

「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」

平成 25 年度採択研究代表者

H26 年度  
実績報告書

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
  - ・ 肝臓における AIM の役割
  - ・ 急性腎障害における AIM の役割
  - ・ ネコ腎疾患と AIM
  - ・ 新規 SSP タンパク質の探索

### (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
  - ・ AIM による腎障害の制御

### (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
  - ・ 真菌性腹膜炎における AIM の役割の検討と治療応用

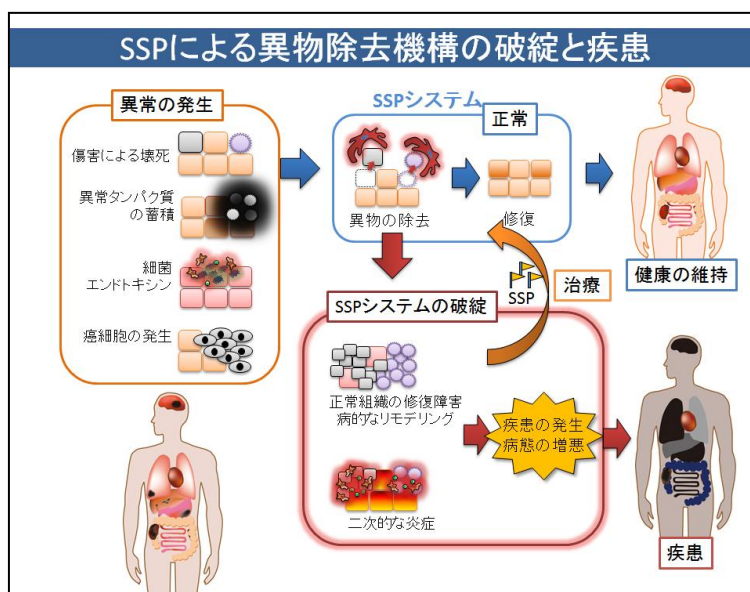
### (4)「西村」グループ

- 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
  - ・ 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、発生した障害から速やかに治癒するためには、効率的な「異物除去機構」がはたらくことで、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】

H26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役割を中心に解析した。対象とする疾患は、肝癌、急性腎障害およびネコ腎疾患(宮崎グループ)、他の腎疾患(西山グループ)、真菌性腹膜炎(伊藤グループ)、肺疾患(西村グループ)とし、さらに新規 SSP の探索を行った(宮崎グループ)。

H26年度に得られた顕著な成果としては、癌におけるAIMのSSPとしての効果の発見である。脂肪肝から誘発される肝癌において、AIMが癌細胞の細胞表面に特異的に付着することにより、補体系の活性化を介して癌細胞に細胞死を誘導し、マクロファージがそれを除去することにより肝癌を抑制する効果があることを見出した。この発見は、AIMによる肝癌あるいはその他の癌治療の可能性を示唆し、その成果は *Cell Reports* 誌に発表した<sup>1)</sup>。さらにヒト肝疾患患者および健常人の血中 AIM 濃度を大規模に測定し、肝癌・肝障害患者において AIM 値と肝機能障害に相関があることを見出し、AIMが肝癌の診断にも応用できる可能性を示し、この成果は *PLOS ONE* 誌に発表した<sup>2)</sup>。

さらに、急性腎障害および真菌性腹膜炎においては AIM が SSP として疾患部位の不要物(壊死細胞等)に結合することで速やかな治癒を促進している結果が得られ、AIM 投与による治療実験で効果がみられた一方、肺疾患においては反対に AIM により炎症が増悪する傾向が見出されており、AIM 値の適切な制御が疾患治療につながる可能性が示唆された。これらのことから、AIM の血中濃度の制御が疾患治療を進めていく上で重要であると捉え、血中動態とその安定性につい

て解析を行い、その成果は PLOS ONE 誌に発表した<sup>3)</sup>。

### 【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、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。特に AIM が癌細胞に特異的に細胞死を誘導し、癌を抑制する効果の発見は AIM を用いた新しい癌治療の可能性を示唆している。引き続き、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。

代表的な発表論文

Natsumi Maehara, Satoko Arai, Mayumi Mori, Yoshihiro Iwamura, Jun Kurokawa, Toshihiro Kai, Shunsuke Kusunoki, Kaori Taniguchi, Kazutaka Ikeda, Osamu Ohara, Ken-ichi Yamamura and Toru Miyazaki, “Circulating AIM Prevents Hepatocellular Carcinoma through Complement Activation”, Cell Reports, vol.9, Issue 1, pp.61-74, 2014 (DOI: 10.1016/j.celrep.2014.08.058)

Tomoko Yamazaki, Mayumi Mori, Satoko Arai, Ryosuke Tateishi, Masanori Abe, Mihoko Ban, Akemi Nishijima, Maki Maeda, Takeharu Asano, Toshihiro Kai, Kiyohiro Izumino, Jun Takahashi, Kayo Aoyama, Sei Harada, Toru Takebayashi, Toshiaki Gunji, Shin Ohnishi, Shinji Seto, Yukio Yoshida, Yoichi Hiasa, Kazuhiko Koike, Ken-ichi Yamamura, Ken-ichiro Inoue and Toru Miyazaki, “Circulating AIM as an Indicator of Liver Damage and Hepatocellular Carcinoma in Humans”, PLOS ONE, vol. 9, Issue 10, p.e109123, 2014 (DOI: 10.1371/journal.pone.0109123)

Toshihiro Kai, Tomoko Yamazaki, Satoko Arai and Toru Miyazaki, “Stabilization and Augmentation of Circulating AIM in Mice by Synthesized IgM-Fc”, PLOS ONE, vol.9, Issue 5, p.e97037, 2014 (DOI: 10.1371/journal.pone.0097037)