

---

劇症肝炎における AIM を介した apoptosis の制御に関する研究  
AIM (apoptosis inhibitor expressed by macrophages)

---

(研究課題番号 12670523)

平成12年度～平成15年度科学研究費補助金  
(基盤研究C 2) 研究成果報告書



平成16年3月

研究代表者 春田郁子  
(東京女子医科大学 医学部 消化器内科、助手)





---

劇症肝炎における AIM を介した apoptosis の制御に関する研究  
AIM (apoptosis inhibitor expressed by macrophages)

---

(研究課題番号 12670523)

平成 12 年度～平成 15 年度科学研究費補助金  
(基盤研究 C 2) 研究成果報告書

平成 16 年 3 月

研究代表者 春田郁子  
(東京女子医科大学 医学部 消化器内科、助手)

## はしがき

炎症の場での標的細胞と浸潤細胞のアポトーシスの調節のバランスは炎症の開始点とその進行に重要な役割を果たしている。AIM は SRCR(scavenger receptor cystein rich domain superfamily)に属する蛋白で、マクロファージ (mφ) より分泌されるアポトーシス抑制物質である。AIM の発見当初は、AIM が胸腺内で T 細胞の分化の際のアポトーシスに関与する他、どのような機能を有するのか不明であった。

我々は (1) マウス *P.acnes*→LPS 誘発実験肝炎で肝臓 mφ /Kupffer(KC)細胞で AIM の mRNA の発現が増強されることを示した。この事実より、*P.acnes*→LPS 実験肝炎モデルにおいて AIM は mφ の貪食能を *in vivo* で増強させるという新しい機能を見出した。また、この AIM の mφ に対する貪食能増強効果は、マウスの腹腔内 mφ あるいは培養マウス mφ 細胞株 RAW264 を用いた *in vitro* の実験においても認められることを見出した。同時に共同実験者の宮崎らは (2) AIM が B リンパ球の growth inhibition に関与していること、(3) *C.parvum* を用いて肝臓に granuloma を形成する際 AIM は T 細胞と NKT 細胞の apoptosis を抑制することを明らかにした。次いで我々は、ヒトで激症肝炎を起こし得る疾患として、原発性胆汁性肝硬変症(PBC)に注目し検討を行った。PBC の主病変部は肝内細胆管である。この細胆管周囲に浸潤している CD68 陽性単核球に注目し *in situ hybridization* を行ったところ、同部位で AIM の mRNA の発現が増強していることがとらえられた。これは、PBC においても AIM が病態形成に関与している可能性を示すものと考えられる。

以上より、AIM は標的臓器により種々の生理活性を有するものと考えられ、更なる研究に興味を持たれるものである。

## 研究組織

研究代表者：春田郁子（東京女子医科大学 医学部 消化器内科、助手）

研究分担者：宮崎徹（The Basel Institute of Immunology (2000.6～), member  
Center for Immunology associate Professor  
The Univ. of Texas Southwestern  
Medical Center (2000.7～)）

## 交付決定額（配分額） （金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 12 年度	1500	0	1500
平成 13 年度	600	0	600
平成 14 年度	600	0	600
平成 15 年度	600	0	600
総計	3300	0	3300

## 研究発表

### （1）学会誌等

1. Li R, Haruta I, Rieu P, Sugimori T, Xiong JP, Arnaout MA : Characterization of a conformationally sensitive murine monoclonal antibody directed to the metal ion-dependent adhesion site face of integrin CD11b : J Immunol. 168 (3): 2002:1:1219-25.
2. Miyazaki T, Ohura T, Kobayashi M, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Suzuki Y, Hata I, Aoki Y, Yang X, Minjares C, Haruta I, Uto H, Ito Y, Muller U : Fatal propionic acidemia in mice lacking propionyl-CoA carboxylase and its rescue by postnatal, liver-specific supplementation via a transgene : J Biol Chem. 276(38): 2001: September 21:35995-9.
3. Haruta I, Kato Y, Hashimoto E, Minjares C, Kennedy S, Uto H, Yamauchi K, Kobayashi M, Yusa S, Muller U, Hayashi N, Miyazaki T : Association of AIM, a novel apoptosis inhibitory factor, with hepatitis via supporting macrophage

survival and enhancing phagocytotic function of macrophages : J Biol Chem. 276 (25): 2001: June 22: 22910-4.

4. 春田郁子, 宮崎徹 : AIM : 臨床免疫. 22 (12): 2000: 1879-1883.

## (2) 口頭発表

1. Ikuko Haruta, Norio Shibata, Yoichiro Kato, Katsumi Yamauchi, Kyoko Shimizu, Makio Kobayashi, Toru Miyazaki, Keiko Shiratori : AIM (apoptosis inhibitor expressed by macrophages) tempers autoimmune colitis and carcinogenesis in TCR $\alpha^{-/-}$  mice : Gut 2003;52 (suppl. VI) A27.

2. 春田郁子, 橋本悦子, 小林楨雄, 林直諒 : 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) における Lipoteichoic acid (LTA) の検討 : 肝臓 2003 : 44 : suppl. (1) A112.

3. 春田郁子, 橋本悦子, 白鳥敬子 : 自己免疫性肝炎の特徴を併せ持つ原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の検討 : 肝臓 2003 : 44 : suppl. (2) A338.

4. Kyoko Shimizu, Ikuko Haruta, Keiko Shiratori : Anti-fibrotic effect of thiazolidine derivatives is mediated in part, by a PPAR-gamma independent mechanism : Gut 2003;52 (suppl. VI) A10.

5. Haruta I, Hashimoto E, Yamauchi K, Sasaki M, Kobayashi M, Hayashi N, Miyazaki T : Alleviation of lipopolysaccharide induced acute liver injury in propoibacterium acnes-primed AIM (apoptosis inhibitor expressed by macrophages) deficient mice : Hepatology 2000;32 (4): 177A.

6. Haruta I, Hashimoto E, Sasaki M, Yamauchi K, Hayashi N, Miyazaki T : Alleviation of lipopolysaccharide induced acute liver injury in propoibacterium acnes-primed AIM (apoptosis inhibitor expressed by macrophages)-deficient mice : Antiviral therapy 2000;5 (suppl.1): C65.

(3) 出版物 : なし。