

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「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」研究領域

(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 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

(英語) Identification of novel scavenging system in organisms and its therapeutic application

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 大学院医学系研究科 教授 宮崎 徹

所属 役職 氏名： (英語) Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Professor, Toru Miyazaki

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 新規 SSP 探索と SSP による癌・神経疾患の制御  
改良型ネコ AIM によるネコ疾患の治療

開発課題名： (英語) Identification of novel soluble scavenger proteins (SSPs) and control of cancer and nervous diseases by SSPs.

Treatment of cat diseases by improved feline AIM.

II. 成果の概要 (総括研究報告)

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

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。

H28 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、ネコ腎疾患および慢性腎臓病、神経変性疾患、自己免疫疾患（東京大学・宮崎グループ）、心筋梗塞による心腎連関モデル（香川大学・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（名古屋大学・伊藤グループ）、肺疾患（北海道大学・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）。

H28 年度に論文を達成した成果は以下のとおりである。まず、H27 年度に解明した急性腎障害 (Acute kidney injury; AKI) における AIM の死細胞除去機能に関する知見をベースにして、ネコ AIM の IgM との強い親和性が、ネコにおける腎疾患の好発性の原因となっている可能性を見出した。すなわち、ヒトやマウスでは、通常 IgM 五量体に結合している AIM が AKI 時には IgM から解離して尿中へ移行することで、近位尿細管管腔内に蓄積した壊死細胞塊の除去を促進するが、ネコ AIM は IgM と非常に強い親和性があるために AKI 時に IgM から解離せず、壊死細胞の除去が進まず、したがって AKI の治癒を促進できないことが明らかになった。この成果は Scientific Reports 誌に掲載され<sup>1)</sup>、また、広く新聞やメディア等に取り上げられた。さらに、AIM をタンパク質創薬として用いる際に有用な知見として、AIM の血中分解機構を明らかにした。IgM に結合しない AIM は、血中においてプロテアーゼの作用により C 末端側で切断され、約 10 kDa 小さい分子として尿中へ排出されること、また切断された AIM は IgM に結合しないことを明らかにした<sup>2)</sup>。これらの知見を元に、AIM のネコ腎不全治療薬としての有用性を期待し、現在、人薬開発に先駆けて、精力的に動物用医薬開発を進めている。

H26 年には AIM がその癌細胞除去機能により脂肪肝に由来する肝細胞癌 (Hepatocellular carcinoma; HCC) を抑制することを見出したが、今回、高脂肪食負荷だけではなく、高フルクトース負荷によって誘導される HCC においても同様に AIM は癌細胞除去機能を発揮することを見出し、この結果は Genes to Cells 誌に掲載された<sup>3)</sup>。本成果は、フルクトースの過剰摂取は、重度の脂肪肝や炎症、線維化を経ずに HCC を誘導する危険性があることを明らかにした点においても、重要な知見をもたらしたと考えられる。

1) Sugisawa R, et al. Scientific Reports. 2016, 6, 35251.

2) Yamazaki T, et al. Scientific Reports. 2016, 6, 38762.

3) Ozawa T, et al. Genes to Cells. 2016, 21, 1320-1332.

A variety of biological garbage such as necrotic, cancerated, or degenerated cells, are constitutively induced in our body due to both physiological and pathological events. Such undesired, hazardous substances are usually eliminated quickly before the inflammatory responses are initiated, which is followed by the restoration of tissues. Thus, this scavenging response is essential for maintaining the homeostasis of the body. In this study, we propose a group of proteins named “Soluble Scavenger Proteins (SSPs)”, which play a central role in rapid recognition of internal hazardous substances, promoting their elimination by phagocytes. Dysfunction of the SSP system should result in accumulation of garbage, thus leading to various diseases. From this perspective, we aim to develop diagnostic and therapeutic application of the newly identified elements against multiple incurable diseases.

In the fiscal year of 2016, we examined the roles of Apoptosis inhibitor of macrophages (AIM) as an SSP in various diseases, including cancer, renal diseases in cats, chronic kidney disease, neurodegenerative and autoimmune diseases (by Prof. Miyazaki’s group in the Univ. of Tokyo); myocardial infarction and cardio-renal syndrome (by Prof. Nishiyama’s group in Kagawa Univ.); fungal peritonitis and minimal change nephrotic syndrome (by Prof. Ito’s group in Nagoya Univ.); and pulmonary diseases (by Prof. Nishimura’s group in Hokkaido Univ.).

This year, we have published following findings. First, we discovered the major cause of why cats are highly susceptible to kidney diseases; which was due to extremely high binding affinity of feline AIM with IgM. Namely, in human and mouse, AIM dissociates from IgM-pentamer during acute kidney injury (AKI) and translocates into urine, which enhances the clearance of intraluminal dead cell debris at proximal renal tubules. However, in cats, AIM is unable to dissociate from IgM even under AKI condition due to their strong affinity, resulting in abrogated dead cell exclusion, leading to persistence of AKI. This discovery was published in *Scientific Reports*<sup>1)</sup>, and taken up by a number of journals and some other media. In addition, we reported the mechanism of how AIM is cleaved in blood: IgM-free AIM is digested at juxta-C-terminal position by certain serine protease(s), thereby losing its binding ability to IgM, and thus, is excreted into urine<sup>2)</sup>. Based on these observations, we now work on the development of animal drug targeting cat renal disease, which will be antecedent to human drug.

In 2014, we reported that AIM prevented HCC by eliminating cancer cells which were developed from fatty liver. This year, we showed that high fructose-induced HCC was also suppressed by AIM<sup>3)</sup>. This result brought about additional significant suggestion that dietary intake of excess fructose augment the risk of HCC, even without severe steatosis or fibrosis, and that such fructose-induced HCC appears to be preventable and curable by AIM.

1) Sugisawa R, et al. *Scientific Reports*. 2016, 6, 35251.

2) Yamazaki T, et al. *Scientific Reports*. 2016, 6, 38762.

3) Ozawa T, et al. *Genes to Cells*. 2016, 21, 1320-1332.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 4件、国際誌 4件）

1. Sugisawa R, Hiramoto E, Matsuoka S, Iwai S, Takai R, Yamazaki T, Mori N, Okada Y, Takeda N, Yamamura KI, Arai T, Arai S, Miyazaki T. Impact of feline AIM on the susceptibility of cats to renal disease. *Scientific Reports*. 2016, 6, 35251.
2. 新井郷子, 宮崎徹. AIM の多様な機能とバイオマーカーとしての可能性. *生体の科学*. 2016, 67, 424-425.
3. 新井郷子, 宮崎徹. 急性腎障害の治癒における血中蛋白質 AIM の役割. *医学のあゆみ*. 2016, 259, 949-950.
4. Ozawa T, Maehara N, Kai T, Arai S, Miyazaki T. Dietary fructose-induced hepatocellular carcinoma development manifested in mice lacking apoptosis inhibitor of macrophage (AIM). *Genes to Cells*. 2016, 21, 1320-1332.
5. 新井郷子, 宮崎徹. 血中蛋白質 AIM は尿細管の管腔に蓄積した死細胞を除去することにより急性腎障害の治癒を促進する. *臨床免疫・アレルギー科*. 2016, 66, 647-652.
6. Yamazaki T, Sugisawa R, Hiramoto E, Takai R, Matsumoto A, Senda Y, Nakashima K, Nelson P S, Lucas J M, Morgan A, Li Z, Yamamura KI, Arai S, Miyazaki T. A proteolytic modification of AIM promotes its renal excretion. *Scientific Reports*. 2016, 6, 38762.
7. Matsumoto A, Taniguchi K, Takeda N, Yamamura KI, Arai S, Miyazaki T. Inflammatory and anti-inflammatory states of adipose tissue in transgenic mice bearing a single TCR. *International Immunology*. 2017, 29: 21-30.
8. 新井郷子, 森伸子, 宮崎徹. 血中蛋白質 AIM と猫腎疾患. *Journal of Modern Veterinary Medicine*. 2016, 26, 59-65.

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 生物学的ゴミの除去メカニズムによる新しい疾患治療パラダイム, 口頭, 宮崎徹, 東京大学生命科学シンポジウム, 2016/4/9, 国内.
2. 生体内の異物除去を誘導するタンパク質 AIM による、様々な現代病の統一的な理解と新しい治療戦略, 口頭, 宮崎徹, 第7回北海道動脈硬化フォーラム, 2016/4/27, 国内.
3. 血中タンパク質 AIM の異物除去機構による腎不全の新規治療法開発に向けて, 口頭, 宮崎徹, CKD トータルケアレクチャー～糖尿病合併 CKD 患者へのアプローチ：腎疾患治療の基礎と臨床～, 2016/5/28, 国内.
4. 急性腎障害マウモデルにおける AIM の治療効果, 口頭, 宮崎徹, CKD 三和化学研究所学術講演会, 2016/5/31, 国内.
5. 脂肪酸結合タンパク質の脂質選択性における脂質膜の役割, 口頭, 松岡茂, CKD 第16回日本蛋白質科学会, 2016/6/7 国内.

6. 尿中排泄に伴う AIM の修飾とその機能的変化, 口頭, 山崎智子, 新井郷子, 宮崎徹, 第 59 回日本腎臓学会学術総会, 2016/6/17 国内.
7. AIM ネコ化マウスを用いたネコ腎不全の検討, 口頭, 杉澤良一, 平本絵美莉, 新井郷子, 宮崎徹, 第 59 回日本腎臓学会学術総会, 2016/6/17 国内.
8. 腎線維化における AIM の役割の解析と治療応用へ向けた検討, 口頭, 高井亮輔, 新井郷子, 宮崎徹, 第 59 回日本腎臓学会学術総会, 2016/6/17 国内.
9. A role for circulating AIM protein in the pathogenesis of autoimmune type 1 diabetes, 口頭, 松元彩香, 新井郷子, 宮崎徹, International Congress of Immunology 2016, 2016/8/23 国外.
10. ネコ AIM 独自の特性に起因したネコ腎不全好発機序の解明と治療応用への検討, 口頭, 杉澤良一, 松岡茂, 平本絵美莉, 新井郷子, 宮崎徹, 第 159 回日本獣医学会学術集会, 2016/9/6 国内.
11. 大型ネコ科動物におけるイエネコ特有の AIM (Apoptosis Inhibitor of Macrophage) 特性の解析, 口頭, 高井亮輔, 森伸子, 新井郷子, 新井敏郎, 宮崎徹, 第 159 回日本獣医学会学術集会, 2016/9/6 国内.
12. Dedefferentiation of renal tubular epithelial cells to phagocytes to ameliorate acute kidney injury through scavenging necrotic cell debris deposited with apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) protein, ポスター, 新井郷子, 山崎智子, 宮崎徹, Cell Symposia -100 Years of Phagocytes-, 2016/9/20, 国外.
13. 血中タンパク質 AIM による生体内異物除去機構にもとづく新しい疾患治療パラダイム, 口頭, 宮崎徹, Vascular Biology Innovation に関する研究助成 第 11 回研究発表会, 2016/8/20, 国内.
14. 血中タンパク質 AIM による生体内異物除去機構をもちいた新しい疾患治療パラダイム, 口頭, 宮崎徹, Infection and Immunity symposium, 2016/9/30, 国内.
15. 急性腎障害マウモデルにおける AIM の治療効果, 口頭, 宮崎徹, CKD 三和化学研究所学術講演会, 2016/5/31, 国内.
16. 糖尿病合併症治療薬の開発と期待, 口頭, 宮崎徹, 第 31 回日本糖尿病合併症学会・第 22 回日本糖尿病眼学会/合同シンポジウム, 2016/10/8, 国内.
17. 血中タンパク質 AIM による生体内異物除去機構を基盤とした腎臓・代謝疾患の新しい治療パラダイム, 口頭, 宮崎徹, 第 23 回新世紀・静岡糖尿病研究会, 2016/11/11, 国内.
18. 血中タンパク質 AIM による生体内異物・不要物除去機構をもちいた新しい疾患治療パラダイム, 口頭, 宮崎徹, 日本薬学会九州支部主催講演会, 2016/11/12, 国内.
19. A novel defense system against multiple diseases via biological garbage clearance mediated by apoptosis inhibitor of macrophage (AIM), 口頭, 宮崎徹, Max Planck-The University of Tokyo Center for Integrative Inflammolgy (MPCTU) 第 3 回シンポジウム, 2016/11/29, 国外.
20. 腎障害における初期線維化の重要性と AIM の役割, ポスター, 高井亮輔, 新井郷子, 宮崎徹, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/1 国内.
21. 血中における AIM の切断とその機能的変化, ポスター, 山崎智子, 新井郷子, 宮崎徹, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/1 国内.
22. 高フルクトース食に起因する生活習慣病における AIM の影響の解析, ポスター, 小澤崇之, 新井郷子, 宮崎徹, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/1 国内.
23. ヒト AIM の疾患治療応用に向けた最適化, ポスター, 中村恵子, 新井郷子, 宮崎徹, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/1 国内.

24. 血中 AIM 活性化ファクターの開発とその疾患治療応用, ポスター, 平本絵美莉, 松岡茂, 山崎智子, 新井郷子, 宮崎徹, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/1 国内.
25. ネコ特異的な腎疾患自己治療機構の欠損, ポスターおよび口頭, 杉澤良一, 松岡茂, 平本絵美莉, 新井郷子, 宮崎徹, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/1 国内.
26. 血中タンパク質 AIM による異物除去機構を介した新しい疾患制御パラダイム, 口頭, 新井郷子, 宮崎徹, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/3 国内.
27. Recruitment of T cells in the development of anti-inflammatory environment in adipose tissue is abrogated in transgenic mice bearing single T-cell receptor of T lymphocytes accumulating in obese adipose tissue, 口頭, 松元彩香, 新井郷子, 宮崎徹, 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2016/12/7 国内.
28. 血中タンパク質による急性腎障害の治療メカニズムとその臨床応用の可能性, 口頭, 新井郷子, 第 43 回関東腎研究会, 2017/1/25, 国内.
29. 血中タンパク質 AIM の異物除去機構による腎不全の新規治療法開発に向けて, 口頭, 宮崎徹, 第 3 回腎と生活習慣病先端医学セミナー, 2017/2/9, 国内.
30. 血中タンパク質 AIM による生体内異物除去機構を基盤とした新しい疾患治療パラダイム, 口頭, 宮崎徹, 第 59 回岐阜腎臓病セミナー, 2017/2/18, 国内.
31. 飛躍する腎臓病治療: 血中タンパク質 AIM による新しい疾患治療パラダイム, 口頭, 宮崎徹, 長崎国際大学講演会, 2017/3/10, 国内.
32. 脂肪酸結合タンパク質-水分子を介した疎水性リガンドの認識機構, 口頭, 松岡茂, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/25, 国内.

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 最先端の科学がとらえた現代病の実態とその克服～脂肪分解タンパク質 AIM を中心に～, 口頭, 宮崎徹, 東京大学エグゼクティブ・マネジメント・プログラム(東大 EMP) 第 15 期講義, 2016/6/3, 国内.
2. 最先端の科学がとらえた現代病の実態とその克服～脂肪分解タンパク質 AIM を中心に～, 口頭, 宮崎徹, 東京大学エグゼクティブ・マネジメント・プログラム(東大 EMP) みずほ銀行講義, 2016/7/28, 国内.
3. 最先端の科学がとらえた現代病の実態とその克服～脂肪分解タンパク質 AIM を中心に～, 口頭, 宮崎徹, 東京大学エグゼクティブ・マネジメント・プログラム(東大 EMP) 第 16 期講義, 2016/11/25, 国内.

### (4) 特許出願

なし

平成 29年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「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」  
研究領域

(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 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

(英語) Identification of novel scavenging system in organisms and its therapeutic application

研究開発担当者 (日本語)

所属 役職 氏名： (英語)

実施期間： 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) SSP による腎疾患の制御

開発課題名： (英語) Role of SSP in the pathogenesis of renal injury

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人香川大学 医学部 薬理学 教授 西山 成

所属 役職 氏名： (英語) Professor, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Kagawa University, Akira Nishiyama

## II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立大学法人東京大学・大学院医学系研究科・宮崎 徹 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Depletion of Apoptosis Inhibitor of Macrophage (AIM) Alleviates M1 Macrophage Recruitment and Cardiac Rupture after Myocardial Infarction. ポスター, Shohei Ishikawa, Takahisa Noma, Kumi Konishi, Hai Ying Fu, Takashi Matsuzaki, Kaori Ishikawa, Kazushi Murakami, Akira Nishiyama, Tetsuo Minamino. 第 81 回日本循環器学会学術集会 2017/03/17, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
なし

(4) 特許出願  
なし

平成 29 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「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」  
研究領域革

(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名：(日本語) 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

(英語) Identification of novel scavenging system in organisms and its therapeutic application

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 大学院医学系研究科 教授 宮崎 徹

所属 役職 氏名：(英語) Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Professor,  
Toru Miyazaki

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) SSP による腹膜透析関連腹膜炎の制御 MCNS における AIM の関与

開発課題名：(英語) The roles of SSP (AIM) in the control of the peritoneal dialysis related peritonitis  
The roles of AIM in MCNS

研究開発分担者 (日本語) 伊藤 恭彦

所属 役職 氏名：(英語) Department of Renal Replacement Therapy, Nagoya University Graduate School of Medicine, Professor, Yasuhiko Ito

## II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立大学法人東京大学・大学院医学系研究科・宮崎 徹 総括研究報告を参照。

## II. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. APOPTOSIS INHIBITOR OF MACROPHAGE PROTEIN AMELIORATES FUNGUS-INDUCED PERITONEAL INJURY IN MICE BY UPREGULATION OF CLEARANCE OF NECROTIC DEBRIS、ポスター、富田貴子、the 53 rd ERAEDTA Congress、2016/5/23、国外
2. 腹膜透析関連腹膜炎における AIM の役割、口頭、富田貴子、パシフィコ横浜、2016/6/17、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
なし

(4) 特許出願  
なし

平成 29 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「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」研究領域

(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名：(日本語) 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

(英語) Identification of novel scavenging system in organisms and its therapeutic application

研究開発担当者 (日本語)

所属 役職 氏名：(英語)

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) SSP による肺疾患の制御

開発課題名：(英語) Regulation of the pulmonary diseases with SSPs

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人北海道大学大学院医学研究院・医学院呼吸器内科学講座  
特任教授 西村正治

所属 役職 氏名：(英語) Department of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Professor, Masaharu Nishimura

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立大学法人東京大学・大学院医学系研究科・宮崎 徹 総括研究報告を参照。

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 炎症性肺疾患における AIM(Apoptosis Inhibitor of Macrophage)の意義, 口頭, 木村裕樹, 鈴木雅, 今野哲, 西村正治, 第 15 回肺サーファクタント分子病態研究会, 2016/6/4, 国内.
2. Orchestrating Role of Apoptosis Inhibitor of Macrophage (AIM) in Resolution of Acute Lung Injury in Mice, 口頭, Hiroki Kimura, Masaru Suzuki, Satoshi Konno, Toru Miyazaki, Hideo Shindou, Masaharu Nishimura, 2016 American Thoracic Society (ATS) International Conference, 2016/5/15, 国外.
3. Lower serum AIM/IgM ratio is associated with asthma and its severity, ポスターディスカッション, Hiroki Kimura, Masaru Suzuki, Satoshi Konno, Hironi Makita, Hirokazu Kimura, Satoko Arai, Toru Miyazaki, Masaharu Nishimura, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 2016/4/9, 国内.
4. 炎症性肺疾患における AIM(Apoptosis Inhibitor of Macrophage) の意義, 口頭, 木村裕樹, 鈴木雅, 今野哲, 西村正治, 第 43 回佐島シンポジウム, 2016/10/22, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
なし

(4) 特許出願  
なし