

Title	肝マクロファージの活性化制御を基軸とする新たな肝炎治療戦略の構築
Sub Title	Inhibition of aquaporin-3 in macrophages by a monoclonal antibody as potential therapy for liver injury
Author	竹馬, 真理子(Chikuma, Mariko)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2020. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>本課題は、非ウイルス性肝炎や非アルコール性脂肪肝炎など、新規治療法が期待される肝炎に対し、肝マクロファージと水チャネル蛋白であるアクアポリン3 (AQP3) に着目し、新たな治療戦略の提案を目標とした。具体的には、① 肝炎発症過程における、肝マクロファージの活性化制御メカニズムと病態発症への関与を明らかにすること、② 肝マクロファージに発現するAQP3が、活性酸素の1つであるH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の輸送を介して肝障害発症に関与する可能性を検討すること、③ AQP3の機能阻害による肝線維化・肝炎の治療戦略を検証すること、を目的とした。3つの肝線維化・肝炎モデル(四塩化炭素、アゾキシメタン、あるいはチオアセトアミド投与)を用いた実験から、AQP3欠損マウスは、急性の肝障害と慢性的に生じる肝線維化が、野生型マウスと比較して抑制されることを見出した。AQP3は、マクロファージ自身の活性化と、肝臓でおこる急性の炎症惹起に関与していた。肝炎発症過程でおこる肝星細胞の活性化と肝線維化には、肝実質での酸化ストレスの増加が一部関与しており、活性化マクロファージがこれを調節する要因の1つであることを明らかにした。肝マクロファージに発現するAQP3が、活性酸素の主要成分であるH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の輸送を調節することで、酸化ストレスや肝星細胞の活性化制御と肝線維化に貢献していることを確認した。また我々が樹立したAQP3機能阻害作用を有するAQP3モノクローナル抗体が、薬剤投与により誘発される急性および慢性の肝炎を抑制することを確認できた。</p> <p>今後、本抗体の適応疾患を探索していく予定である。Aquaporin 3 (AQP3) is a transporter of water, glycerol and hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) that is expressed in various epithelial cells and in macrophages. Here, we developed an anti-AQP3 monoclonal antibody (mAb) that inhibited AQP3-facilitated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and glycerol transport, and prevented liver injury in experimental animal models. Using AQP3 knockout mice in a model of liver injury and fibrosis produced by CCl<sub>4</sub>, we obtained evidence for involvement of AQP3 expression in nuclear factor-κB (NF-κB) cell signaling, hepatic oxidative stress and inflammation in macrophages during liver injury. The activated macrophages caused stellate cell activation, leading to liver injury, by a mechanism involving AQP3-mediated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> transport. Administration of an anti-AQP3 mAb, which targeted an extracellular epitope on AQP3, prevented liver injury by inhibition of AQP3-mediated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> transport and macrophage activation. These findings implicate the involvement of macrophage AQP3 in liver injury, and provide evidence for mAb inhibition of AQP3-mediated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> transport as therapy for macrophage-dependent liver injury.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200296">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200296</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	准教授	補助額	300 (A) 千円
	氏名	竹馬 真理子	氏名 (英語)	MARIKO CHIKUMA		
研究課題 (日本語)						
肝マクロファージの活性化制御を基軸とする新たな肝炎治療戦略の構築						
研究課題 (英訳)						
Inhibition of aquaporin-3 in macrophages by a monoclonal antibody as potential therapy for liver injury						
1. 研究成果実績の概要						
<p>本課題は、非ウイルス性肝炎や非アルコール性脂肪肝炎など、新規治療法が期待される肝炎に対し、肝マクロファージと水チャネル蛋白であるアクアポリン3 (AQP3) に着目し、新たな治療戦略の提案を目標とした。具体的には、① 肝炎発症過程における、肝マクロファージの活性化制御メカニズムと病態発症への関与を明らかにすること、② 肝マクロファージに発現する AQP3 が、活性酸素の1つである H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の輸送を介して肝障害発症に関与する可能性を検討すること、③ AQP3 の機能阻害による肝線維化・肝炎の治療戦略を検証すること、を目的とした。3つの肝線維化・肝炎モデル(四塩化炭素、アゾキシメタン、あるいはチオアセトアミド投与)を用いた実験から、AQP3欠損マウスは、急性の肝障害と慢性的に生じる肝線維化が、野生型マウスと比較して抑制されることを見出した。AQP3 は、マクロファージ自身の活性化と、肝臓でおこる急性の炎症惹起に関与していた。肝炎発症過程でおこる肝星細胞の活性化と肝線維化には、肝実質での酸化ストレスの増加が一部関与しており、活性化マクロファージがこれを調節する要因の1つであることを明らかにした。肝マクロファージに発現する AQP3 が、活性酸素の主要成分である H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の輸送を調節することで、酸化ストレスや肝星細胞の活性化制御と肝線維化に貢献していることを確認した。また我々が樹立したAQP3機能阻害作用を有する AQP3 モノクローナル抗体が、薬剤投与により誘発される急性および慢性の肝炎を抑制することを確認できた。今後、本抗体の適応疾患を探索していく予定である。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Aquaporin 3 (AQP3) is a transporter of water, glycerol and hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) that is expressed in various epithelial cells and in macrophages. Here, we developed an anti-AQP3 monoclonal antibody (mAb) that inhibited AQP3-facilitated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and glycerol transport, and prevented liver injury in experimental animal models. Using AQP3 knockout mice in a model of liver injury and fibrosis produced by CCl<sub>4</sub>, we obtained evidence for involvement of AQP3 expression in nuclear factor-<math>\kappa</math>B (NF-<math>\kappa</math>B) cell signaling, hepatic oxidative stress and inflammation in macrophages during liver injury. The activated macrophages caused stellate cell activation, leading to liver injury, by a mechanism involving AQP3-mediated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> transport. Administration of an anti-AQP3 mAb, which targeted an extracellular epitope on AQP3, prevented liver injury by inhibition of AQP3-mediated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> transport and macrophage activation. These findings implicate the involvement of macrophage AQP3 in liver injury, and provide evidence for mAb inhibition of AQP3-mediated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> transport as therapy for macrophage-dependent liver injury.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
竹馬 真理子、田中 愛美、 Verkman A.S.、安井 正人	Inhibition of aquaporin-3 in macrophages by a monoclonal antibody as potential therapy for liver injury	Nature Communications	2020年11月			