

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)

#### 論文審査結果の要旨

本論文は、IgA 腎症における新規治療標的としての Toll 様受容体 (TLR) 9 および TLR7 の役割を始めて明らかにした臨床的に意義ある論文である。

これまで IgA 腎症の病態では、糖鎖異常 IgA が重要であり、TLR9 や TLR7 がその産生に関与することは報告されていたが、TLR9 や TLR7 が治療標的となるかに関しては検討が不十分であった。また、近年ヒドロキシクロロキン (HCQ) の IgA 腎症治療における有効性が示唆されているが、その機序に関しても不明な点が多かった。

本研究では、TLR9 や TLR7 が IgA 腎症の治療標的となるかを検証した。IgA 腎症自然発症モデルである ddY マウスに CpG-ODN (TLR9 のリガンド) や Imiquimod (TLR7 のリガンド) を鼻腔投与した場合には、血中糖鎖異常 IgA が上昇し、腎症が増悪した。これらの変化は、HCQ の同時投与により抑制された。ddY マウスの脾細胞を培養し、CpG-ODN や Imiquimod で刺激した場合、インターロイキン-6 (IL-6) 産生を介して、糖鎖異常 IgA 産生が亢進した。また HCQ は TLR9 や TLR7 刺激により産生される IL-6 を効果的に抑制した。ヒト検体を用いた検証では、IgA 腎症患者の扁桃において TLR9 と TLR7 の発現が有意に亢進していることが明らかとなったほか、TLR9 や TLR7 の活性化により扁桃単核球の糖鎖異常 IgA 産生が亢進することが示された。

以上より、TLR9 と TLR7 は糖鎖異常 IgA 産生に関与することで IgA 腎症の進展に関与し、疾患特異的治療標的となり得ることが示唆された。現在 IgA 腎症に特異的な治療は確立されていないため、新たな治療戦略が示された点において、本論文で明らかにされた知見は重要であると考えられる。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。