

「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく
最適医療実現のための技術創出」

H25 年度
実績報告

平成 25 年度採択研究代表者

宮崎 徹

東京大学大学院医学系研究科
教授

生体内の異物・不要物排除機構の解明とその制御による疾患治療

§ 1. 研究実施体制

(1) 「宮崎」グループ

- ① 研究代表者: 宮崎 徹 (東京大学大学院医学系研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・新規 SSP (Soluble Scavenger protein) 探索と AIM による癌・神経疾患の制御の解析
 - ・改良型ネコ AIM によるネコ疾患の治療

(2) 「西山」グループ

- ① 主たる共同研究者: 西山 成 (香川大学医学部、教授)
- ② 研究項目
 - ・新規 SSP および AIM による腎疾患の制御の解析

(3) 「伊藤」グループ

- ① 主たる共同研究者: 伊藤 恭彦 (名古屋大学大学院医学系研究科、寄附講座教授)
- ② 研究項目
 - ・新規 SSP および AIM による腹膜炎の制御の解析

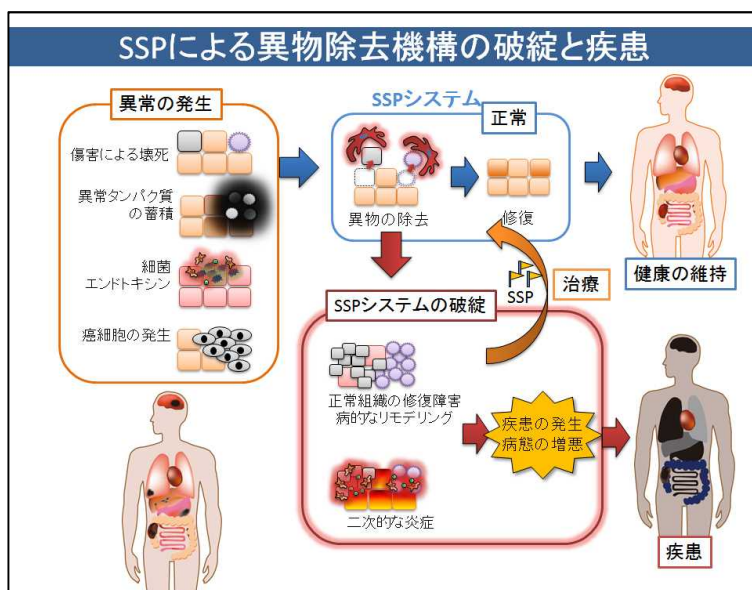
(4) 「西村」グループ

- ① 主たる共同研究者: 西村 正治 (北海道大学大学院医学研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・新規 SSP および AIM による肺疾患の制御の解析

§ 2. 研究実施の概要

【研究のねらい】

生体には、何らかの異常が発生した際にそれを修復し、恒常性を維持する機構がそなわっている。特に、疾患の発生を防ぎ、また発症したときに速やかに治癒するためには、効率的な「異物除去機構」が行われることで、二次的な炎症を抑制し、正常組織の再生が行われることが必要である。このような「異物除去機構」は疾患の発症部位や原因にか



かわらず、あらゆる疾患の進行に関与していると考えられる。本研究では、そのような機構を担う中心的なタンパク質として、異物を認識し貪食細胞による除去を促すタンパク質「SSP (Soluble Scavenger Protein)」の存在を提唱し、それによる異物除去機構を「SSP システム」と名付けた(図)。またこの SSP システムの破綻が疾患の原因になると考え、SSP の適切な制御による疾患治療(創薬)を確立することをねらいとする。

【研究の進捗状況と成果】

H25年度は、SSPの候補タンパク質であるAIM (Apoptosis Inhibitor of Macrophage)の各種疾患における SSP としての役割を解析した。対象とする疾患の種類としては以下の4種類で、主に AIM KO マウスと野生型マウスの比較を行った。すなわち、[1] 肝癌(宮崎グループ)、[2] 腎障害モデル(西山グループ)、[3] 腹膜炎モデル(伊藤グループ)、[4] 肺疾患モデル(西村グループ)の4つである。

特に肝癌、腎障害、腹膜炎モデルにおいては AIM が異物(癌細胞や壊死)に付着・蓄積することでマクロファージによる速やかな除去に寄与し、炎症の抑制や病態の改善をもたらす可能性が示唆された。また肺疾患においては逆に AIM により炎症が増悪する傾向にあり、前者のタイプの疾患では AIM の投与による治療、後者では AIM 量の低減による疾患治療が可能になると考えられた。

【今後の見通し(全体)】

上記の結果から、AIM の投与や体内量調節による SSP システムの適切な制御により、異物の効率的な除去を誘導し、炎症等二次的な症状を抑制することで様々な疾患における治療が可能になる可能性が強く示唆された。今後は AIM 以外の SSP の探索もすすめ、より効率的な SSP システムの制御系の確立と疾患治療モデル構築、および SSP 創薬を具体的に目指してゆく。

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報(国際)

1. Hamada, Michito; Nakamura, Megumi; Mai Thi Nhu Tran; Moriguchi, Takashi; Hong, Cynthia; Ohsumi, Takayuki; Dinh, Tra Thi Huong; Kusakabe, Manabu; Hattori, Motochika; Katsumata, Tokio; Arai, Satoko; Nakashima, Katsuhiko; Kudo, Takashi; Kuroda, Etsushi; Wu, Chien-Hui; Kao, Pei-Han; Sakai, Masaharu; Shimano, Hitoshi; Miyazaki, Toru; Tontonoz, Peter; Takahashi, Satoru. MafB promotes atherosclerosis by inhibiting foam-cell apoptosis. *Nat. Commun.* 2014, 5, 3147. (DOI: 10.1038/ncomms4147)
2. Martinez, Vanesa G.; Escoda-Ferran, Cristina; Tadeu Simões, Inês; Arai, Satoko; Orta Mascaró, Marc; Carreras, Esther; Martínez-Florensa, Mario; Yelamos, José; Miyazaki, Toru; Lozano, Francisco. The macrophage soluble receptor AIM/Api6/CD5L displays a broad pathogen recognition spectrum and is involved in early response to microbial aggression. *Cell Mol. Immunol.* Advance Publication. (DOI: 10.1038/cmi.2014.12)

(3-2) 知財出願

- ① 平成 25 年度特許出願件数 (国内 1 件)
- ② CREST 研究期間累積件数 (国内 1 件)