

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2660 号

TLR9/TLR7 are strong candidates for disease-specific therapeutic targets in IgA nephropathy

TLR9/TLR7 は IgA 腎症における疾患特異的治療標的の有力候補である

李 明峰 (り めいほう)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

IgA 腎症は世界で最も多い原発性糸球体腎炎であり、未治療では 20 年で約 40%が末期腎不全に至る。現在、疾患特異的治療は確立されていない。IgA 腎症の病態では、糖鎖異常 IgA (Gd-IgA1) が重要であり、Toll 様受容体 (TLR) 9 や TLR7 がその産生に関与することが報告されている。また、感冒後に肉眼的血尿を呈することから、糖鎖異常 IgA の産生には扁桃を含めた鼻腔関連リンパ組織における免疫応答異常の関与が考えられている。近年、TLR9/TLR7 を抑制するとされるヒドロキシクロロキン (HCQ) の治療有効性が示唆されているが、その機序は不明な点も多い。本研究では、TLR9/TLR7 が IgA 腎症の治療標的となるかを検証した。

まず、IgA 腎症自然発症モデルである ddY マウスをコントロール群、HCQ 内服群、CpG-ODN (TLR9 のリガンド) 鼻腔投与群、CpG-ODN+HCQ 投与群、Imiquimod (TLR7 のリガンド) 鼻腔投与群、Imiquimod+HCQ 投与群に分け、表現系を解析した。CpG-ODN または Imiquimod 単独投与群では、血中糖鎖異常 IgA が上昇し、蛋白尿が増加した。腎病理組織では、糸球体 IgA/IgG/C3 沈着とメサンギウム増殖性変化を認めた。CpG-ODN または Imiquimod と HCQ の同時投与群では、血中糖鎖異常 IgA は上昇せず、腎症増悪を認めなかった。次に、ddY マウスの脾細胞に対し、各 TLR のリガンドで刺激する実験系にて、CpG-ODN や Imiquimod 刺激で誘導されるインターロイキン-6 (IL-6) が糖鎖異常 IgA 産生に寄与することや HCQ が TLR9 や TLR7 を特異的に抑制することなどを確認した。

さらに、IgA 腎症患者と疾患対照患者 (習慣性扁桃炎、睡眠時無呼吸症候群) の扁桃における各 TLR の発現を解析したところ、IgA 腎症患者の扁桃で有意に TLR9 と TLR7 の発現が亢進していた。また、IgA 腎症患者の扁桃単核球を培養し、CpG-ODN や Imiquimod で刺激したところ、IL-6 の産生亢進および IgA の糖鎖修飾に関わる酵素である C1GalT1 の発現低下を認め、Gd-IgA1 の産生が亢進した。

以上から、TLR9/TLR7 は糖鎖異常 IgA 産生に関与することで腎症進展に寄与しており、IgA 腎症の治療標的となり得ることが示唆された。