamura, Y. Horii, A. Kurokawa, K. Narita, I.	4. 巻 36
2. 論文標題 Aberrant mucosal immunoreaction to tonsillar microbiota in immunoglobulin A nephropathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nephrol Dial Transplant	6. 最初と最後の頁 75-86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfaa223	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 Wakasugi M, et al.	4. 巻 37
2. 論文標題 Smoking and risk of fractures requiring hospitalization in hemodialysis patients: a nationwide cohort study in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nephrol Dial Transplant	6. 最初と最後の頁 950-959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfab307	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 Wakamatsu, T. Iwasaki, Y. Yamamoto, S. Matsuo, K. Goto, S. Narita, I. Kazama, J. J. Tanaka, K. Ito, A. Ozasa, R. Nakano, T. Miyakoshi, C. Onishi, Y. Fukuma, S. Fukuhara, S. Yamato, H. Fukagawa, M. Akizawa, T.	4. 巻 36
2. 論文標題 Type I Angiotensin II Receptor Blockade Reduces Uremia-Induced Deterioration of Bone Material Properties	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Bone Miner Res	6. 最初と最後の頁 67-79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.4159	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 Watanabe, H. Martini, A. G. Brown, E. A. Liang, X. Medrano, S. Goto, S. Narita, I. Arend, L. J. Sequeira-Lopez, M. L. S. Gomez, R. A.	4. 巻 6
2. 論文標題 Inhibition of the renin-angiotensin system causes concentric hypertrophy of renal arterioles in mice and humans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.154337	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 該当する

1. 著者名 Cho, T. Sato, H. Wakamatsu, A. Ohashi, R. Ajioka, Y. Uchiomi, T. Goto, S. Narita, I. Kaneko, Y.	4. 巻 206
2. 論文標題 Mood Disorder in Systemic Lupus Erythematosus Induced by Antiribosomal P Protein Antibodies Associated with Decreased Serum and Brain Tryptophan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Immunol	6. 最初と最後の頁 1729-1739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2000260	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 Yamamoto S, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 pH-Dependent Protein Binding Properties of Uremic Toxins In Vitro	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxins (Basel)	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxins13020116	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 Kosugi, T. Eriguchi, M. Yoshida, H. Tasaki, H. Fukata, F. Nishimoto, M. Matsui, M. Samejima, K. I. Iseki, K. Fujimoto, S. Konta, T. Moriyama, T. Yamagata, K. Narita, I. Kasahara, M. Shibagaki, Y. Kondo, M. Asahi, K. Watanabe, T. Tsuruya, K.	4. 巻 332
2. 論文標題 Association between chronic kidney disease and new-onset dyslipidemia: The Japan Specific Health Checkups (J-SHC) study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 24-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.004	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 Miyazaki, S. Iino, N. Koda, R. Narita, I. Kaneko, Y.	4. 巻 21
2. 論文標題 Brain-derived neurotrophic factor is associated with sarcopenia and frailty in Japanese hemodialysis patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Geriatr Gerontol Int	6. 最初と最後の頁 27-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14089	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 Yamaguchi Hiroki, Goto Shin, Takahashi Nao, Tsuchida Masafumi, Watanabe Hirofumi, Yamamoto Suguru, Kaneko Yoshikatsu, Higashi Koichi, Mori Hiroshi, Nakamura Yukio, Horii Arata, Kurokawa Ken, Narita Ichiei	4. 巻 36
2. 論文標題 Aberrant mucosal immunoreaction to tonsillar microbiota in immunoglobulin A nephropathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 75~86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfaa223	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 Wakasugi Minako, Narita Ichiei, Iseki Kunitoshi, Asahi Koichi, Yamagata Kunihiro, Fujimoto Shouichi, Moriyama Toshiki, Konta Tsuneo, Tsuruya Kazuhiko, Kasahara Masato, Shibagaki Yugo, Kondo Masahide, Watanabe Tsuyoshi	4. 巻 60
2. 論文標題 The Effect of CKD on Associations between Lifestyle Factors and All-cause, Cancer, and Cardiovascular Mortality: A Population-based Cohort Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2189-2000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6531-20	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 Miyazaki Satoru, Iino Noriaki, Koda Ryo, Narita Ichiei, Kaneko Yoshikatsu	4. 巻 21
2. 論文標題 Brain derived neurotrophic factor is associated with sarcopenia and frailty in Japanese hemodialysis patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 27 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14089	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 Cho Takamasa, Sato Hiroe, Wakamatsu Ayako, Ohashi Riuko, Ajioka Yoichi, Uchiumi Toshio, Goto Shin, Narita Ichiei, Kaneko Yoshikatsu	4. 巻 206
2. 論文標題 Mood Disorder in Systemic Lupus Erythematosus Induced by Antiribosomal P Protein Antibodies Associated with Decreased Serum and Brain Tryptophan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1729 ~ 1739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.2000260	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 Wakasugi Minako, Kazama Junichiro James, Wada Atsushi, Hamano Takayuki, Masakane Ikuto, Narita Ichiei	4. 巻 34
2. 論文標題 Functional impairment attenuates the association between high serum phosphate and mortality in dialysis patients: a nationwide cohort study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 1207 ~ 1216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfy253	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 Toba Koji, Hosojima Michihiro, Kabasawa Hideyuki, Kuwahara Shoji, Murayama Toshiko, Yamamoto-Kabasawa Keiko, Kaseda Ryohei, Wada Eri, Watanabe Reiko, Tanabe Naohito, Suzuki Yoshiki, Narita Ichiei, Saito Akihiko	4. 巻 20
2. 論文標題 Higher estimated net endogenous acid production with lower intake of fruits and vegetables based on a dietary survey is associated with the progression of chronic kidney disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Nephrology	6. 最初と最後の頁 421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-019-1591-8	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 Sakuma Mayumi, Kitamura Kaori, Endo Naoto, Ikeuchi Takeshi, Yokoseki Akio, Onodera Osamu, Oinuma Takeo, Momotsu Takeshi, Sato Kenji, Nakamura Kazutoshi, Narita Ichiei	4. 巻 37
2. 論文標題 Low serum 25-hydroxyvitamin D increases cognitive impairment in elderly people	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 368 ~ 375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-018-0934-z	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 Kudo Akihiro, Asahi Koichi, Satoh Hiroaki, Iseki Kunitoshi, Moriyama Toshiki, Yamagata Kunihiro, Tsuruya Kazuhiko, Fujimoto Shouichi, Narita Ichiei, Konta Tsuneo, Kondo Masahide, Shibagaki Yugo, Kasahara Masato, Watanabe Tsuyoshi, Shimabukuro Michio	4. 巻 9
2. 論文標題 Fast eating is a strong risk factor for new-onset diabetes among the Japanese general population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-44477-9	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 Higuchi Yuki, Hosojima Michihiro, Kabasawa Hideyuki, Kuwahara Shoji, Goto Sawako, Toba Koji, Kaseda Ryohei, Tanaka Takahiro, Kitamura Nobutaka, Takihara Hayato, Okuda Shujiro, Taniguchi Masayuki, Arao Hitoshi, Narita Ichiei, Saito Akihiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Rice Endosperm Protein Administration to Juvenile Mice Regulates Gut Microbiota and Suppresses the Development of High-Fat Diet-Induced Obesity and Related Disorders in Adulthood	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 2919 ~ 2919
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu11122919	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24件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 13件）

1. 発表者名 山本 卓
2. 発表標題 長期透析患者に重要な透析アミロイド症の病態（シンポジウム）
3. 学会等名 第67回日本透析医学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 成田一衛
2. 発表標題 腎不全患者の認知機能低下（教育講演）
3. 学会等名 第67回日本透析医学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 若杉三奈子
2. 発表標題 女性透析患者の生命予後
3. 学会等名 第67回日本透析医学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 米沢 正貴、 後藤 眞、 渡辺 博文、 山口 浩毅、 里方 一紀、 土田 雅史、 今井 直史、 伊藤 由美、 田崎 正行、 齋藤 和英、 成田 一衛
2. 発表標題 腎移植後 IgA 腎症患者における扁桃免疫と扁桃摘出・ステロイドパルス療法に関連（優秀演題）
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 里方 一紀、 後藤 眞、 渡辺 博文、 山口 浩毅、 土田 雅史、 米澤 正貴、 山本 卓、 金子 佳賢、 成田 一衛
2. 発表標題 IgA 腎症患者の扁桃陰窩におけるT細胞受容体 public レパトアの解析（優秀演題）
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	Hiroataka Komaba, Junhui Zhao, Angelo Karaboyas, Suguru Yamamoto, Indranil Dasgupta, Mohamed H. Hassan, Li Zuo, Anders Christensson, Christian Combe, Bruce M. Robinson, Masafumi Fukagawa
2. 発表標題	Active Vitamin D Use and Fractures in Hemodialysis Patients: Results From the International DOPPS
3. 学会等名	ASN Kidney Week 2022 (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Kazunori Satokata, Shin Goto, Hiroki Yamaguchi, Hirofumi Watanabe, Suguru Yamamoto, Yoshikatsu Kaneko, Ichiei Narita
2. 発表標題	T-Cell Receptor Repertoire Analysis in Tonsillar Tissues of Patients With IgA Nephropathy
3. 学会等名	ASN Kidney Week 2022 (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Yamamoto S, et al.
2. 発表標題	Skeletal Responsiveness to Parathyroid Hormone in Hemodialysis Patients: International Variation and Association With Factors and Risk of Fractures in the DOPPS
3. 学会等名	ASN Kidney Week 2022 (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Wakasugi M, et al.
2. 発表標題	The Effect of CKD on Associations between Lifestyle Factors and All-cause, Cancer, and Cardiovascular Mortality: A Population-based Cohort Study
3. 学会等名	第10回CKD Frontier Meeting (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名 Keiko Kabasawa, Kazutoshi Nakamura, Yumi Ito, Junta Tanaka, Ichiei Narita
2. 発表標題 Association between cystatin C-based eGFR and grip strength in community- dwelling Japanese older adults
3. 学会等名 第10回CKD Frontier Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wakasugi M, et al.
2. 発表標題 Polypharmacy, CKD, and incident fracture: a Japanese hospital-based cohort study from the Project in Sado for Total Health (PROST)
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamamoto S, et al.
2. 発表標題 Mass Spectrometry-Based Proteomic Analysis of Adsorbed Molecules in a Hexadecyl-Immobilized Cellulose Beads Column for the Treatment of Dialysis-Related Amyloidosis
3. 学会等名 ASN Kidney Week 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Narita I
2. 発表標題 One Japanese Family's Story –Screening in patients with end-stage renal disease
3. 学会等名 Fabry Webinar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 里方 一紀、後藤 眞、渡辺 博文、山口 浩毅、土田 雅史、米澤 正貴、山本 卓、金子 佳賢、成田 一衛
2. 発表標題 IgA腎症患者の扁桃陰窩におけるT細胞受容体レパトア解析
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 悴田亮平、ほか
2. 発表標題 バーチャルスライドの現状と今後の展望
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamamoto S, et al.
2. 発表標題 SEVERITY OF PRURITUS IN HEMODIALYSIS PATIENTS: RELATIONSHIP TO UREMIC TOXINS AND DIALYSIS MODALITY
3. 学会等名 57th ERA-EDTA CONGRESS（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口 浩毅、後藤 眞、山本 卓、金子 佳賢、成田 一衛
2. 発表標題 IgA腎症患者の扁桃陰窩におけるIgAレパトアとIgA結合細菌叢の関連
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 若杉三奈子 他
2. 発表標題 5つの健康習慣(禁煙、適正BMI、節酒、運動、食習慣)と生命予後
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本卓、他
2. 発表標題 尿毒症毒素と骨代謝
3. 学会等名 第50回日本腎臓学会東部学術総会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamamoto S, et al.
2. 発表標題 pH-Dependent Protein Binding Properties of Uremic Toxins In Vitro
3. 学会等名 American Society of Nephrology, Kidney Week 2020(国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toru Ito, Suguru Yamamoto, Mami Sato, Fumitake Gejyo, Ichiei Narita
2. 発表標題 Inorganic polyphosphate amplifies macrophage-inflammatory response induced by lipopolysaccharide
3. 学会等名 The 8th Chronic Kidney Disease Frontier Meeting(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroki Yamaguchi, Shin Goto, Masafumi Tsuchida, Hirofumi Watanabe, Suguru Yamamoto, Yoshikatsu Kaneko, Ichiei Narita
2. 発表標題 Aberrant Immune Response to Periodontopathic Microbiota in Patients with IgA Nephropathy
3. 学会等名 American Society of Nephrology, Kidney Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keiko Kabasawa, Michihiro Hosojima, Yumi Ito, Hiroyuki Kurosawa, Hideyuki Kabasawa, Yoshiaki Hirayama, Kazutoshi Nakamura, Akihiko Saito, Kazuo Matsushima, Junta Tanaka, Ichiei Narita
2. 発表標題 Association Between Urinary A Megalin and Metabolic Syndrome in Japanese Adults
3. 学会等名 American Society of Nephrology, Kidney Week 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Higuchi, Michihiro Hosojima, Hideyuki Kabasawa, Shoji Kuwahara, Ryohei Kaseda, Hitoshi arao, Ichiei Narita, Akihiko Saito
2. 発表標題 Rice endosperm protein intake in childhood suppresses the development of high-fat diet-induced metabolic disorders and kidney disease in adulthood in mice
3. 学会等名 79th American Diabetes Association (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計11件

1. 著者名 柏原直樹, 成田一衛 他	4. 発行年 2022年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 241
3. 書名 高齢者腎不全患者のための保存的腎臓療法 - conservative kidney management (CKM)の考え方と実践 -	

1. 著者名 成田一衛	4. 発行年 2023年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 400
3. 書名 紫斑病性腎炎：成人 in 腎疾患・透析最新の治療2023 - 2025	

1. 著者名 成田一衛	4. 発行年 2022年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 473
3. 書名 内科学第12版 (矢崎義雄、小室一成 総編集)	

1. 著者名 成田一衛	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 316
3. 書名 エビデンスをいかに実臨床に活かすのか CKD・AKI診療ガイドラインの内側と外側【電子版付】	

1. 著者名 成田一衛	4. 発行年 2020年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 78
3. 書名 エビデンスに基づくIgA腎症診療ガイドライン2020	

1. 著者名 成田一衛	4. 発行年 2020年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 74
3. 書名 エビデンスに基づくRPGN診療ガイドライン2020	

1. 著者名 成田一衛	4. 発行年 2020年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 92
3. 書名 エビデンスに基づく多発性嚢胞腎診療ガイドライン2020	

1. 著者名 成田一衛	4. 発行年 2020年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 82
3. 書名 エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2020	

1. 著者名 後藤 眞	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本臨床社	5. 総ページ数 731
3. 書名 IgA腎症の疾患遺伝子 in 日本臨床	

1. 著者名 後藤 眞、成田一衛	4. 発行年 2019年
2. 出版社 フジメディカル出版	5. 総ページ数 240
3. 書名 解析技術の進歩と腎疾患の研究. in 腎・高血圧の最新治療	

1. 著者名 伊藤 徹、成田 一衛	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本臨床社	5. 総ページ数 484
3. 書名 腎障害. in 日本臨牀増刊号 医薬品副作用学 (第3版)	

〔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
研究分担者	後藤 眞 (Goto Shin) (00463969)	新潟大学・医歯学系・准教授 (13101)	
研究分担者	若杉 三奈子 (Wakasugi Minako) (10584782)	新潟大学・医歯学総合研究科・特任准教授 (13101)	
研究分担者	梶田 亮平 (Kaseda Ryohei) (20737697)	新潟大学・医歯学総合病院・助教 (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	葭原 明弘 (Yoshihara Akihiro) (50201033)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
研究分担者	新藏 礼子 (Shinmura Reiko) (50362471)	東京大学・定量生命科学研究所・教授 (12601)	
研究分担者	山本 卓 (Yamamoto Suguru) (70444156)	新潟大学・医歯学総合病院・准教授 (13101)	
研究分担者	金子 佳賢 (Kaneko Toshikatsu) (80444157)	新潟大学・医歯学系・講師 (13101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	University of Virginia			
米国	University of Columbia			