

ユーザーボイス

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
准教授 新井郷子先生



新井郷子先生は、東京大学大学院医学系研究科にご所属の気鋭の研究者です。新井先生は血中タンパク質であるApoptosis Inhibitor of Macrophage (AIM)の機能解析を軸として精力的に研究を進めておられます。2016年には、宮崎徹教授とともに、AIMが急性腎障害の治癒を促進することを示唆した論文をNature Medicine誌において発表され、現在世界中から注目される研究者の一人です。

今回のユーザーボイスでは、新井先生に現在の研究内容と今後の展望について、お聞きしました。

— AIMは、宮崎徹教授が1999年に発見された血中タンパク質ですが、様々な病態にわたって非常に重要な働きをしていることがこれまで判明していますね。2016年のNature Medicine誌の論文は、急性腎障害がテーマの一つとされていますが、新テーマで研究を進められるきっかけはどのようなものだったのでしょうか？

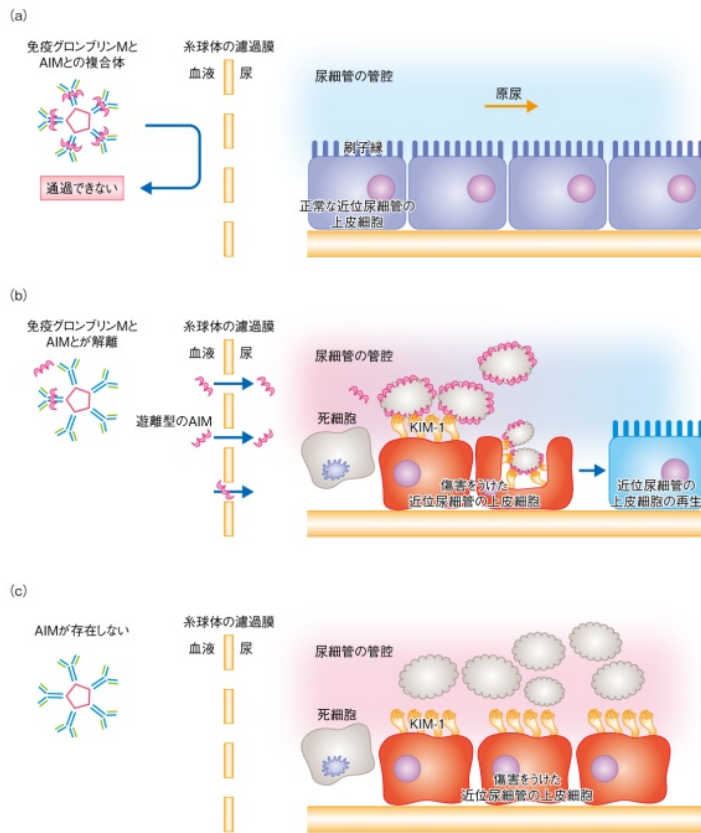
AIMはアポトーシスを抑制するだけではなく、肥満や脂肪肝においても重要な役割を果たすことが知られていますが、2016年にNature Medicine誌に発表したのは、急性腎障害においてAIMが重要な役割を果たすということです (1)。

宮崎研究室の方針としては、個々の疾患にこだわるのではなく、AIMが関与する共通のメカニズムを、色々な疾患を通して解明していきたいと考えています。そのため、AIMのノックアウトマウスを共同研究先に提供して、解析していただいています。そのうちの一つの成果が上記の論文でして、北田研人先生（現在Vanderbilt大学）と共同研究のうえで、AIMが急性腎障害にも大きく関与していることが判明しました。

—2016年のNature Medicine誌の論文では、どのような成果を発表されていますでしょうか？

AIMは $5\mu\text{g}/\text{ml}$ という比較的高濃度で血中に存在してしまっていて、IgM五量体と結合しています。よって、正常な状態では糸球体を通過できないため、尿には排出されません。しかし、急性腎障害ではAIMがIgM五量体から分離され、糸球体を通過して尿へと移行することができます。傷害を受けた近位尿細管の上皮細胞は、スカベンジャー受容体であるKIM-1を発現し、AIMの付着した死細胞を貪食することで除去するため、急性腎障害の治癒が促進されます。AIMノックアウトマウスでは、急性腎障害を引き起こすと、死細胞の蓄積が継続され、尿細管の機能が阻害されて、腎機能が低下して死に至ります。しかし、AIMを投与することで、ノックアウトマウスの急性腎障害は治癒が促進されます。これらの結果から、AIMによる急性腎障害の新規治療法の可能性が示唆されました。（図1参照）

図1. 近位尿細管におけるAIMおよびKIM-1の役割



(a) 正常な状態. 血中においてAIMは免疫グロブリンM五量体 と結合しており, 糸球体を通過できないため尿に排泄されることはない.

(b) 急性腎障害のとき. 血中のAIMは免疫グロブリンM五量体から解離し, 糸球体を通過して尿へと移行する. 移行したAIMは尿細管の管腔に蓄積した死細胞に付着する. 傷害を受けた尿細管の上皮細胞はKIM-1を発現し, AIMの付着した死細胞を貪食することで効率よく除去するため, 急性腎障害の治癒は促進される.

(c) AIMノックアウトマウス. KIM-1を介した死細胞の貪食能は低下し, 死細胞の蓄積が持続することにより正常な尿細管の再生はさまたげられ, 腎臓の機能は極度に低下して多くの場合は死にいたる.

—ネコの腎障害の論文も発表されていますね。

そうですね。ネコは加齢に伴い、ほとんどの個体が腎不全を患います。これは2016年にScientific Reports (2) に報告しましたが、ネコでは急性腎不全の時であっても、AIMがIgM五量体から解離しにくいことが示されました。リコンビナントのAIMを投与することで腎不全を回避することが可能になっています。このようなネコに特異的なメカニズムが老年のネコに腎不全をもたらすことが考えられます。

—お話を伺いますと、AIMの分子機構を研究することで、多くの疾患の診断や治療に応用されるように思えます。

血中のAIM量を測定するサンドイッチELISA法は確立してしまっていて、すでに2万人の健常人と罹患者の比較を実施しています。IgMから遊離したAIMのみと結合できる抗体も作製しております。興味深い結果も得られていて、病態の予後モニタリングなどに適用できると考えています。例えば、肝疾患の場合は、患者の血中循環AIM濃度が高いという結果も得られています (3)。また、非アルコール性脂肪肝炎との関連などを調べています。尿中のAIMは、通常存在しないのですが、疾患の場合には検出されるケースなども有ります。その他、AIMの局在や発現は、肥満や動脈硬化とも深い関係があると示唆されています。

治療に関しては、ネコの腎不全治療の例もありますが、ヒトにも応用することが可能です。例えば、リコンビナントAIMタンパク質を投与することなどが考えられます。IgMへの結合能は低いけれども、機能を保持している変異体の作製などは効果があると考えられますね。また、IgMからAIMがリリースされる機能を詳細に調べて、そのメカニズムをターゲットにすることもできると考えています。体内にはIgMに結合したAIMがあるわけですから、わざわざ外部から注入するのではなく、体内にあるAIMをうまく使う戦略も取れると思います。しかし、いずれの方法にしろ、コストとの兼ね合いもあるので、実現にはまだハードルがありますね。

—Nature Medicineの論文で、ソニーのセルソーターSH800を使用したデータを掲載されていますが、セルソーターSH800の使い勝手や感想はいかがでしょう。

まずは、見た目が格好良いですね（笑）初めて見たときに、なんてスタイリッシュな機器だろうと思いました。研究機器といえども、機能だけではなく格好良いことは重要です。研究室全体をスタイリッシュにすることは、宮崎教授の方針でもあります。デザインの良い機器はラボ環境により印象を与え、研究の質を向上させることに貢献します。

以前、外資系のセルソーターを使用していましたが、非常にセットアップに手間がかかり、大変な苦勞をしていました。その時の苦勞があったので、初めてセルソーターSH800のセットアップを見たときは感動しました！なんてすばらしく簡単なセルソーターだろうと思いました。操作も非常にわかりやすいので、セルソーターもここまで進化したのかと驚きました。

—将来の展望をお聞かせください。

これからも、AIMに注目して、疾患の共通メカニズムを探りたいと考えています。マクロファージだけでなく、どんな細胞がファゴサイト（貪食細胞）たりえるのか、興味を持っています。単球由来、組織常在などマクロファージにも色々なサブセットがあり、未知なものもまだまだあると思いますが、どれが一番AIMに反応するのかを、フローサイトメトリーなどで研究していきたいと思います。また、AIMを取り込む細胞が、各組織でどのような細胞なのか、といったことを明らかにしていきたい。そのためには、セルソーターSH800を用いて、分取した細胞からRNAを抽出し、次世代シーケンサなどを用いて、細胞の性質を遺伝子レベルで解析したいと考えています。どのような分子がAIMの取り込みに必要なのか、AIMを取り込んだ後に分子レベルで何が起こるのか。そして、マクロファージだけでなく、どのような細胞がAIMを放出するのか、も今後はさらに詳細に調べていきます。

宮崎研究室の方針は、個々の疾患の原因を見つけ、そのメカニズムを解明して治療する、というアプローチから、何かしら共通の原因で起こるベースとなるような事象からアプローチする、というスタイルへと変わりつつあります。例えば、AIMの共通のメカニズムで起こることを、各疾患においてAIMのファンダメンタルな機能で予防したり治療したりすることができないか、そういったことを考えています。このアプローチですと、様々な疾患に取り組むことになり、各疾患分野の学会でニューフェースとして参加することになりますので、はじめはなかなか大変ではありますが、いろいろ勉強になります。

—ありがとうございました。

[参考文献]

- (1) Arai S, Kitada K, Yamazaki T, Takai R, Zhang X, Tsugawa Y, Sugisawa R, Matsumoto A, Mori M, Yoshihara Y, Doi K, Maehara N, Kusunoki S, Takahata A, Noiri E, Suzuki Y, Yahagi N, Nishiyama A, Gunaratnam L, Takano T & Miyazaki T
Apoptosis inhibitor of macrophage protein enhances intraluminal debris clearance and ameliorates acute kidney injury in mice
Nat Med. 22, 183–93 (2016).
- (2) 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
Sci Rep. 6, 35251 (2016).
- (3) Yamazaki T, Mori M, Arai S, Tateishi R, Abe M, Ban M, Nishijima A, Maeda M, Asano T, Kai T, Izumino K, Takahashi J, Aoyama K, Harada S, Takebayashi T, Gunji T, Ohnishi S, Seto S, Yoshida Y, Hiasa Y, Koike K, Yamamura K, Inoue K & Miyazaki T
Circulating AIM as an Indicator of Liver Damage and Hepatocellular Carcinoma in Humans
PLoS One. 9, e109123 (2014).

“どなたにでも” “すぐ使える” “日本発” 次世代セルソーター

ソニーが開発したセルソーターは、全自動セットアップ・小型化・低価格化を実現した新世代セルソーターです。ソーティング実施に必要な全調整（光軸調整/液滴形成/サイドストリーム調整/ディレイタイムの決定）をすべて自動化し、手間のかかる設定作業を不要にしました。ソーティングチップは、細胞の種類やアプリケーションに合わせて3種類のオリフィスサイズから選択可能です。また、ディスポーザブルタイプのためサンプルのキャリアオーバーによるコンタミネーションを防ぐほか、簡単に交換でき、メンテナンス作業も不要です。

初めてセルソーターを使われるお客様からヘビーユーザーの研究者の皆様まで、ワークフローの大幅な改善と低コスト化に貢献します。

SH800S

全自動セットアップ・小型化を実現した“日本発”セルソーター

◆ Compact Size – 小型&4レーザー

従来の一般的なセルソーターとの体積比で約1/3の小型化を実現。小型ながら最大4レーザー搭載可能で、前方散乱光、後方散乱光と合計6種類の蛍光を検出できます。

◆ Automatic Setup – オペレーター不要の全自動設定

光軸調整、液滴形成、サイドストリーム調整、ディレイタイム決定を自動化し、手間のかかる設定作業を不要にしました。

◆ Sorting Chip – コンタミネーションフリー/メンテナンスフリー

細胞の種類やアプリケーションに合わせて最適なソーティングチップを3種類のオリフィスサイズ(70/100/130 μ m) から選択できます。



FX500

キャリアオーバーや微生物の混入を徹底して抑える 流路交換型セルソーター



◆ 交換可能な流路系

電子線/ガンマ線照射済みのシースライン、サンプルライン、ソーティングチップはすべて研究者ご自身で簡単に交換できます。

◆ フルオープン式 – パーツを取り外して洗浄/拭き取りが容易

本体前面パネルはメンテナンスしやすいフルオープン式。作業手順をガイドする専用ウィザードで研究者ご自身で簡単にパーツを取り外し、交換できます。

◆ 専用設計バイオセーフティキャビネット (オプション)

よりクリーンで安全な環境でのソーティングが可能です。

ソニーイメージングプロダクツ&ソリューションズ株式会社
ライフサイエンス事業部 営業部

〒243-0014 神奈川県厚木市旭町4-14-1
TEL: 0120-667-010 / FAX: 0120-388-060
MAIL: cytometry@sony.co.jp
http://www.sony.co.jp/LS

