

審査の結果の要旨

氏名 山崎 智子

AIM は組織マクロファージにより産生される分泌型タンパク質であり、肥満、脂肪肝、肝臓、急性腎障害、真菌性腹膜炎など様々な疾患に対する治療効果がモデル動物で示されている。これらの疾患制御機能を応用し、AIM を用いた新規治療法を開発するに当たり基盤となる研究を行い、以下の結果を得ている。

1. AIM を治療目的に投与した際の血中代謝様式について解析した結果、IgM 五量体と結合していない AIM は、血中において何らかのプロテアーゼにより速やかに切断され、全長 AIM よりも 88 アミノ酸短い short AIM (sAIM) になることを明らかにした。健常時では、全長 AIM が尿中へ排泄されることはないが、プロテアーゼにより AIM が切断され sAIM になると、尿中へ選択的に排泄されることが分かった。また、sAIM は全長 AIM と異なり IgM 五量体への結合能を失っている一方で、sAIM は、尿細管管腔を閉塞させる死細胞に付着し、KIM-1 と介してそれらを近位尿細管上皮細胞に貪食・除去させる、という一連の腎障害の治癒メカニズムを推進することも明らかにし、sAIM は急性腎障害の治療剤として臨床応用できる可能性を示した。

2. 非アルコール性脂肪肝性疾患 (NAFLD) 患者における AIM 活性化とその臨床的意義について解析した結果、これまで AIM の IgM 五量体からの解離・活性化は急性腎障害時に特徴的に起こる事を明らかにしていたが、こうした AIM の活性化が脂肪性肝炎 (NASH) 肝臓患者においても生じることを明らかにした。NAFLD の中で、単純性脂肪肝 (NAFL) および NASH 患者は健常人と同じくほとんど AIM の活性化は認められなかったが、NASH 肝臓患者において、血中で AIM の活性化が顕著に起きていた。活性化 AIM 値の新規 NASH 肝臓診断マーカーとしての可能性を検討したところ、Cut off 値 1.6 $\mu\text{g/ml}$ では感度 88.5 %、特異度 86.4 %と、既存のウイルス性肝臓診断マーカーである DCP や AFP よりも優れた診断能を示し、これまで優れた診断マーカーが存在しなかった NASH 肝臓の新しいバイオマーカーとなり得る可能性が高いことが示された。

3. 血中に常時ストックされている高濃度 (約 5 $\mu\text{g/ml}$) の不活性型 AIM (IgM 結合型 AIM) に着目し、IgM 五量体から AIM を効率よく解離させ活性化させることによって、rAIM タンパク質の投与と同等の治療効果を得られるような、低分子化合物の開発を推進した。そのために、活性型ヒト AIM のみを認識する抗体を新たに作成し、その抗体を用いて Homogeneous Time Resolved Fluorescence (HTRF) 法による高速大量スクリーニング (High Throughput Screening; HTS) 系を構築した。ヒト血清から単離した IgM-AIM

complex と低分子化合物を反応させ、低分子化合物が AIM を活性化した場合のみ、抗体が活性型 AIM を認識し検出ができる仕組みである。この系を用い、本学創薬機構の有する約 20 万個の低分子化合物をスクリーニングした結果、AIM 活性化能を持つ低分子化合物として、約 9000 個の候補化合物を得た。

以上の様に、本論文は AIM を用いた治療法の基盤となる研究に取り組み、(1) AIM の血中代謝動態を解明し、(2) ヒトの疾患時における AIM 活性化の新規知見として、NASH 肝癌患者における AIM の活性化の発見、及びその新規 NASH 肝癌診断マーカーとしての可能性を示し、(3) AIM 活性化能を持つ低分子化合物の探索を推進した。学位審査では 5 名の審査員から、①序論と結果の流れを対応させる、②非アルコール性脂肪肝性疾患に関する序論の記載を修正する、③その他、細かい点をいくつか修正する、などの指摘を受け、それに準じて博士論文の改訂を行い、主査に最終確認していただいた。本研究は AIM による新たな治療法の創出に貢献するものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。