

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の展望

◎宮崎 徹¹⁾

東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター 分子病態医科学部門¹⁾

生体内では、細胞の癌化や細胞の死、過剰な脂肪蓄積やタンパク質の変性など、生体にとり好ましくない、さまざまな異常が常に発生している。このような異物・不要物は通常マクロファージを始めとした貪食細胞によって速やかに除去され、組織の修復が誘導されることにより、生体の恒常性は維持されている。

この異物除去機構に障害があると、異物の蓄積により正常な組織構築が崩れるとともに、二次的な炎症や線維化が惹起され、“異常”は様々な“疾患”となる。

私たちは、血液中に存在する AIM タンパク質（文献 1, 2）が、貪食細胞による異物認識とその速やかな除去の要として働き、それが脂肪肝、肝細胞癌や急性腎障害（AKI）の抑制や治療において重要な役割をはたしていることを見出した。通常、血中の AIM は脂肪細胞や肝細胞内に取り込まれ、脂肪蓄積を阻止し肥満や脂肪肝のブレーキになっている（文献 3）。しかし興味深いことに、肝細胞が癌化すると AIM は取り込まれることなく細胞表面に蓄積し、速やかに細胞壊死を誘導する。この癌細胞除去機構により、AIM 存在下では肝臓癌の発症が抑制されている（文献 4, 5）。

一方、AKI では、壊死した近位尿細管上皮細胞（デブリ）が尿細管腔を閉塞し、糸球体濾過機能低下や炎症を惹起し腎機能を悪化させることが特徴であるが、私たちは、AIM がデブリの迅速な除去とそれに続く AKI からの回復を促す鍵となることを明らかにした。さらに、精製した AIM を投与することによって、AKI からの顕著な回復を促すことに成功した（文献 6）。興味深いことに、こうした

AKI に伴う AIM の活性化がネコでは生じず、そのことがネコにおける腎不全の高発症率の原因であることも証明した（文献 7）。すなわちネコの腎臓病は AIM 投与により確実に治療し得る可能性が高い。

今回の講演では、こうした AIM による異物認識・除去機構が、生活習慣病や肝臓癌、腎臓病、さらに多くの難治性疾患の新しい治療法となる可能性について、ヒト患者のデータも含め討議したい。

【参考文献】

- 1) Miyazaki, T. J. Exp. Med. 189: 413 (1999)
- 2) Arai, S. Cell Metab. 1: 201 (2005)
- 3) Kurokawa, J. Cell Metab. 11: 479 (2010)
- 4) Maehara, N. Cell Rep. 9: 61 (2014)
- 5) Ozawa, T. Genes Cells. 21: 1320 (2016)
- 6) Arai, S. Nat. Med. 22: 183 (2016)
- 7) Sugisawa, R, Hiramoto, E. Sci. Rep. 6: 35251 (2016)

連絡先 : 03-5841-1436