

JST 新技術説明会 東京 2011.11.18

# アディポネクチンによる 新しい敗血症の治療法の開発

滋賀医科大学 外科学講座

山本寛

# 研究背景

敗血症は難治性で**致死率**が高く、有効な**治療法**が**確立**していない。

敗血症に対する治療としては、教室の谷らの開発したポリミキシンB吸着カラムが臨床で汎用されているが、**経済性**など未だ問題は解決されていない。

細菌の菌体成分であるエンドトキシンの生体内移行を伴う敗血症では、**エンドトキシン受容体**(**トール様受容体**)を介する防御機構と**補体**を中心にした**内因性**の**エンドトキシン中和機構**が作用し、生体はエンドキシンの強力な生物活性に備えている。

我々は、このような内因性エンドトキシン中和機構を利用した敗血症治療を追求してきた。

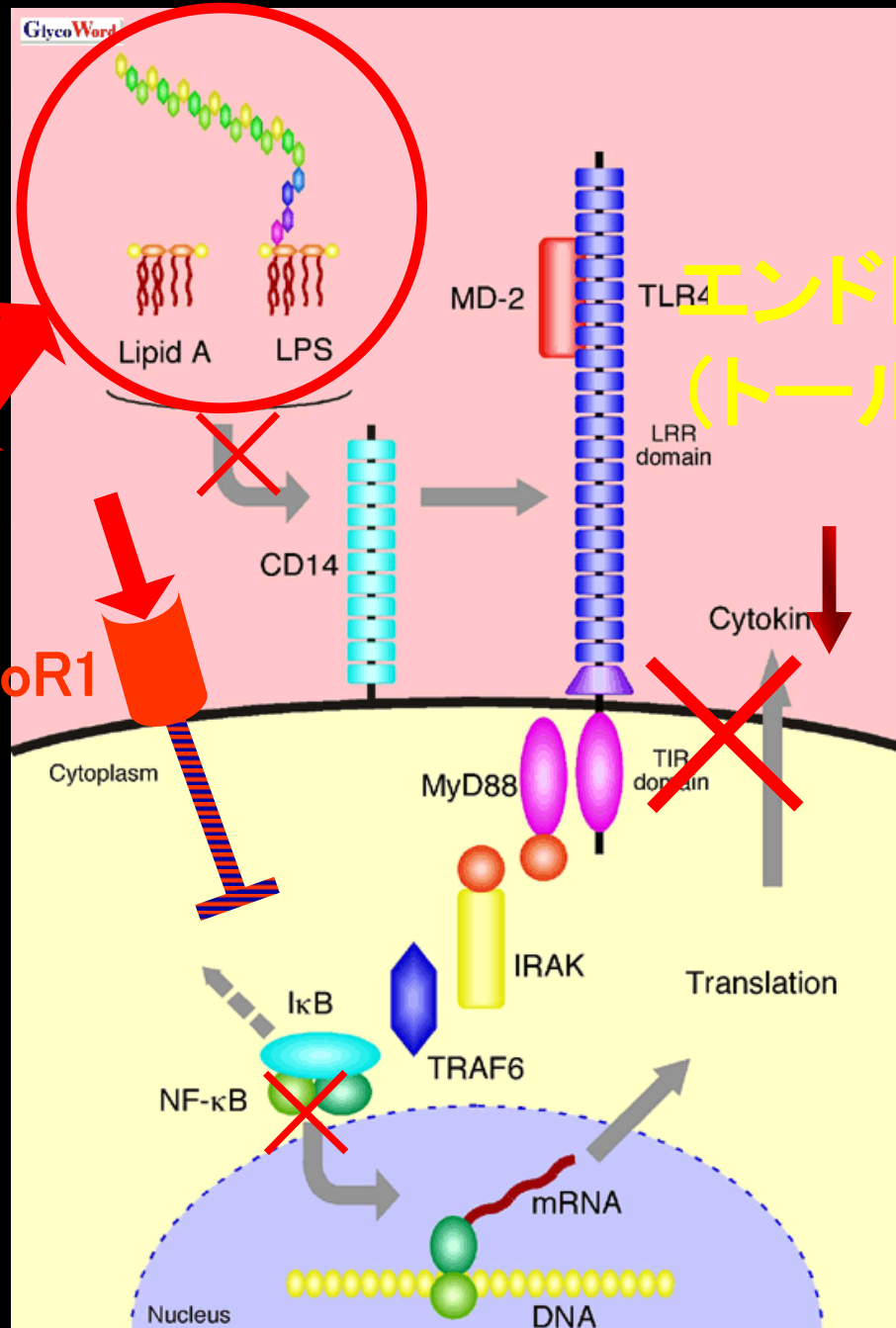
# エンドトキシンに対する生体内防御機構

エンドトキシン  
中和機構

補体

HDL

アディポネクチン



エンドトキシン受容体  
(トール様受容体)

AdipoR1

Cytokine

Translation

NF- $\kappa$ B

MyD88

IRAK

TRAF6

I $\kappa$ B

mRNA

DNA

Cytoplasm

Nucleus

GlycoWord

Lipid A

LPS

MD-2

TLR4

LRR domain

CD14

Cytokine

TIR domain

Translation

NF- $\kappa$ B

MyD88

IRAK

TRAF6

I $\kappa$ B

mRNA

DNA

Cytoplasm

Nucleus

GlycoWord

Lipid A

LPS

MD-2

TLR4

LRR domain

CD14

Cytokine

TIR domain

Translation

NF- $\kappa$ B

MyD88

IRAK

TRAF6

I $\kappa$ B

mRNA

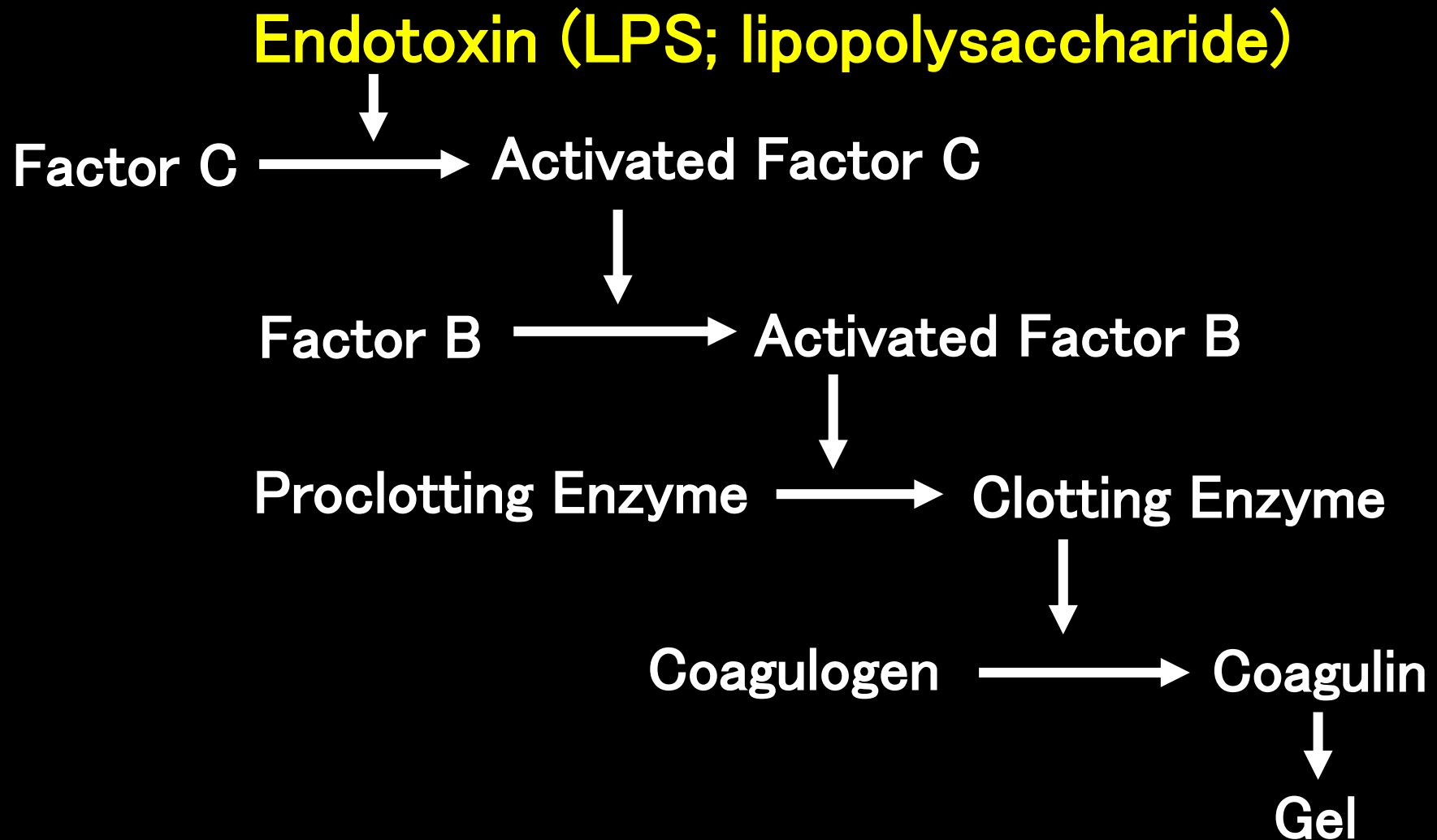
DNA

Cytoplasm

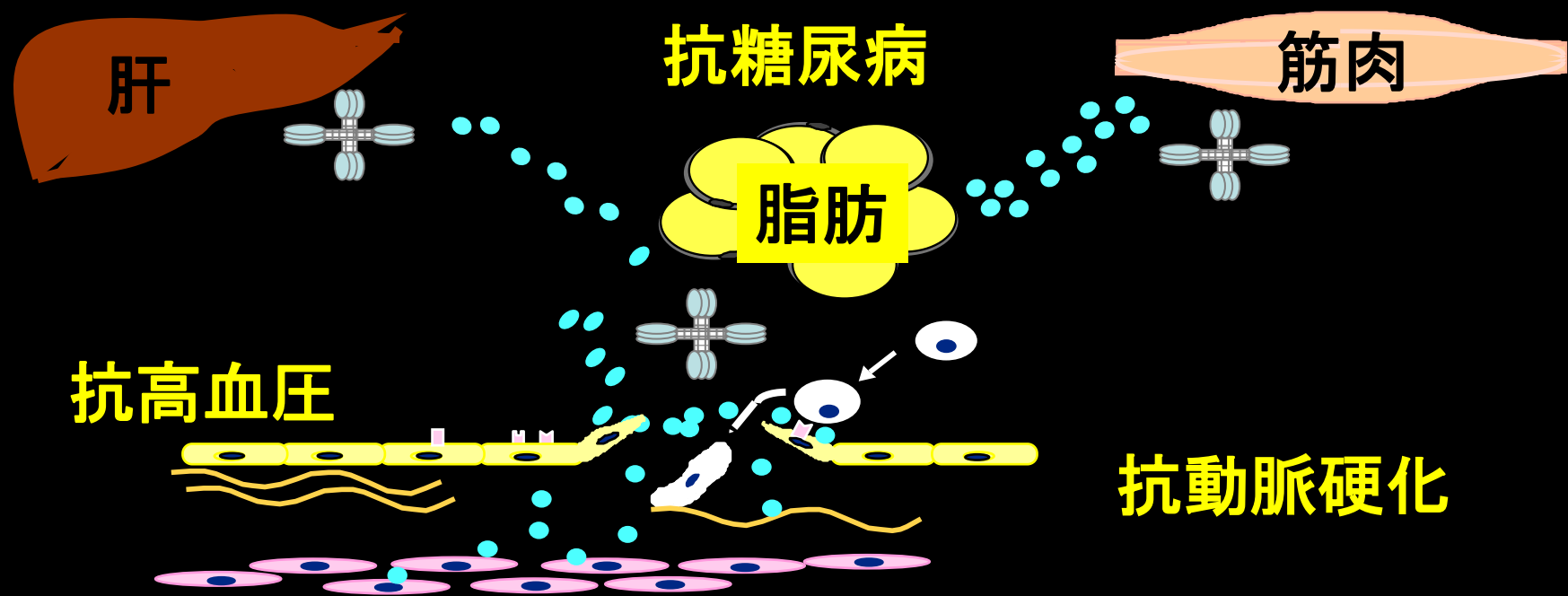
Nucleus

# エンドトキシン測定法

## Limulus amoebocyte lysate (LAL) assay

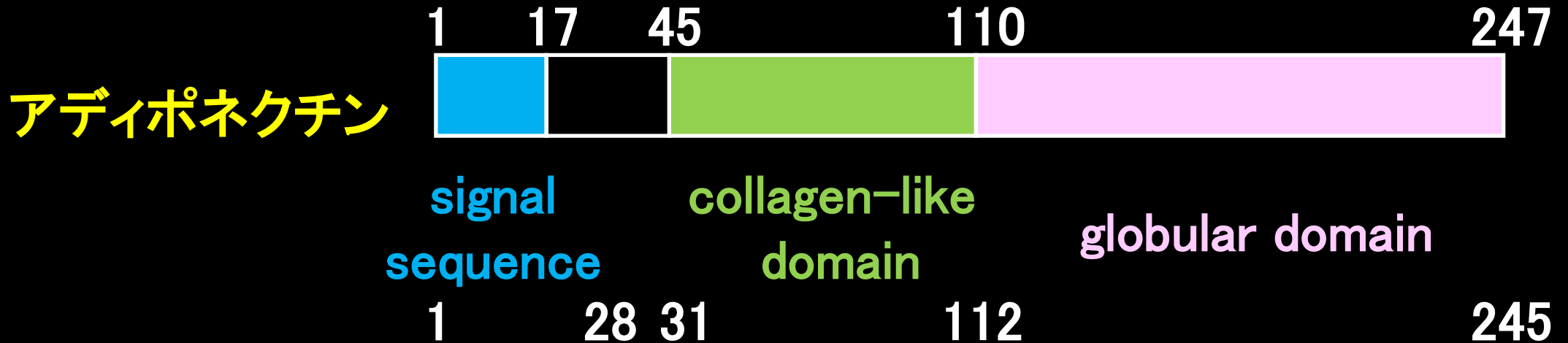


# アディポネクチン; メタボリック症候群のマスター分子



- \***脂肪細胞**から特異的に分泌される蛋白。
- \*血中に**高濃度** (5-30  $\mu\text{g/mL}$ ) で存在。
- \***メタボリック症候群**で分泌が低下。
- \***抗炎症作用**を持つ。

# アディポネクチン遺伝子



C1q-C

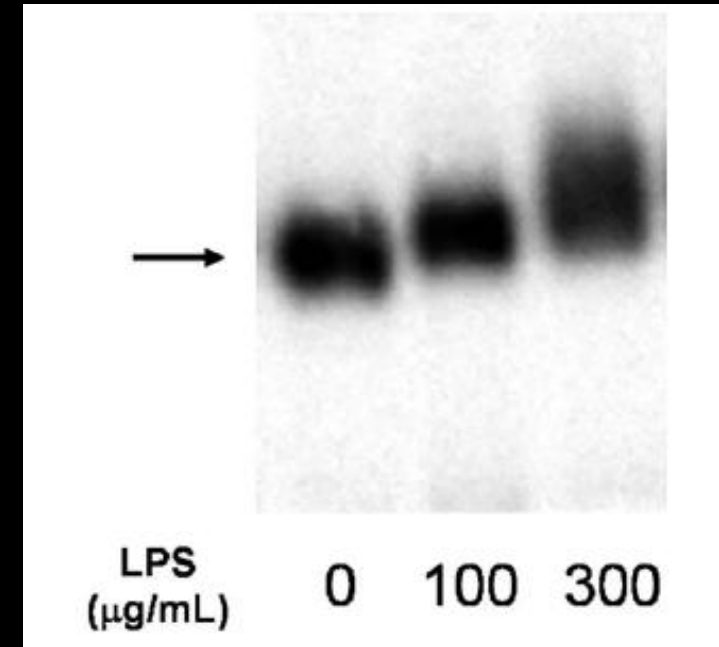
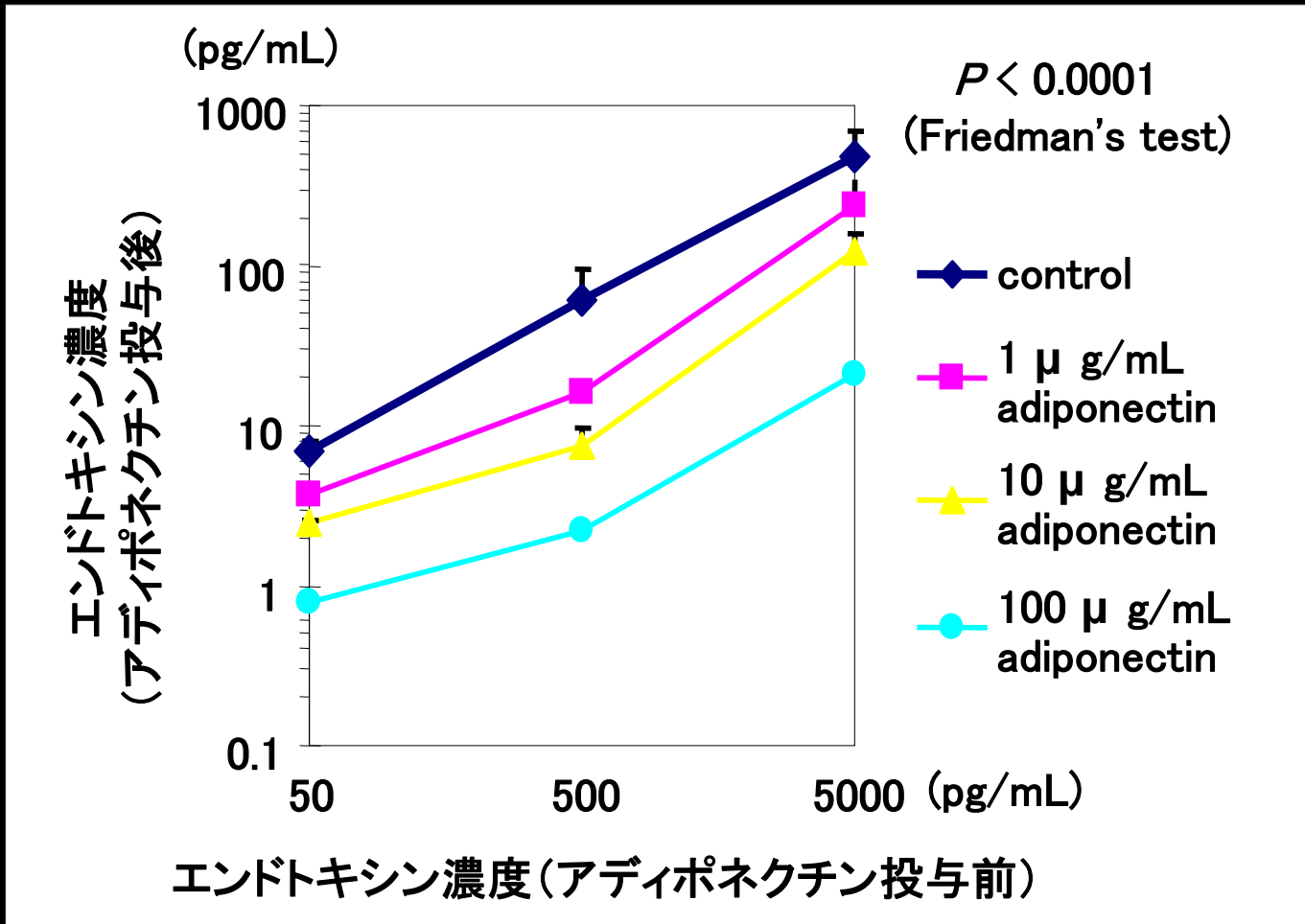


リムルステスト

エンドキシシン

アディポネクチンに  
エンドキシシン中和作用があるか？

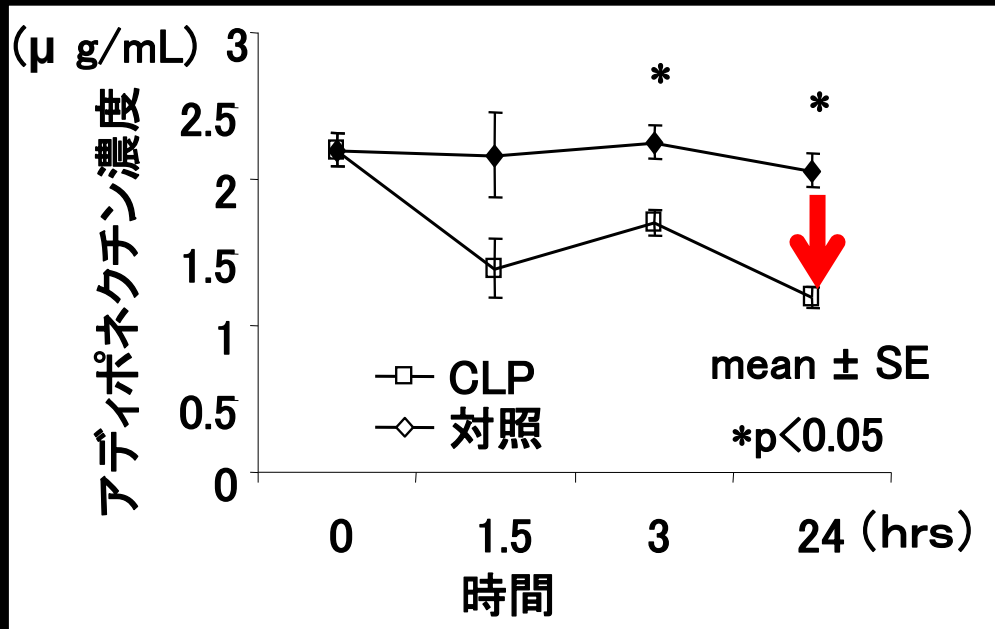
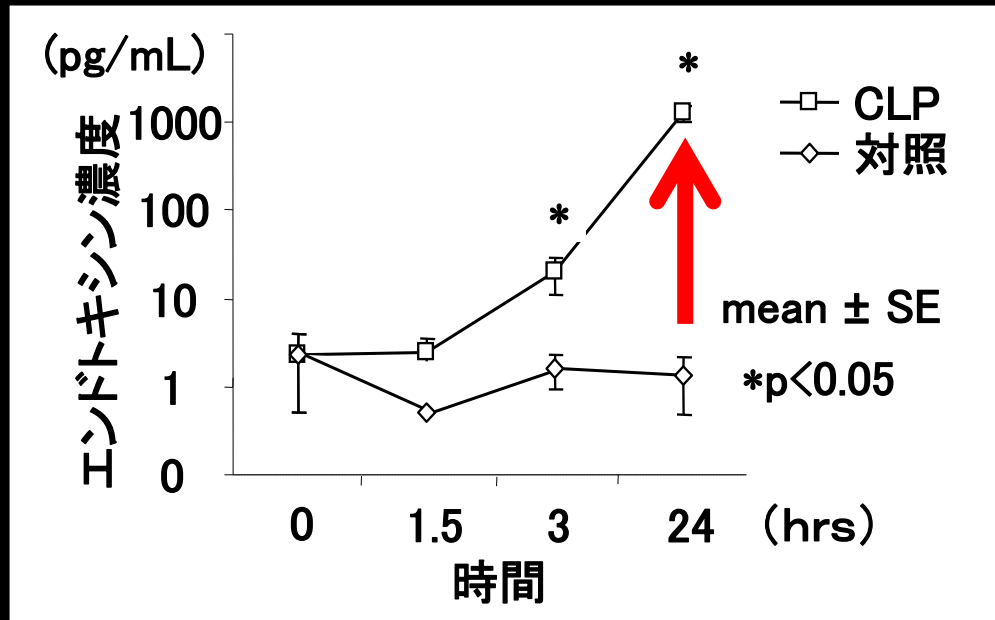
# エンドトキシンのリムルス活性に対する アディポネクチンの効果 (*in vitro*)



アディポネクチンは、濃度依存性に**低濃度**  
**エンドトキシンのリムルス活性を抑制する。**

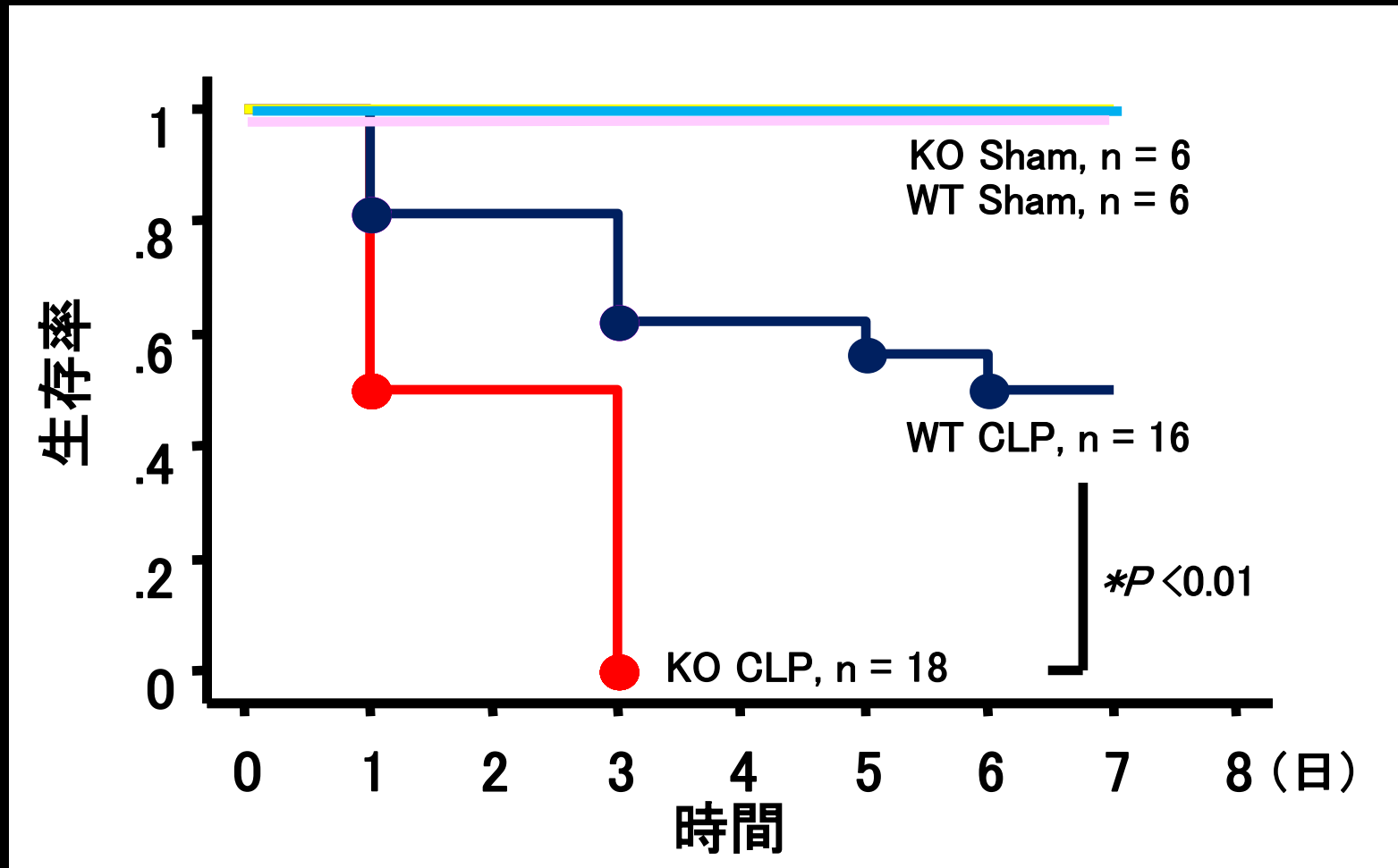
**ウエスタンブロットで、**  
**バンドは高分子量側に**  
**シフトし、LPSがアディ**  
**ポネクチンと結合する。**

# ラット腹膜炎モデル



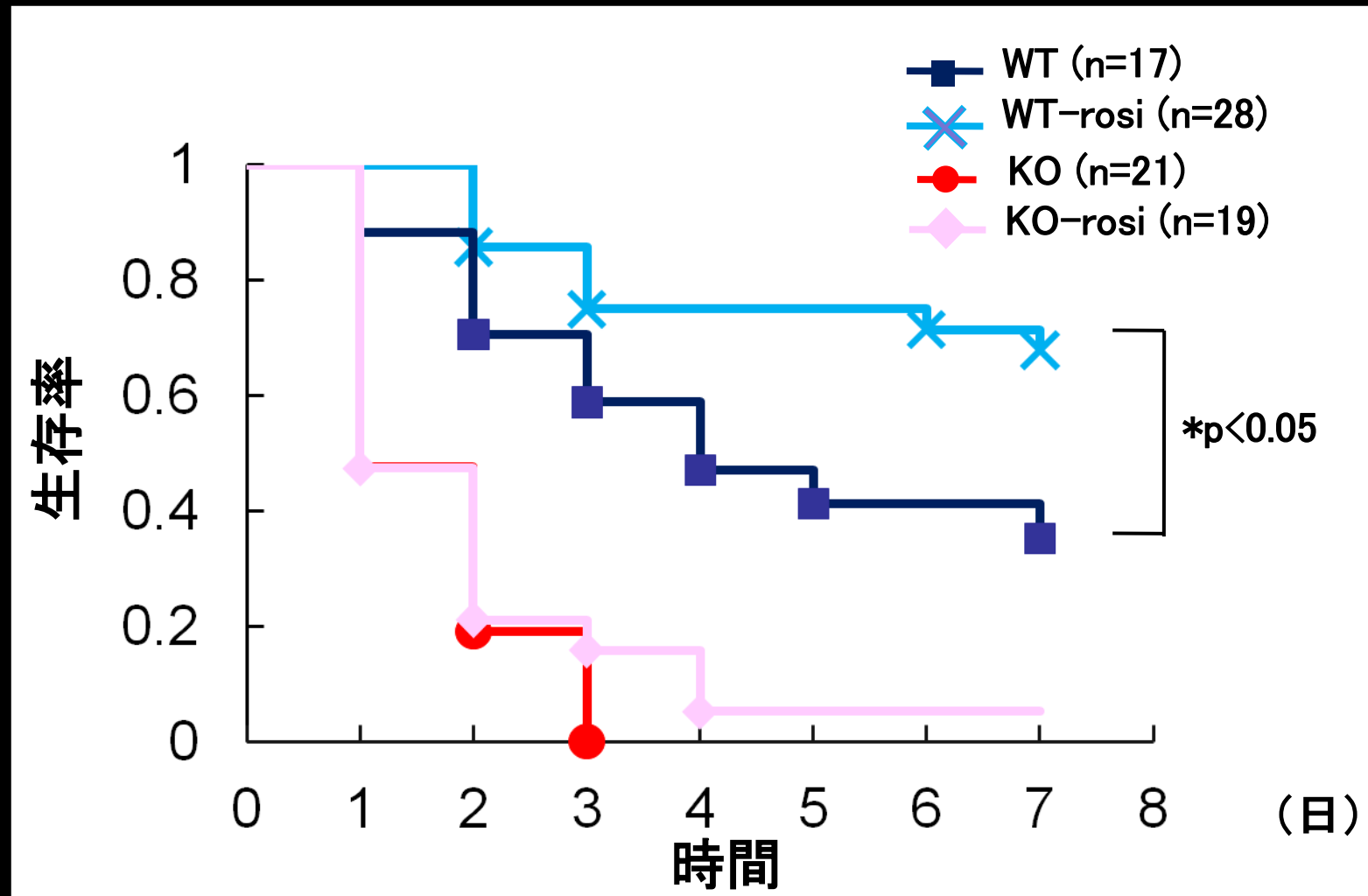
ラット腹膜炎モデルで、  
エンドトキシンは上昇し、  
**アディポネクチンは低下**  
する。

# アディポネクチンKOマウス腹膜炎モデル



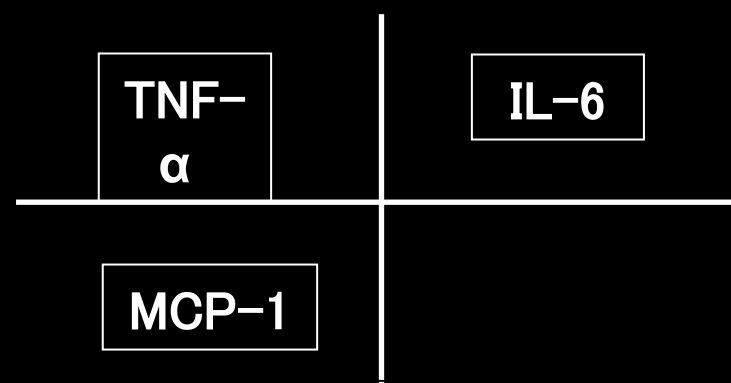
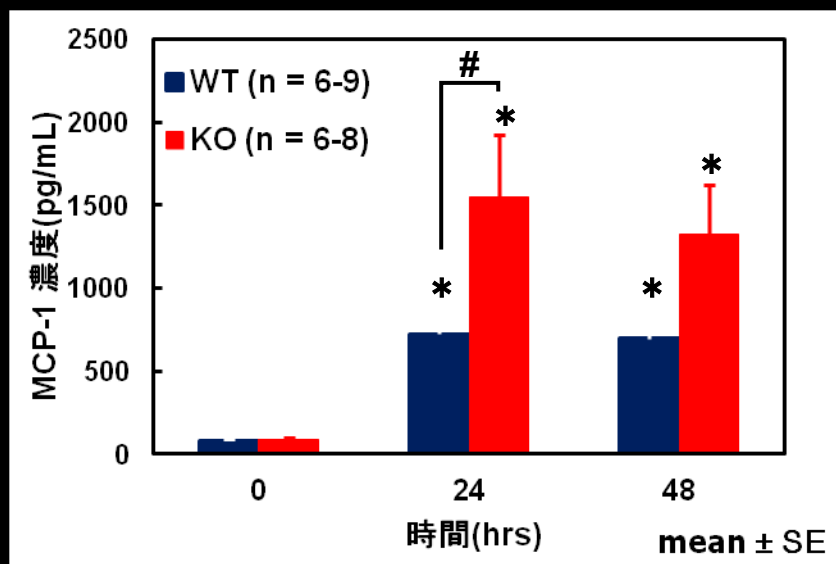
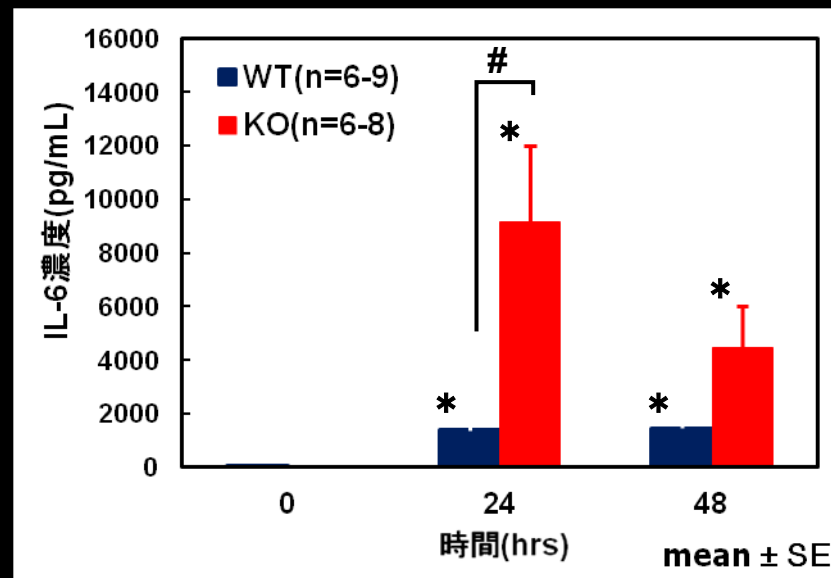
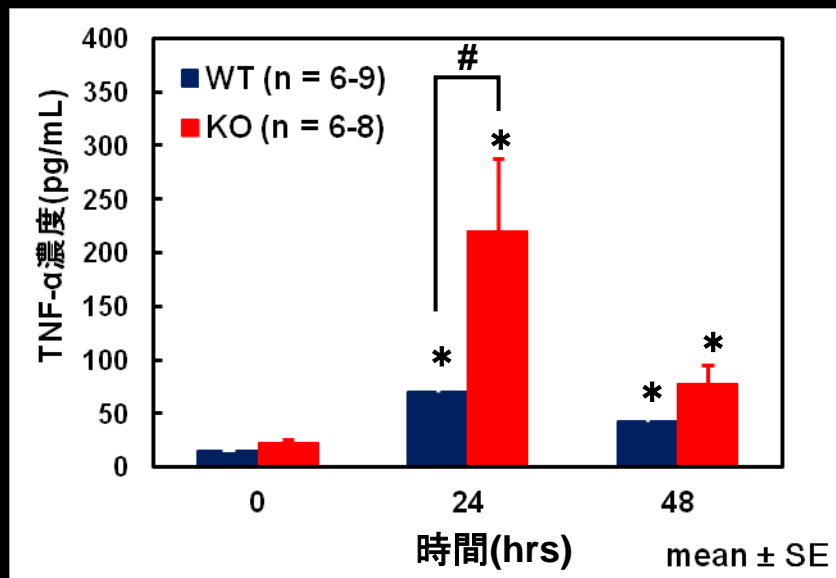
アディポネクチンKOマウス腹膜炎モデルで、  
WTに比べKOマウスでは、生存率が低下する。

# アディポネクチンKOマウス腹膜炎モデル



WTマウスではアディポネクチン分泌促進剤で生存率が改善するが、KOマウスでは、改善しない。

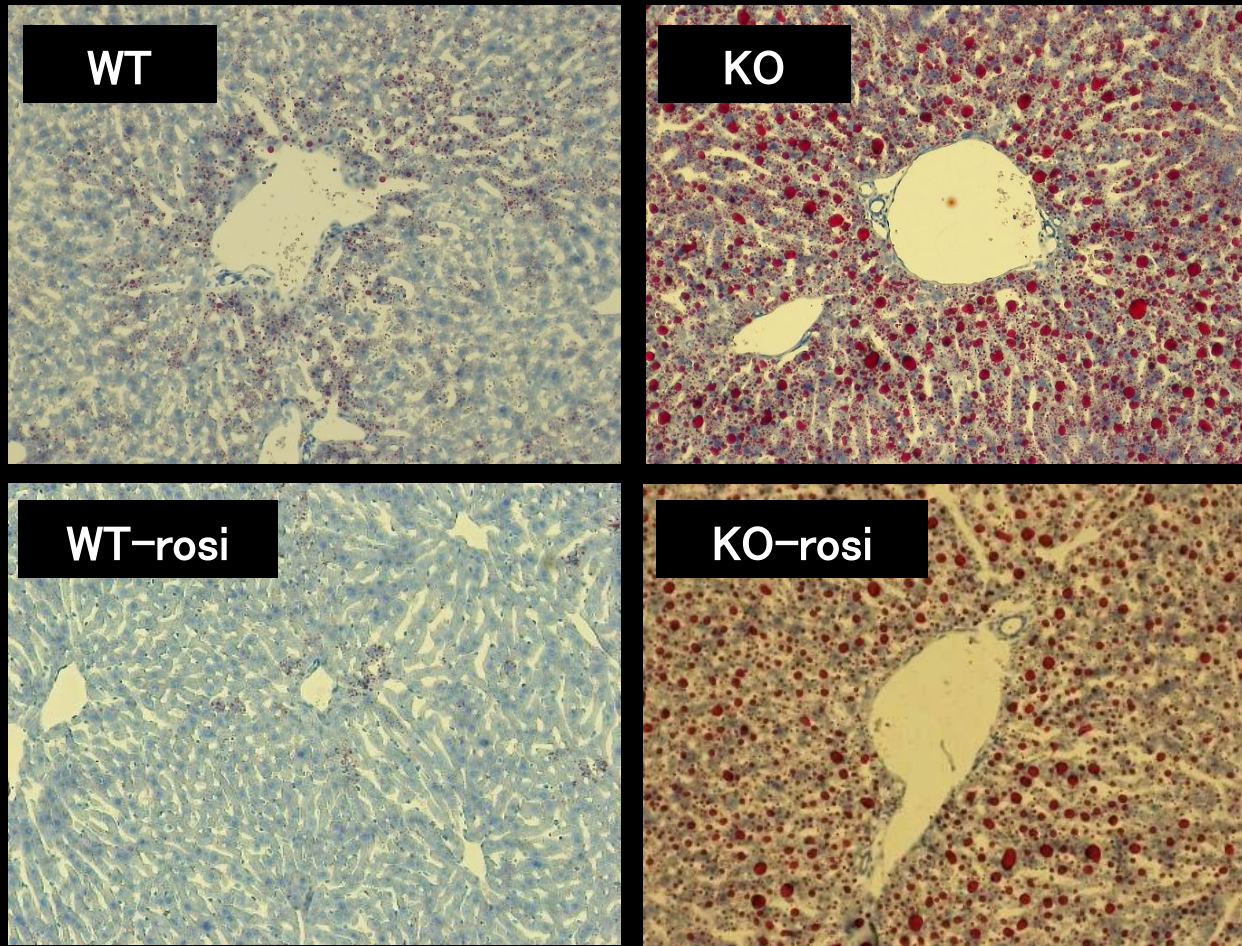
# アディポネクチンKOマウス腹膜炎モデル



\* $p < 0.05$  vs. CLP前 (同じ群内)  
 #  $p < 0.05$  vs. WT

内因性アディポネクチンは、腹膜炎後の高サイトカイン血症を抑制する。

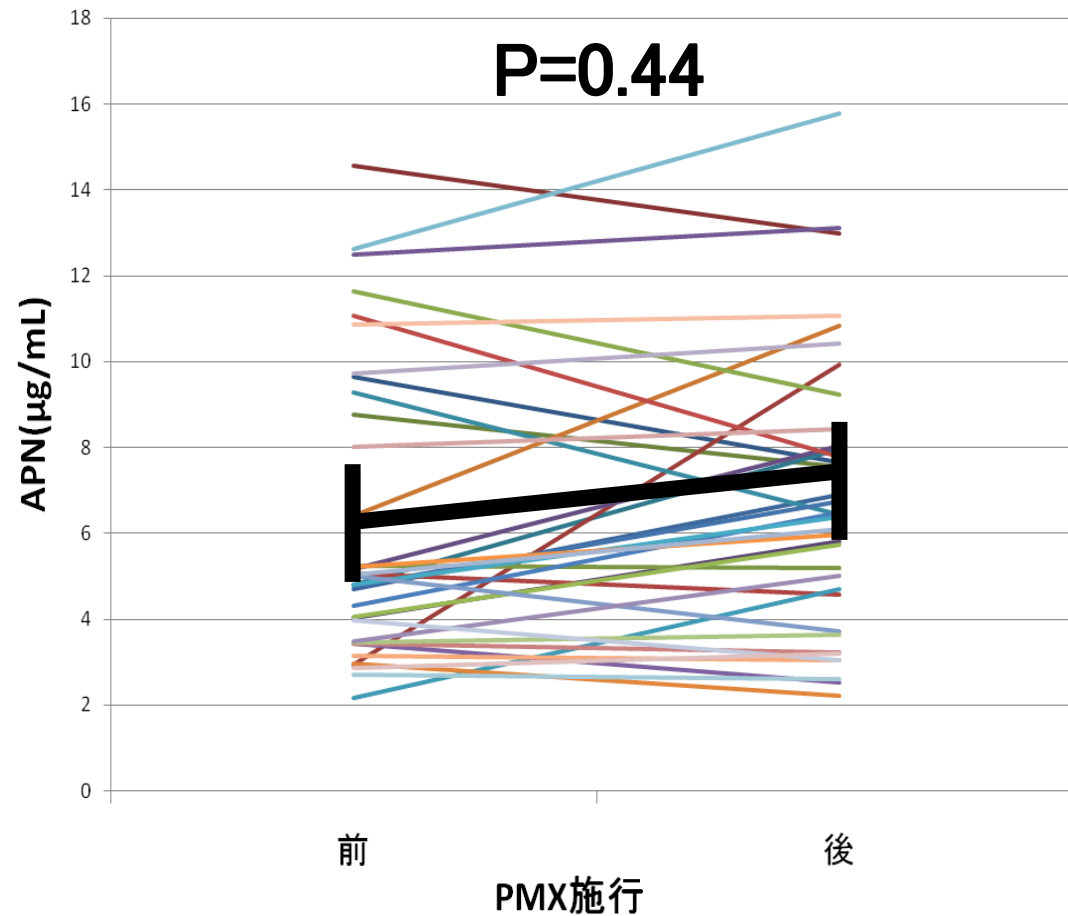
# 腹膜炎モデルの肝組織(オイルレッドO染色)



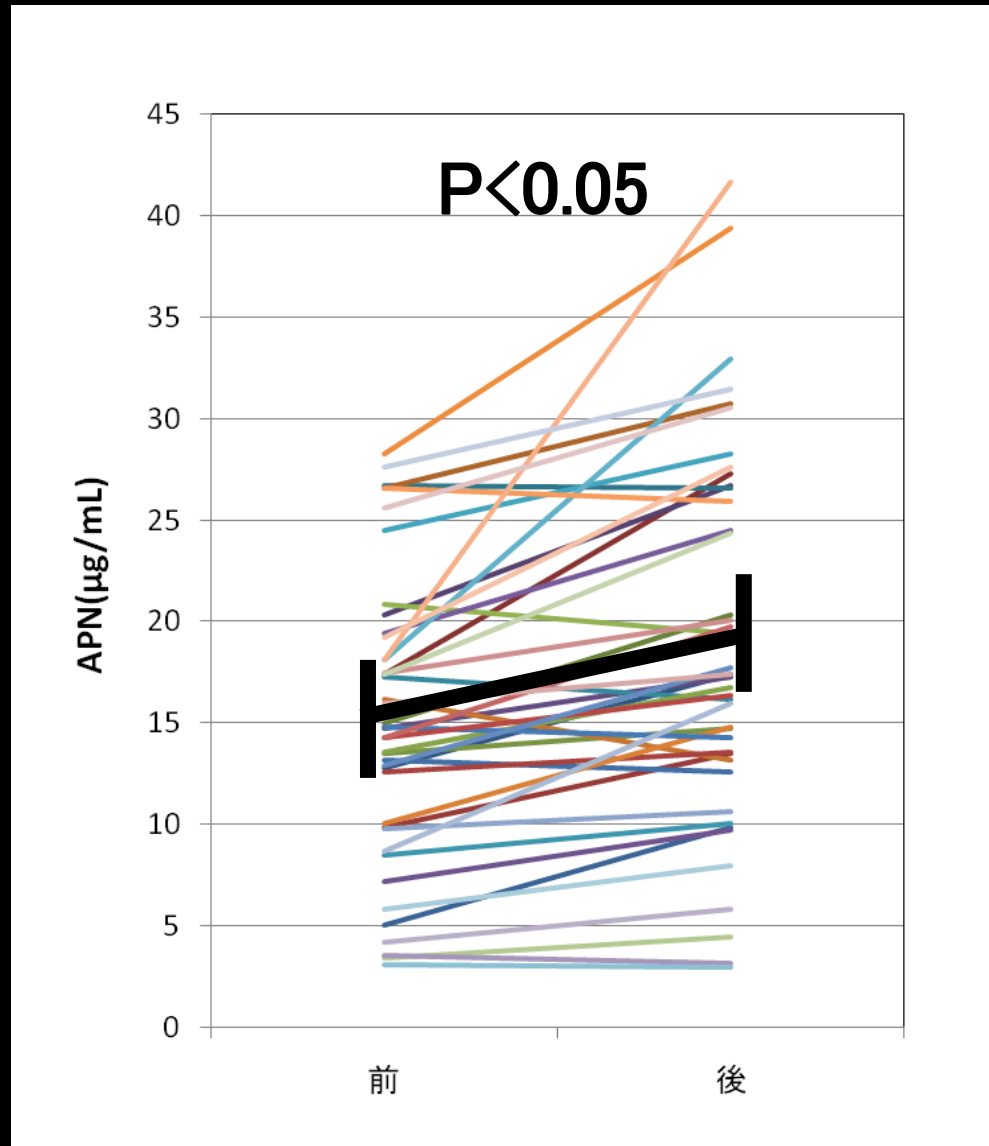
敗血症誘発肝障害(脂肪肝)は、内因性アディポネクチンにより抑制される。アディポネクチン分泌促進剤で改善する。

# ヒト敗血症治療（PMX:エンドトキシン吸着） による血中アディポネクチン値の変化

PMX前後でのAPN値の比較



# ヒト敗血症治療 (PDF: サイトカイン) による 血中アディポネクチン値の変化

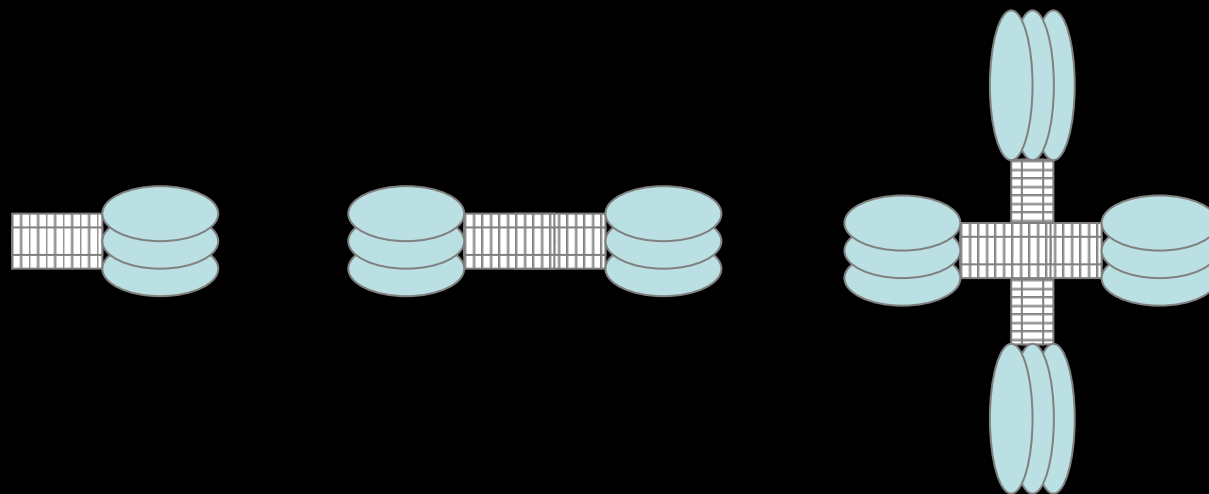


● 247アミノ酸基から構成されており、血中では多量体構造をとる

→ 低分子量(3量体): molecular weight **67kDa以下**

中分子量(6量体): molecular weight **136kDa**

高分子量(12-18量体): molecular weight **300kDa以上**



PDF(膜型血漿分離器を使用)ではAlb(67kDaで低分子量(3量体) APNとほぼ同じサイズ)が篩係数が0.26でほとんど保持されるので、APNもほとんど保持されていると考えられる。

# 新技術の概要

- **アディポネクチンのエンドトキシン  
活性抑制作用**
- **アディポネクチンの敗血症治療  
における有用性**

# 新技術の特徴・従来技術との比較

ポリミキシンB吸着カラムは、敗血症に対して、保険適応(2度だけ)使用が認められているが、**経済的に頻回の使用は困難**で、実臨床で十分な治療とはいえない。

一方、アディポネクチンを用いた治療は、

- ・敗血症に伴う**高サイトカイン血症**をも抑制する可能性がある。
- ・敗血症に伴う高血糖・感染に対して、アディポネクチンの**抗糖尿病作用**が期待できる。
- ・血中アディポネクチンを増量する方法として、合成**アディポネクチン**を直接投与方法と、**アディポネクチン分泌促進剤(PPAR $\gamma$ )**を投与方法がある。
- ・敗血症に伴う**肝障害**に対しても改善効果が期待できる。

## 想定される用途

- ・ アディポネクチンの投与あるいは分泌促進により、**エンドトキシンの中和**を図る。
- ・ アディポネクチンを、**敗血症などの治療**に使用する。
- ・ 疾患としては、**敗血症・多臓器不全・DIC・ARDS・肝硬変・脂肪肝・熱傷・急性重症膵炎・外傷**などが適応。

# 想定される業界

- ・ 対象

- ・ 製薬メーカーもしくは食品メーカーで、**アディポネクチン分泌促進剤を製造販売**していただける企業。
- ・ エンドトキシン吸着材として**アディポネクチンカラム**を製造していただける企業。

- ・ 市場規模（将来性）

- ・ 致死率が高く、治療に難渋する**敗血症治療のブレークスルー**となる可能性がある。
- ・ 今後増加が予想される**メタボリック症候群**に対する治療薬としても有効なアディポネクチンを対象とすることから、  
将来性が見込まれる。

## 実用化に向けた課題

- 敗血症における予後予測因子としてのアディポネクチンの意義について検討を加える。
- 糖尿病患者でアディポネクチン分泌促進剤を内服している患者の敗血症もしくは術後感染予後に関して検討する。

# 企業への期待

- **アディポネクチンやアディポネクチン分泌促進剤を製造販売**を展開する企業にとって新しい市場の開拓が見込める。
- **吸着カラムの製造技術**を持つ企業との共同研究を希望。

# お問い合わせ先

滋賀医科大学 研究協力課  
産学連携コーディネーター 岡崎誠

077-548-2847

077-548-2086

[hqsangaku@belle.shiga-med.ac.jp](mailto:hqsangaku@belle.shiga-med.ac.jp)