

2020年12月4日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

肝炎発症の新たなメカニズムの解明と、新規抗体製剤の開発に成功

—肝炎の新規治療法開発への期待—

慶應義塾大学医学部薬理学教室の竹馬真理子准教授、安井正人教授、同大学グローバルリサーチインスティテュートの田中愛美研究員のグループは、肝臓に局在する免疫細胞マクロファージに発現するアクアポリン3(AQP3)(注1)が、肝炎・肝硬変の発症過程で重要な役割をもつことを、肝炎モデルマウス(注2)を用いた実験で明らかにしました。

本研究により、AQP3欠損マウスでは、野生型マウスに比べて、急性肝障害や慢性肝炎症状が軽減することを明らかにしました。またAQP3が欠損したマクロファージでは、肝障害の発症過程でおこる細胞の活性化が抑制され、これにより肝臓での慢性炎症や線維化が減少することが示され、マクロファージのAQP3が慢性肝炎の発症に重要な役割をもつことが明らかになりました。

さらに、AQP3を阻害するモノクローナル抗体を世界で初めて樹立し、急性および慢性肝炎のモデルマウスにおいて、AQP3抗体の投与が肝炎発症を抑制することを確認しました。

今後はさらに、肝炎や肝硬変の病態進行過程でのAQP3の役割を検討するほか、AQP3抗体やAQP3阻害薬の開発を進めることで、新たな肝炎・肝硬変の治療法開発の一助となることが期待されます。

本研究成果は、2020年11月9日に、『Nature Communications』オンライン版に掲載されました。

1. 研究の背景

B型・C型肝炎ウイルス感染や、多量・長期の飲酒、薬剤、自己免疫などにより生じる慢性肝炎や肝障害は、症状が進行すると肝臓が線維化し、肝硬変や肝がんに行進することがあります。近年、ウイルス性の肝炎に対しては抗ウイルス薬による原因療法の治療成績は大きく向上し、病態の進行を抑えることができます。一方、抗ウイルス薬が効かない場合やウイルスを原因としない慢性肝炎や肝硬変では、肝機能の改善を目指す肝庇護薬等を用いた対症療法による治療が中心となっています。これらの症例に対する有効な根治療法を開発するために、現在、肝硬変への病態進行のメカニズム解明や、肝臓の線維化改善などの効果を持つ新たな薬剤の探索が待たれています。

本研究グループではこれまでの先行研究において、AQP3がさまざまな病気の要因となる炎症反応に関与していることを報告してきました。また、病態の進行した肝がんではAQP3の発現量が高くなることが報告されており病態形成への関与が疑われることから、今回、肝硬変や肝がん

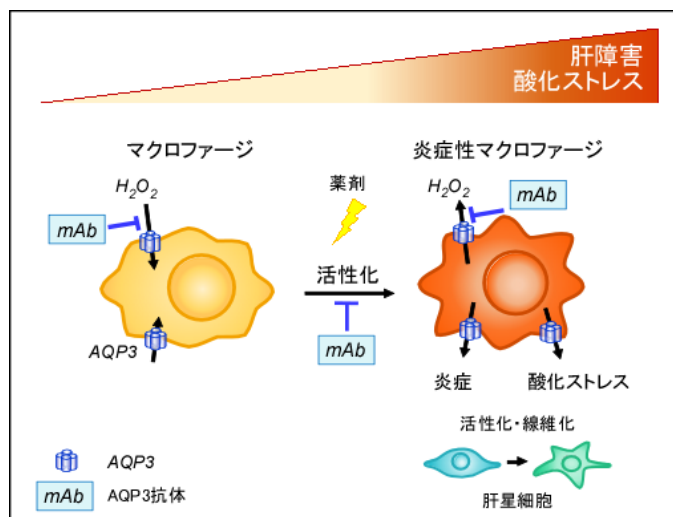
の病態進行における AQP3 の詳細な機能解明を試みました。

2. 研究の成果と意義

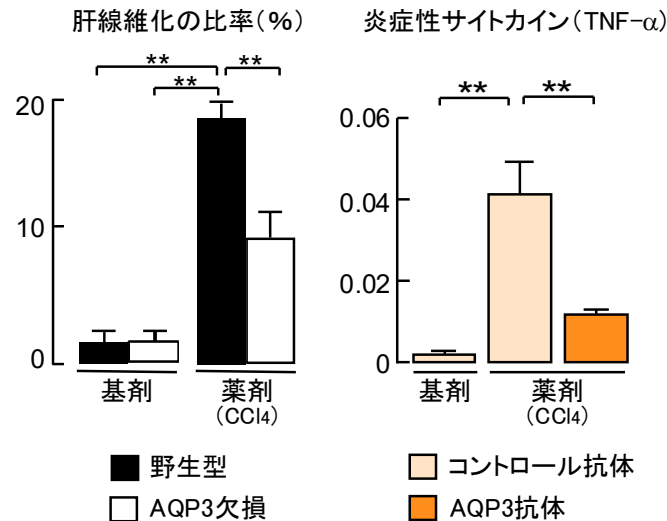
マウスへ四塩化炭素やチオアセトアミド等の薬剤を投与すると、急性あるいは慢性の肝炎が誘発されます（薬剤誘発性肝炎モデル、注 2）。投与された薬剤は、はじめに肝臓の実質細胞（注 3）に障害を与え、これにより放出されたさまざまな因子が、免疫細胞の一種であるマクロファージを活性化します。活性化されたマクロファージは肝臓に炎症を引き起こし、蔓延化した炎症が肝星細胞（注 4）を活性化し、肝臓は線維化へと進行していきます（図 1）。今回、薬剤投与による肝炎の発症過程で、AQP3 を欠損したマウスでは、野生型マウスと比較して、急性肝炎および慢性の肝炎症状（肝線維化）が軽減されることを明らかにしました（図 2、左）。

次に、AQP3 が欠損したマクロファージでは、薬剤投与によりおこる細胞の活性化と炎症頻度が減少しており、マクロファージの AQP3 が肝臓の炎症誘発と炎症の維持で重要な役割をもつことを示しました。またこの要因として、AQP3 が輸送する過酸化水素（ H_2O_2 ）が肝臓の酸化ストレスを制御し、炎症状態を調節していることも明らかになりました（図 1）。

さらに、AQP3 の機能を阻害する抗 AQP3 モノクローナル抗体の作製に、世界で初めて成功しました。この抗体を肝炎モデルマウスに投与すると、急性の肝炎症状が 70%程度抑制されました（図 2、右）。また、長期間の抗体投与により、慢性肝炎の症状である肝臓の線維化を減少することを確認しました。以上の結果から、本 AQP3 抗体はマクロファージの活性化を抑制し、肝臓の酸化ストレスと炎症を減弱できることが明らかになりました（図 1）。



【図 1】肝障害発症過程における AQP3 の役割



【図 2】AQP3 の阻害による肝炎抑制効果

左：AQP3 欠損マウスでは、薬剤誘発による肝線維化が軽減

右：AQP3 抗体投与は、急性肝炎症状（炎症性サイトカイン TNF-α 発現増加）を抑制

本研究は、マクロファージの AQP3 が肝炎発症過程で重要な役割をもつことを明らかにしました。また AQP3 の機能阻害薬の投与が、急性および慢性肝炎の治療方法として有用である可能性を示しました。

今後、さらに肝炎や肝硬変の病態進行過程での AQP3 の役割を検討するほか、AQP3 抗体や AQP3 阻害薬の開発を進めることで、新たな肝炎・肝硬変の治療法開発の一助となることが期待されます。

3. 特記事項

本研究は、慶應義塾学事振興基金、先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム（京都大学/アステラス製薬）、公益財団法人高松宮妃癌研究基金、サントリーグローバルイノベーションセンター株式会社の支援によって行われました。

4. 論文

英文タイトル：Inhibition of aquaporin-3 in macrophages by a monoclonal antibody as potential therapy for liver injury

タイトル和訳：アクアポリン 3 モノクローナル抗体による新規な肝障害治療法

著者名：竹馬真理子、田中愛美、Verkman A.S.、安井正人

掲載誌：Nature Communications

DOI:10.1038/s41467-020-19491-5

【用語解説】

- (注1) アクアポリン3: 水チャネルであるアクアポリンファミリー遺伝子(哺乳類ではAQP0-12の13種)の1つ。水分子の他に、グリセロールや過酸化水素を輸送するはたらきをもつ細胞膜タンパク。上皮細胞、がん細胞や免疫細胞で発現している。
- (注2) 薬剤誘発性肝炎モデル: マウスに薬剤を投与することで、急性の肝障害、あるいは長期投与では肝線維化を伴う慢性肝炎を誘発するモデル。本研究では、四塩化炭素(CCl₄)、チオアセトアミド(TAA)、およびアゾキシメタン(AOM)を投与する肝炎モデルを用いた。
- (注3) 肝実質細胞: 肝臓の約70-80%を構成する細胞で、「肝細胞」とも呼ばれる。タンパク質の合成や、タンパク質・炭水化物・脂質の代謝、内生および外生物質の代謝、解毒、排出など、肝機能の本質を担う細胞。
- (注4) 肝星細胞: 肝臓を構成する非肝実質細胞の1つで、線維芽細胞に分類される。肝障害時に活性化され、肝再生を促進する一方で、肝臓の線維化に大きく関与する細胞。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 薬理学教室

准教授 竹馬真理子 (ちくままりこ)

TEL : 03-5363-3751 FAX : 03-3359-8889 E-mail : keio_pharm-group@keio.jp

<http://www.pharm.med.keio.ac.jp/index.html>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課: 山崎・飯塚

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp>

※本リリースのカラー版をご希望の方は【本リリースの配信元】までご連絡ください。