

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－スイス 研究交流）

1. 研究課題名：「IgA 腎症の病因における O型糖鎖修飾 IgA 分子と形質細胞延命因子 APRIL の役割」
2. 研究期間：平成 23 年 12 月～平成 27 年 3 月
3. 支援額： 総額 14,780,000 円
4. 主な参加研究者名：
日本側（研究代表者を含め 6 名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	富野康日己	順天堂大学 大学院医学研究科腎臓内科	教授
研究者	鈴木祐介	順天堂大学 大学院医学研究科腎臓内科	准教授
研究者	鈴木仁	順天堂大学 大学院医学研究科腎臓内科	助教
研究者	武藤正浩	順天堂大学医学部腎臓内科	大学院生
研究者	金亮均	順天堂大学医学部腎臓内科	海外協力研究員
研究者	Alvarez Montserrat	順天堂大学医学部腎臓内科	研究補助員
研究期間中の全参加研究者数		15名	

相手側（研究代表者を含め 6 名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	Bertrand HUARD	University of Geneva Department of Pathology & Immunology	MER
研究者	Shozo IZUI	University of Geneva Department of Pathology & Immunology	Professor
研究者	Sebastien MORET	University of Geneva Department of Pathology & Immunology	PhD student
研究者	Aude ZELLER	University of Geneva Department of Pathology & Immunology	Master student
研究者			
研究者			
研究期間中の全参加研究者数		4名	

5. 研究・交流の目的

- ・ IgA 腎症における APRIL の役割を解析し、治療への応用を検討する。
- ・ IgA 腎症の新規モデル動物として豚を検証する。
- ・ IgA 腎症における IgA ヒンジ部の O 型糖鎖の病因的役割を解析する (現在検討中の研究課題)。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

今回、スイス側から供与された抗ヒト APRIL 抗体を用い解析を進めた結果、IgA 腎症患者では口蓋扁桃胚中心の B 細胞から APRIL が過剰に発現し、過剰に発現された APRIL の一部が B 細胞表面にとどまる APRIL variants であることが明らかとなった。口蓋扁桃における APRIL の発現量は、疾患重症度や、口蓋扁桃摘出術(扁桃摘)とステロイドパルス併用療法の治療効果と相関していることが明らかとなり、さらに、APRIL を過剰発現する口蓋扁桃胚中心の B 細胞が、糖鎖異常 IgA に対する内因性抗体産生に関与し、腎症進展に寄与している可能性が示唆された。また、我々が以前確立した IgA 腎症自然発症モデルマウスに対し、スイス側から供与された APRIL 阻害抗体による治療実験を行い、monocyte 活性化抑制を介し、発症早期の腎症進展を抑制することを明らかにした。本研究により、IgA 腎症患者口蓋扁桃における APRIL を中心とした免疫異常の一部が解明され、扁桃摘および APRIL をターゲットとした新規治療の理論的根拠がもたらされたと考える。

続いて、以前豚が IgA 腎症に類似した腎症を自然発症する報告があることから、マイクロミニピッグ(MMP)に対し扁桃摘を施行し、腎生検により継時的に腎組織を評価した。経過中メサングウム細胞や管内増殖性変化が自然経過群と比較し扁桃摘群でやや減弱している可能性が示唆されたが、腎組織においては当初予想されたほどの劇的な変化は確認されなかった。その原因として、検体数が少ない点や、今回検証した個体において腎糸球体への免疫グロブリンの沈着が元々弱かったことから飼育環境の影響や MMP に個体差がある点、元々尿所見が乏しい MMP の種の特徴が考えられ、IgA 腎症モデル構築には他の種類の豚の検討や、飼育環境を検討する必要があると考えられた。今後 IgA 腎症豚モデルを構築することにより、遺伝子改変豚の作製や、よりヒトに近い豚モデルを用い APRIL をターゲットとした治療実験を行うことが可能と考える。

6-2 人的交流の成果

- ・ 本共同研究を行うにあたり、日本側の研究員がスイス側の研究メンバーとジュネーブ大学でディスカッションを行うなど交流を行うことで、若手研究員のグローバルな視点を養うことにつながっていると考える。
- ・ スイス側(ジュネーブ大学免疫病理学)に留学し種々の技術、知見習得後、平成 24 年に帰国した研究員が、大学院生をはじめ指導を行うことで若手研究員の人材育成に寄与していると考えられる。

7. 本研究交流による主な論文発表・主要学会での発表・特許出願

論文 or 特許	・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、 出願番号、出願人、発明者等	特記 事項
論文	Okazaki K, Suzuki Y, Otsuji M, Suzuki H, Kihara M, Kajiyama T, Hashimoto A, Nishimura H, Brown R, Hall S, Novak J, Izui S, Hirose S, Tomino Y: Development of a Model of Early-Onset IgA Nephropathy. J Am Soc Nephrol 23: 1364-1374, 2012	
論文	Kihara M, Ito K, Nakata J, Otani M, Tran NL, Morito N, Takahashi S, Wada Y, Izui S. O-Linked Glycosylation Determines the Nephritogenic Potential of IgA Rheumatoid Factor. J Am Soc Nephrol. 2014 Jun;25(6):1282-90.	
発表	Muto M, Suzuki Y, Suzuki H, Joh K, Izui S, Bertrand H, Tomino Y: Clinical impacts of tonsillar APRIL expression on the severity of IgA nephropathy. The ASN (American Society of Nephrology) 46th Annual Meeting, Atlanta, USA, 2013	
発表	Muto M, Suzuki Y, Bertrand H, Joh K, Suzuki H, Izui S, Tomino Y: Pathogenetic role of tonsillar B cell producing APRIL in IgAN. 14th APCN (Asian Pacific congress of Nephrology), Tokyo, Japan, 2014	
発表	Kim Y, Suzuki Y, Bertrand H, Suzuki H, Maikuma M, Muto M, Izui S, Hirose S, Tomino Y: Therapeutic effects of anti-APRIL blocking antibody on murine IgA nephropathy. 15th International Congress of Immunology, Milan, Italy, 2013	