

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08285

研究課題名(和文) IgA腎症のTLR9/TLR7の相補的制御とTLR9の過剰活性化メカニズムの解明

研究課題名(英文) Mechanisms of complementary control of TLR9/TLR7 and overactivation of TLR9 in the pathogenesis of IgA nephropathy

研究代表者

鈴木 仁 (Suzuki, Hitoshi)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：10468572

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：IgA腎症ではTLR9/TLR7を活性化させると血中の糖鎖異常IgA、IgG-IgA免疫複合体(IC)の増加がみられ、下流シグナルであるMyD88とNF- κ Bの発現も亢進する。TLR7やTLR9の単独阻害よりもMyD88阻害による腎炎抑制効果が高いことから、新規治療法として、TLR9/TLR7のシグナル伝達経路を抑制するヒドロキシクロロキン(HCQ)の効果が期待された。HCQはIgA腎症モデルで腎症の進展を抑制し、ヒト扁桃細胞では、HCQにより糖鎖異常IgA1、IgG-IgA ICの産生が低下し、HCQはIgA腎症における粘膜免疫応答を制御する治療法として臨床応用が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IgA腎症の病態において、扁桃を主とする粘膜免疫応答異常の関与が考えられている。本研究では、IgA腎症の病態におけるTLR9/TLR7シグナル伝達による糖鎖異常IgA1の産生亢進のメカニズムを解明し、TLR9/TLR7を阻害する作用をもつHCQが新たな治療戦略の基礎知見として示された。現在のIgA腎症治療は、全身麻酔を要する扁桃摘出や副作用の面で問題点が残るステロイド療法が中心であるが、実際にIgA腎症患者におけるHCQの有効性や、扁桃摘の代替治療としての位置づけを検証することが今後求められ、IgA腎症治療における新たな治療戦略を提供し得る点が本研究の波及性となる。

研究成果の概要(英文)：In IgA nephropathy (IgAN) model, it was found that not only TLR9 but also TLR7 and the adapter molecule MyD88 were overexpressed. Activation of TLR9/TLR7 resulted in an increase in aberrantly glycosylated IgA and IgG-IgA immune complexes in the blood, and increased expression of MyD88 and NF- κ B, which are downstream signals of TLR9/TLR7. Analysis of TLR7, TLR9 and Myd88 knockout mice showed that MyD88 inhibition was more effective in suppressing IgA nephropathy than inhibition of TLR7 and/or TLR9. Therefore, hydroxychloroquine (HCQ), which suppresses the TLR9/TLR7 signaling pathway, was expected to be effective as a novel treatment for IgAN.

HCQ was found to be effective in inhibiting the progression of IgAN in the IgAN model. Moreover, HCQ could decrease production of aberrantly glycosylated IgA and IgG-IgA immune complexes in human tonsillar cells. HCQ is expected to have clinical application as a treatment to control mucosal immune responses in IgAN.

研究分野：糸球体腎炎

キーワード：IgA腎症 粘膜免疫 糖鎖異常IgA Toll様受容体

1. 研究開始当初の背景

IgA 腎症は、我が国で最も頻度の高い原発性糸球体腎炎であり、20 年の経過で約 40%が末期腎不全に至る予後不良の指定難病である。本症の病態において、扁桃を主とする粘膜免疫応答異常の関与が考えられている。Toll 様受容体(TLR)9 を介した粘膜免疫応答異常が報告されており、TLR9 の過剰活性化により a proliferation-inducing ligand(APRIL)の産生が亢進し、腎炎惹起性 IgA の産生を誘導することが示されている。

一方で、近年 IgA 腎症の進展における TLR7 の関与についての報告や、TLR9/7 のシグナル伝達経路を抑制するヒドロキシクロロキン(HCQ)の蛋白尿減少効果が示唆され、IgA 腎症における TLR9 の過剰活性化のメカニズムと TLR9/TLR7 の相補的制御について解明が必要である。

2. 研究の目的

本研究では、モデル動物とヒト扁桃細胞を用いて、TLR9 の過剰活性化がおこるメカニズム、TLR9/TLR7 の相補的制御について解明すること、また、TLR9/TLR7 シグナル伝達による糖鎖異常 IgA の産生亢進のメカニズムを明らかにし、HCQ をはじめとする粘膜免疫応答を制御する治療法を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

TLR9/TLR7 の相補的制御を解明するために、IgA 腎症発症モデル(GddY マウス)、非発症 ddY マウスおよび BALB/c マウスの NALT、骨髄、末梢血リンパ球を用いて、TLR9/TLR7 およびアダプター分子である MyD88 の発現や、TLR9 の発現に関わる転写因子である NF κ B の差異を解析する。また、各マウスで TLR9 のリガンドである CPG-ODN で刺激、或いは TLR7 のリガンドである Imiquimod で刺激する群間で、NALT、骨髄細胞の培養上清と血清の IgA、糖鎖異常 IgA、IgG-IgA 免疫複合体の解析、アルブミン尿や腎病理所見(光学顕微鏡所見、IgA・IgG・C3 等の免疫蛍光染色)についても比較検討を行う。

次に、CRISPR-Cas9 を用いた GddY マウスの TLR9 ノックアウト(KO)、TLR7KO、TLR9/TLR7 double KO、および TLR9 と TLR7 の共通の下流である MyD88KO モデルを作製し、腎症の表現系と TLR9/TLR7 シグナルの活性化の関連を比較検討する。同時に、IgA 腎症モデルマウスにおいて、ヒドロキシクロロキン(HCQ)の TLR9/TLR7 シグナルの活性化制御による IgA 腎症改善効果を評価する。

続いて、IgA 腎症動物モデルで得られた知見をもとに、IgA 腎症の病態の主座と考えられる扁桃細胞を用いて、HCQ との共培養により、培養上清中の糖鎖異常 IgA1、IgG-IgA 免疫複合体を解析し、TLR9/TLR7 の下流のシグナル(MyD88, NF- κ B, IFN- α , IL-6, APRIL)の発現に対する効果を検討する。

4 . 研究成果

TLR9 の過剰活性化調節機構を解明するために、IgA 腎症発症モデルにて、TLR9/TLR7 およびアダプター分子である MyD88 の発現や、TLR9 の発現に関わる転写因子である NF κ B を解析したところ、MyD88 と NF κ B の発現が亢進していた。

次に、TLR9 のリガンドである CPG-ODN、或いは TLR7 のリガンドである Imiquimod でマウスに感作させると、血中の糖鎖異常 IgA、IgG-IgA 免疫複合体の産生亢進がみられ、IgA 腎症の増悪を認めた。TLR9/TLR7 の下流のシグナルである、MyD88 と NF- κ B の発現亢進も認められた。

続いて CRISPR-Cas9 を用いた IgA 腎症モデルマウスの TLR9 ノックアウト(KO)、TLR7KO、および TLR9 と TLR7 の共通の下流である MyD88KO モデルを作製し、腎症の表現系と TLR9/TLR7 シグナルの活性化の関連を比較検討した。TLR7KO と TLR9KO マウスでは、糸球体の IgA, C3 の沈着が軽度低下している傾向がみられた。一方で、MyD88KO マウスでは、血中の糖鎖異常 IgA、IgG-IgA 免疫複合体の産生低下がみられた。さらに、糸球体 IgA, C3 の沈着が明らかに減少していた。

以上のことから IgA 腎症の新規治療法として、TLR9/7 のシグナル伝達経路を抑制するヒドロキシクロロキン(HCQ)の効果が期待された。IgA 腎症モデルで HCQ による腎症の進展抑制効果が認められた。さらに、ヒト扁桃細胞では、HCQ による糖鎖異常 IgA1、IgG-IgA 免疫複合体産生が低下し、TLR9/TLR7 の下流のシグナル(MyD88, NF- κ B)の発現低下も確認できた。HCQ は IgA 腎症における粘膜免疫応答を制御する治療法として臨床応用が期待される。

IgA 腎症の病態において、扁桃を主とする粘膜免疫応答異常の関与が考えられている。本研究では、IgA 腎症の病態における TLR9/TLR7 シグナル伝達による糖鎖異常 IgA1 の産生亢進のメカニズムを解明し、TLR9/TLR7 を阻害する作用をもつ HCQ が新たな治療戦略の基礎知見として示された。現在の IgA 腎症治療は、全身麻酔を要する扁桃摘出や副作用の面で問題点が残るステロイド療法が中心であるが、実際に IgA 腎症患者における HCQ の有効性や、扁桃の代替治療としての位置づけを検証することが今後求められ、IgA 腎症治療における新たな治療戦略を提供し得る点が本研究の波及性となる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計34件（うち査読付論文 34件／うち国際共著 9件／うちオープンアクセス 34件）

1. 著者名 Sofue Tadashi, Oguchi Hideyo, Yazawa Masahiko, Tsujita Makoto, Futamura Kenta, Nishihira Morikuni, Toyoda Mariko, Kano Toshiki, Suzuki Hitoshi	4. 巻 18
2. 論文標題 Serological and histopathological assessment of galactose-deficient immunoglobulin A1 deposition in kidney allografts: A multicenter prospective observational study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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） 10.1371/journal.pone.0281945	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 Misaki Taro, Naka Shuhei, Suzuki Hitoshi, Lee Mingfeng, Aoki Ryosuke, Nagasawa Yasuyuki, Matsuoka Daiki, Ito Seigo, Nomura Ryota, Matsumoto-Nakano Michiyo, Suzuki Yusuke, Nakano Kazuhiko	4. 巻 18
2. 論文標題 cmm-positive Streptococcus mutans is associated with galactose-deficient IgA in patients with IgA nephropathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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） 10.1371/journal.pone.0282367	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 Nihei Yoshihito, Haniuda Kei, Higashiyama Mizuki, Asami Shohei, Iwasaki Hiroyuki, Fukao Yusuke, Nakayama Maiko, Suzuki Hitoshi, Kikkawa Mika, Kazuno Saiko, Miura Yoshiki, Suzuki Yusuke, Kitamura Daisuke	4. 巻 9
2. 論文標題 Identification of IgA autoantibodies targeting mesangial cells redefines the pathogenesis of IgA nephropathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science Advances	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） 10.1126/sciadv.add6734	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 Nihei Yoshihito, Suzuki Hitoshi, Suzuki Yusuke	4. 巻 14
2. 論文標題 Current understanding of IgA antibodies in the pathogenesis of IgA nephropathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	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） 10.3389/fimmu.2023.1165394	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 Kiryuk Krzysztof, Hitoshi Suzuki, Gharavi Ali G.	4. 巻 55
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 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 1091 ~ 1105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-023-01422-x	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 Lee Mingfeng, Suzuki Hitoshi, Nihei Yoshihito, Matsuzaki Keiichi, Suzuki Yusuke	4. 巻 16
2. 論文標題 Ethnicity and IgA nephropathy: worldwide differences in epidemiology, timing of diagnosis, clinical manifestations, management and prognosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Kidney Journal	6. 最初と最後の頁 ii1 ~ ii8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ckj/sfad199	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 Lee Mingfeng, Suzuki Hitoshi, Ogiwara Kei, Aoki Ryosuke, Kato Rina, Nakayama Maiko, Fukao Yusuke, Nihei Yoshihito, Kano Toshiki, Makita Yuko, Muto Masahiro, Yamada Koshi, Suzuki Yusuke	4. 巻 104
2. 論文標題 The nucleotide-sensing Toll-Like Receptor 9/Toll-Like Receptor 7 system is a potential therapeutic target for IgA nephropathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 943 ~ 955
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2023.08.013	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 Matsuzaki K., Suzuki H., Kikuchi M., Koike K., Komatsu H., Takahashi K., Narita I., Okada H., Committee of Clinical Practical Guideline for IgA Nephropathy 2020	4. 巻 27
2. 論文標題 Current treatment status of IgA nephropathy in Japan: a questionnaire survey	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 1032 ~ 1041
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-023-02396-0	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 Yamada Koshi, Huang Zhi-Qiang, Reilly Colin, Green Todd J., Suzuki Hitoshi, Novak Jan, Suzuki Yusuke	4. 巻 9
2. 論文標題 LIF/JAK2/STAT1 Signaling Enhances Production of Galactose-Deficient IgA1 by IgA1-Producing Cell Lines Derived From Tonsils of Patients With IgA Nephropathy	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 423 ~ 435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2023.11.003	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 Sofue Tadashi, Oguchi Hideyo, Yazawa Masahiko, Tsujita Makoto, Futamura Kenta, Nishihira Morikuni, Toyoda Mariko, Kano Toshiki, Suzuki Hitoshi	4. 巻 18
2. 論文標題 Serological and histopathological assessment of galactose-deficient immunoglobulin A1 deposition in kidney allografts: A multicenter prospective observational study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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) 10.1371/journal.pone.0281945	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 Misaki Taro, Naka Shuhei, Suzuki Hitoshi, Lee Mingfeng, Aoki Ryosuke, Nagasawa Yasuyuki, Matsuoka Daiki, Ito Seigo, Nomura Ryota, Matsumoto-Nakano Michiyo, Suzuki Yusuke, Nakano Kazuhiko	4. 巻 18
2. 論文標題 cmm-positive Streptococcus mutans is associated with galactose-deficient IgA in patients with IgA nephropathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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) 10.1371/journal.pone.0282367	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 Nihei Yoshihito, Haniuda Kei, Higashiyama Mizuki, Asami Shohei, Iwasaki Hiroyuki, Fukao Yusuke, Nakayama Maiko, Suzuki Hitoshi, Kikkawa Mika, Kazuno Saiko, Miura Yoshiki, Suzuki Yusuke, Kitamura Daisuke	4. 巻 9
2. 論文標題 Identification of IgA autoantibodies targeting mesangial cells redefines the pathogenesis of IgA nephropathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science Advances	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) 10.1126/sciadv.add6734	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 Nihei Yoshihito, Suzuki Hitoshi, Suzuki Yusuke	4. 巻 14
2. 論文標題 Current understanding of IgA antibodies in the pathogenesis of IgA nephropathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	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) 10.3389/fimmu.2023.1165394	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 Krzysztof Kiryluk, Hitoshi Suzuki, Gharavi Ali G.	4. 巻 55
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 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 1091 ~ 1105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-023-01422-x	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 Lee Mingfeng, Suzuki Hitoshi, Nihei Yoshihito, Matsuzaki Keiichi, Suzuki Yusuke	4. 巻 16
2. 論文標題 Ethnicity and IgA nephropathy: worldwide differences in epidemiology, timing of diagnosis, clinical manifestations, management and prognosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Kidney Journal	6. 最初と最後の頁 ii1 ~ ii8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ckj/sfad199	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 Lee Mingfeng, Suzuki Hitoshi, Ogiwara Kei, Aoki Ryosuke, Kato Rina, Nakayama Maiko, Fukao Yusuke, Nihei Yoshihito, Kano Toshiki, Makita Yuko, Muto Masahiro, Yamada Koshi, Suzuki Yusuke	4. 巻 104
2. 論文標題 The nucleotide-sensing Toll-Like Receptor 9/Toll-Like Receptor 7 system is a potential therapeutic target for IgA nephropathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 943 ~ 955
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2023.08.013	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 Matsuzaki K., Suzuki H., Kikuchi M., Koike K., Komatsu H., Takahashi K., Narita I., Okada H., Committee of Clinical Practical Guideline for IgA Nephropathy 2020	4. 巻 27
2. 論文標題 Current treatment status of IgA nephropathy in Japan: a questionnaire survey	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 1032 ~ 1041
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-023-02396-0	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 Ishida M, Matsuzaki K, Ikai H, Suzuki H, Kawamura T, Suzuki Y	4. 巻 29
2. 論文標題 Cost analysis of screening for IgA nephropathy using novel biomarkers.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Value Health Reg Issues	6. 最初と最後の頁 8-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vhri.2021.07.011	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 Nihei Y, Kishi M, Suzuki H, Koizumi A, Yoshida M, Hamaguchi S, Iwasaki M, Fukuda H, Takahara H, Kihara M, Tomita S, Suzuki Y	4. 巻 61
2. 論文標題 IgA nephropathy with gross hematuria following a COVID-19 mRNA vaccination	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 1033-1037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8787-21	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 Fukao Y, Suzuki H*, Kim JS, Jeong KW, Makita Y, Kano T, Nihei Y, Nakayama M, Lee M, Kato R, Chang JM, Lee SH, Suzuki Y	4. 巻 11
2. 論文標題 Galactose-deficient IgA1 as a candidate urinary marker of IgA nephropathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 3173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11113173	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 Makita Y, Suzuki H*, Nakano D, Yanagawa H, Kano T, Novak J, Nishiyama A, Suzuki Y	4. 巻 37
2. 論文標題 Glomerular deposition of galactose-deficient IgA1-containing immune complexes via glomerular endothelial cell injuries	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nephrol Dial Transplant	6. 最初と最後の頁 1629-1636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfac204	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 Suzuki H*, Novak J	4. 巻 11
2. 論文標題 New insight into the pathogenesis and therapies of IgA nephropathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 4378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11154378	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 Matsuzaki K, Ohigashi T, Sozu T, Ishida M, Kobayashi D, Suzuki H, Suzuki Y, Kawamura T	4. 巻 10
2. 論文標題 Identification of high-risk groups in urinalysis: Lessons from the longitudinal analysis of annual check-ups	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Healthcare	6. 最初と最後の頁 1704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/healthcare10091704	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 Ishida M, Matsuzaki K, Suzuki H, Suzuki Y, Kawamura T, Marunaka Y, Iwami T	4. 巻 19
2. 論文標題 Association between 3-Year Repetitive Isolated Hematuria and eGFR deterioration in an Apparently Healthy Population: A Retrospective Cohort Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Environ Res Public Health	6. 最初と最後の頁 11466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph191811466	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 Yokote S, Ueda H, Shimizu A, Okabe M, Haruhara K, Sasaki T, Aoki R, Joh K, Saeki H, Tomita S, Tsuboi N, Suzuki H, Suzuki Y, Yokoo T	4. 巻 19
2. 論文標題 First diagnosis of IgA Nephropathy following SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Kidney Int Rep	6. 最初と最後の頁 179-182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2022.10.012	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 Nakayama M, Suzuki H*, Fukao Y, Lee M, Kano T, Suzuki Y	4. 巻 29
2. 論文標題 Clinical significant of intensity of glomerular galactose-deficient IgA1 deposition in IgA nephropathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Kidney Int Rep	6. 最初と最後の頁 2726-2729
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2022.09.022	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 Liu L, Suzuki H, Kiryluk K, et al	4. 巻 13
2. 論文標題 Genetic regulation of serum IgA levels and susceptibility to common immune, infectious, kidney, and cardio-metabolic traits	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nat Communications	6. 最初と最後の頁 6859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-34456-6	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 Kano T, Suzuki H*, Makita Y, Nihei Y, Fukao Y, Nakayama M, Lee M, Kato R, Aoki R, Yamada K, Muto M, Suzuki Y	4. 巻 10
2. 論文標題 Mucosal immune system dysregulation in the pathogenesis of IgA nephropathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 3027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines10123027	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 Sofue T, Oguchi H, Yazawa M, Tsujita M, Futamura K, Nishihira M, Toyoda M, Kano T, Suzuki H	4. 巻 18
2. 論文標題 Serological and Histopathological Assessment of Galactose-Deficient Immunoglobulin A1 Deposition in Kidney Allografts: A Multicenter Prospective Observational Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Plos One	6. 最初と最後の頁 e0281945
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0281945	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 Misaki T, Naka S, Suzuki H, Lee M, Aoki R, Nagasawa Y, Matsuoka D, Ito S, Nomura R, Matsumoto-Nakano M, Suzuki Y, Nakano K	4. 巻 18
2. 論文標題 cnm -positive Streptococcus mutans is associated with galactose-deficient IgA in patients with IgA nephropathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Plos One	6. 最初と最後の頁 e0282367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0282367	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 Suzuki Hitoshi, Novak Jan	4. 巻 43
2. 論文標題 IgA glycosylation and immune complex formation in IgAN	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Seminars in Immunopathology	6. 最初と最後の頁 669 ~ 678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00281-021-00883-8	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 Suzuki Hitoshi, Kikuchi Masao, Koike Kentaro, et al.	4. 巻 25
2. 論文標題 A digest from evidence-based clinical practice guideline for IgA nephropathy 2020	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 1269 ~ 1276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-021-02095-8	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 Suzuki Yusuke, Monteiro Renato C., Coppo Rosanna, Suzuki Hitoshi	4. 巻 2
2. 論文標題 The phenotypic difference of IgA nephropathy and its race/gender-dependent molecular mechanisms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kidney360	6. 最初と最後の頁 1339 ~ 1348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34067/KID.0002972021	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 Kano Toshiki, Suzuki Hitoshi, Makita Yuko, Fukao Yusuke, Suzuki Yusuke	4. 巻 100
2. 論文標題 Nasal-associated lymphoid tissue is the major induction site for nephritogenic IgA in murine IgA nephropathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 364 ~ 376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2021.04.026	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 -

〔学会発表〕 計31件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 16件)

1. 発表者名 Aoki R, Nihei Y, Matsuzaki K, Suzuki H, Yokoo T, Kashihara N, Narita I, Suzuki Y
2. 発表標題 Gross Hematuria after COVID-19 mRNA vaccination: A prospective cohort study.
3. 学会等名 World Congress of Nephrology 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hitoshi Suzuki
2. 発表標題 The phenotypic difference of IgA nephropathy depends on molecular mechanisms
3. 学会等名 60th ERA Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Iwasaki H, Aoki Y, Nihei Y, Suzuki H, Suzuki Y
2. 発表標題 Investigation of T cells contributing to the production of IgA-type autoantibodies against mesangial cells in IgA nephropathy
3. 学会等名 Annual Meeting of American Society of Nephrology 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Lee M, Suzuki H, Ogiwara K, Aoki R, Kato R, Fukao Y, Nakayama M, Nihei Y, Kano T, Makita Y, Suzuki Y
2. 発表標題 Nucleotide-sensing TLR9/TLR7 system is a potential therapeutic target for IgA nephropathy.
3. 学会等名 Annual Meeting of American Society of Nephrology 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Matsuzaki K, Ishida M, Kumakura T, Sozu T, Suzuki H, Suzuki Y
2. 発表標題 Current status of treatments for IgA nephropathy in Japan: a retrospective claims database study
3. 学会等名 Annual Meeting of American Society of Nephrology 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Aoki R, Nihei Y, Matsuzaki K, Kihara M, Suzuki H, Suzuki Y
2. 発表標題 Elucidating the mechanism of gross hematuria in IgA nephropathy: analysis of the biomarkers in patients with gross hematuria after COVID-19 vaccination
3. 学会等名 Annual Meeting of American Society of Nephrology 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Barratt J, Maes BD, Israni RK, Wei X, Floege J, Jha V, Tesar V, Zhang H, Barbour S, Suzuki H, Trimarchi H, Lin C, Lafayette RA
2. 発表標題 ORIGIN 3: Pivotal Phase 3 Study Evaluating Effect of Atacicept vs Placebo on Proteinuria and Renal Function Preservation in IgAN
3. 学会等名 Annual Meeting of American Society of Nephrology 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hitoshi Suzuki
2. 発表標題 Roles of APRIL and BAFF in the Pathogenesis of IgA Nephropathy.
3. 学会等名 Annual Meeting of American Society of Nephrology 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鈴木 仁
2. 発表標題 「腎代替療法導入後の腎原疾患の病態と再燃、再発への対処」. 「IgA腎症、IgA血管炎」
3. 学会等名 第68回日本透析医学会学術集会総会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 李明峰、鈴木 仁、加藤莉那、中山麻衣子、深尾勇輔、狩野俊樹、牧田侑子、鈴木祐介
2. 発表標題 IgA腎症の病態におけるTLR7の関与
3. 学会等名 第66回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 青木良輔、二瓶義人、松崎慶一、鈴木 仁、木原正夫、横尾隆、柏原直樹、成田一衛、鈴木祐介
2. 発表標題 COVID-19ワクチン接種後の肉眼的血尿症例の病理的比較について
3. 学会等名 第66回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤莉那、鈴木 仁、荻原 慶、青木 良輔、本間 望、李 明峰、二瓶 義人、武藤 正浩、宮崎 徹、鈴木 祐介
2. 発表標題 IgA腎症の炎症起点におけるApoptosis inhibitor of macrophageと補体活性の関与
3. 学会等名 第66回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三崎太郎、仲 周平、鈴木 仁、李 明峰、青木良輔、長澤康行、松岡大貴、伊藤誓悟、野村良太、仲野道代、鈴木祐介、仲野和彦
2. 発表標題 口腔内のcnm遺伝子陽性S. mutansとIgA腎症患者の糖鎖異常IgA沈着の関連性
3. 学会等名 第66回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鈴木 仁
2. 発表標題 IgA腎症 up to date
3. 学会等名 第66回日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yamada K, Huang ZQ, Reilly C, Suzuki H, Novak J, Suzuki Y
2. 発表標題 LIF/JAK2/STAT1 signaling enhances production of galactose-deficient IgA1 by IgA1-producing cell lines derived from tonsils of patients with IgA nephropathy
3. 学会等名 The ASN (American Society of Nephrology) 56th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nihei Y, Higashiyama M, Iwasaki H, Fukao Y, Nakayama M, Suzuki H, Kitamura D, Suzuki Y
2. 発表標題 IgA+ plasma cells accumulation in kidneys of IgA nephropathy model mice and patients
3. 学会等名 The ASN (American Society of Nephrology) 56th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nagasawa H, Suzuki H, Celia J, Ueda S, Fukao Y, Nakayama M, Otsuka T, Okuma T, Clapper W, Komers R, Suzuki Y
2. 発表標題 Sparsentan, the dual endothelin and angiotensin receptor antagonist (DEARA), attenuates the development of albuminuria and renal injury to a greater extent than losartan in the gddY mouse model of IgA Nephropathy: a 16-week study
3. 学会等名 59th ERA-EDTA (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kim JS, Suzuki H, Kano T, Fukao Y, Nakayama M, Lee SH, Suzuki Y
2. 発表標題 Anti-BAFF antibody is effective to inhibit the production of immunoglobulins, but not nephritogenic IgA in murine IgA nephropathy
3. 学会等名 World Congress of Nephrology, Kuala Lumpur, Malaysia (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Aoki R, Matsuzaki K, Suzuki H
2. 発表標題 Gross Hematuria after SARS-CoV-2 Vaccination: Questionnaire Survey in Japan
3. 学会等名 World Congress of Nephrology, Kuala Lumpur, Malaysia (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 祖父江理、小口英世、谷澤雅彦、辻田 誠、二村健太、西平守邦、豊田麻理子、鈴木 仁
2. 発表標題 糖鎖異常IgA1 解析を用いた腎移植後IgA 沈着症の予後予測の試み
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 青木良輔、二瓶義人、松崎慶一、鈴木 仁、横尾 隆、柏原直樹、成田一衛、鈴木祐介
2. 発表標題 COVID-19ワクチン接種と肉眼的血尿の関連についての調査結果
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤莉那、本間 望、李 明峰、中山麻衣子、深尾勇輔、二瓶義人、武藤正浩、新井郷子、鈴木 仁、宮崎 徹、鈴木祐介
2. 発表標題 Apoptosis inhibitor of macrophageを介した腎糸球体の炎症起点の解明
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 牧田侑子、鈴木 仁、岩崎雅子、李 明峰、鈴木祐介
2. 発表標題 IgA腎症におけるARBとエサキセレノン併用によるさらなる尿蛋白抑制効果
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 二瓶義人、羽生田 圭、東山瑞希、岩崎裕幸、深尾勇輔、中山麻衣子、鈴木 仁、北村大介、鈴木祐介
2. 発表標題 IgA 腎症における腎炎惹起性IgA 分子の再考 腎メサンギウム抗原を標的としたIgA 型自己抗体の同定
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 李 明峰、鈴木 仁、加藤莉那、中山麻衣子、深尾勇輔、狩野俊樹、牧田侑子、鈴木祐介
2. 発表標題 IgA腎症の病態における新規治療ターゲットとしてのTLR9/TLR7活性
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 深尾勇輔、鈴木仁、牧田侑子、狩野俊樹、二瓶義人、中山麻衣子、李明峰、加藤莉那、鈴木祐介
2. 発表標題 糖鎖異常IgA産生における形質細胞様樹状細胞の役割
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木 仁
2. 発表標題 シンポジウム6「糸球体腎炎update～国際間での診療ストラテジーの相違～」：「IgA腎症の国際比較」
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木 仁
2. 発表標題 教育講演「IgA腎症における分子標的治療薬への期待」
3. 学会等名 第52回日本腎臓学会東部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Makita Y, Suzuki H, Nakano D, Kano T, Nishiyama A, Suzuki Y
2. 発表標題 Immune complexes containing galactose-deficient IgA1 deposit on mesangium through damage to endothelial cells
3. 学会等名 The 55th ASN (American Society of Nephrology) Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fukao Y, Suzuki H, Nakayama M, Kano T, Makita Y, Suzuki Y
2. 発表標題 Plasmacytoid dendritic cells from murine IgA nephropathy have a capacity to enhance IgA production through TLR9/APRIL signaling
3. 学会等名 The 55th ASN (American Society of Nephrology) Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Moldoveanu Z, Suzuki H, Reilly C, Satake K, Novak L, Xu N, Huang ZQ, Knoppova B, Khan A, Hall S, Yanagawa H, Brown R, Winstead CJ, O'Quinn DB, Weinmann A, Gharavi AG, Kiryluk K, Julian BA, Weaver CT, Suzuki Y, Novak J
2. 発表標題 Experimental evidence of the pathogenic potential of aberrantly O-glycosylated IgA1, the main autoantigen in IgA nephropathy
3. 学会等名 Annual meeting of Society for Glycobiology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

IgA腎症による透析導入患者を救え！ 順天堂大学浦安病院 腎・高血圧内科の挑戦 https://goodhealth.juntendo.ac.jp/medical/000107.html
--

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

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
---------	---------