

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



研究課題名 肝癌抑制タンパク質 AIM の活性化機構解明とその NASH 肝癌に対する臨床応用

東京大学・大学院医学系研究科・教授 みやざき とおる
宮崎 徹

研究課題番号： 16H06389 研究者番号：30396270

研究分野： 消化器内科学

キーワード： NASH 肝癌、AIM、脂肪肝、肥満

【研究の背景・目的】

生活習慣病を基軸とする脂肪肝やそれに伴う肝障害の進行と共に近年増加傾向にある NASH はその一部が肝癌へと進行することから有効な予防・治療法、診断法の開発が求められている。これまでの研究により NASH 肝癌において癌抑制効果をもつことが既に明らかになっている血中タンパク質 apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) は、血中で IgM 五量体に結合することで不活性な形で安定化しており、IgM から解離して活性型となつてはじめて癌抑制効果を発揮すると考えられている。そこで、本研究では IgM から AIM を解離させるメカニズムを明らかにし、内在性 AIM の活性化による NASH 肝癌治療を目指す。同時に、血中 AIM 濃度や活性型 AIM 量と疾患の関連性を見出すことで、新しい NASH 肝癌の早期診断・予後予測の樹立を目的とする。

【研究の方法】

(1) AIM 活性化のメカニズム探索：AIM は通常時は IgM に結合することで不活性のまま安定的に存在するが、何らかの機序により IgM から解離して活性型となる。これまで、特に急性腎障害時に AIM が活性化することを見出しており、この系を利用して IgM から AIM を解離する「生理的活性化因子」を同定し、AIM の活性化メカニズムを明らかにする。また、生理的活性化因子に加え、人為的に AIM を IgM から解離させる方法についても検討する。そのために、IgM と AIM の結合部位を明らかにし、結合部位に相互作用し、IgM-AIM 結合を競合的に阻害するようなアミノ酸や低分子化合物を探索する (図 1)。

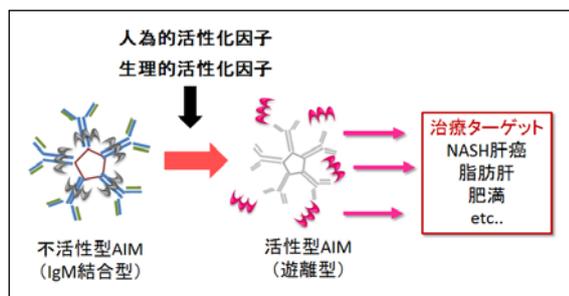


図 1 内在性 AIM の活性化

(2) AIM の活性化による NASH 肝癌治療の検討 (創薬化を目指して)：(1) で得られた生理的・人為的活性化因子を利用した NASH 肝癌治療の検討を

マウスを用いた動物実験において行う。最終的にはヒト臨床応用のための創薬化を目指す。

(3) ヒト患者検体を用いた AIM の網羅的解析と診断法の樹立：NAFLD, NASH, NASH 肝癌、あるいは非 NASH 肝癌等、多くの肝疾患患者について網羅的に AIM の血中濃度および活性型 AIM の測定を行い、肝機能や癌の進行度、治療前後等、様々なファクターと AIM との関連性を解析する。AIM による NASH 肝癌の早期診断や予後予測等の新しい診断法の樹立を目指す。

【期待される成果と意義】

これまでの研究から、肥満や NASH 肝癌等に対し、AIM タンパク質を投与することで治療効果があることは示されてきたが、タンパク質創薬は高コストであり、また AIM の複雑な立体構造から活性の有る AIM を精製することが困難であるという問題点があった。本研究では、体内に多量に存在する内在性 AIM を活性化することでそれらを治療に利用することを目的としており、実現すれば、タンパク質創薬よりもより簡便にかつ低コストな創薬が可能になる。また治療法だけでなく、NASH 肝癌の早期診断や予後予測等、今までにない新たな診断法樹立も期待される。さらに、活性型 AIM による癌抑制は特に NASH 肝癌において効果が認められているが、論理的には癌の発症機序や部位の違いには依存しないものであるため、NASH 肝癌に限らず様々なタイプのがん治療への応用も期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Arai S, Kitada K, *et al*, Apoptosis inhibitor of macrophage protein enhances intraluminal debris clearance and ameliorates acute kidney injury in mice. *Nat Med* 22:183-193, 2016
- Maehara N, Arai S, *et al*, Circulating AIM prevents obesity-associated hepatocellular carcinoma through complement activation. *Cell Rep*. 9:61-74, 2014

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度 - 32 年度 133,800 千円

【ホームページ等】

URL: <http://tmlab.m.u-tokyo.ac.jp/>
Email: tm@m.u-tokyo.ac.jp