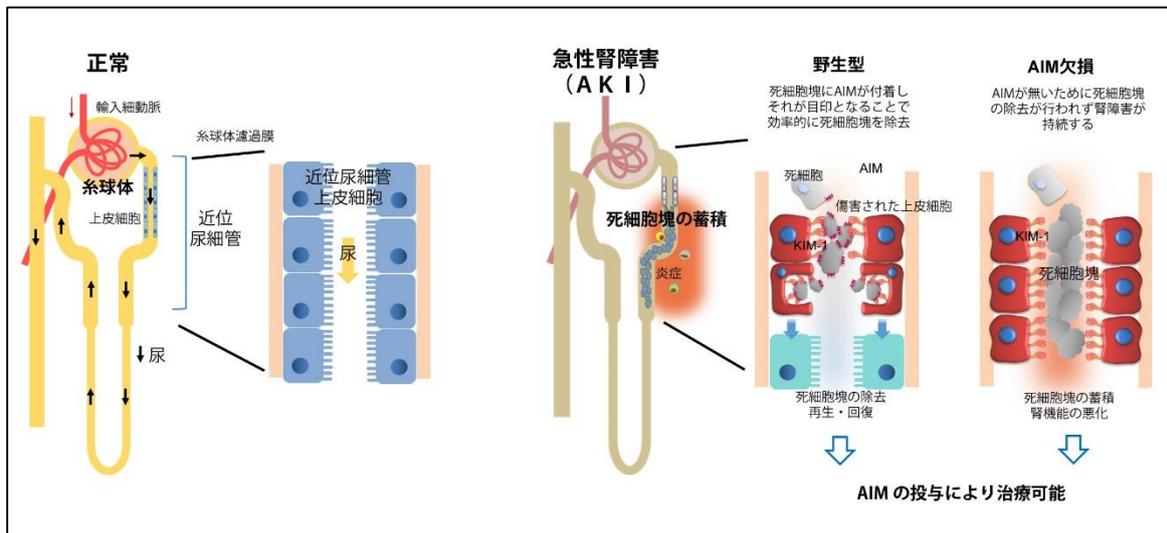


平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：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
2. 研究開発課題名： 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
3. 研究開発代表者： 宮崎 徹 (国立大学法人 東京大学 大学院医学系研究科)
4. 研究開発の成果

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。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して研究を行った。H27 年度は、SSP 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、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)、真菌性腹膜炎と微小変化型ネフローゼ症候群(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)。

H27 年度に得られた顕著な成果としては、急性腎障害における SSP としての AIM の役割を解析し、ヒト疾患治療応用への基盤となる効果を示したことである。急性腎障害は様々な原因により発症するが、近位尿管上皮細胞が壊死・脱落して尿管腔を閉塞することで重度の腎障害を引き起こすのが特徴である。我々は、通常血中を循環している AIM が急性腎障害時に尿中へ移行し、尿管腔に蓄積する死細胞塊に付着すること、そして死細胞塊は付着した AIM が目印となり SSP としてはたらくことで、生き残った周囲の傷害された尿管上皮細胞が発現するスカベンジャー受容体 KIM-1 により認識され、効率よく除去されることを見出した(図)。そのため、腎虚血再灌流により人為的に急性腎障害を誘導したモデルにおいて、AIM 欠損マウスでは死細胞塊の除去が行われず、重度の腎障害の持続により個体のほとんどが死に至るが、AIM タンパク質を投与することで死細胞塊除去が促進され、これらを治癒せしめることが可能となった。また野生型マウスにおいても、内在性 AIM に加え、さらに AIM を投与することにより治癒の促進が可能となり、ヒト急性腎障害の治療に AIM 投与が有効である可能性が強く示唆された。この成果は Nature Medicine 誌¹⁾に掲載された。これらの結果から、SSP としての効力を活用した AIM による創薬を精力的に進めている。



1) Arai S et al. Apoptosis inhibitor of macrophage protein enhances intraluminal debris clearance and ameliorates acute kidney injury in mice. Nat Med. 22:183-193, 2016