

氏名（年齢） 江口 暁子（50歳）

所属・職名 三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学・特任准教授

### 受賞の感想と今後の抱負

この度は、栄えある緑の風記念三重医学研究振興会賞を賜り、大変光栄に存じます。ご指導頂きました先生方、ならびに選考委員の先生方に厚く御礼申し上げます。今回の受賞を励みに日々研究に精進し、基礎研究と臨床研究、そして医学部以外の異分野との共同研究を通して、三重大学の発展や医学分野への貢献ができればと考えております。今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

### 受賞テーマ

消化器病疾患の病態進行に寄与する新規分子機構の解明～バイオマーカーの開発や治療標的の探索を目指して～

### 研究の概要と将来展望

遺伝子導入の開発に約15年間従事し、細胞質や核へ遺伝子を導入できる様々な系を構築し報告してきた(Eguchi et al. J Biol Chem 2001; Eguchi et al. J Control Release 2005)。その過程で、細胞膜融合活性ペプチドと2本鎖RNA結合タンパク質の融合タンパク質を用いた独自の siRNA 導入系の開発に成功し(Eguchi et al. Nature Biotechnology. 2009)、この siRNA 導入系でマウスの脳腫瘍が治療できることを報告した(Michiue and Eguchi et al. Cancer Biology & Therapy. 2009)。2011年からは、遺伝子導入開発で培った知見と技術を活かし、慢性肝疾患マウスにおける治療効果の検討もおこなっている。例えば、抗酸化能を有するポリマーの経口投与や(Eguchi et al. Nanomedicine. 2015)、細胞障害時にアポトーシスを誘導する Bid タンパク質を抑制する siRNA の尾部静脈注入により(Eguchi et al. J Hepatology. 2016)、慢性肝疾患マウスの肝線維化が改善されることを報告した。また近年、幹細胞由来の細胞外小胞 (Extracellular vesicles: EVs) には傷を治すヒーリング活性があることが報告されたことから、人工多能性幹細胞由来の EV を、肝線維化を呈する慢性肝疾患マウスに尾部静脈注射したところ、肝線維化が改善することを報告した(Povero...and Eguchi et al. JCI insight. 2019)。さらに申請者は、慢性肝疾患である非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) やアルコール性肝疾患 (ALD) の病体進行メカニズムの解明や、その過程で発見した因子を用いた新規バイオマーカーの開発や新規治療標的の探索をおこなってきた。特に、タンパク質や microRNA 等の細胞成分を含有し標的細胞の運命を変える新たな液性調節因子である EV の役割に注目した研究をおこなった。その結果、① NAFLD や ALD において、障害肝細胞から放出された EV が、肝星細胞や内皮細胞、肝マクロファージを活性化することで病態進展に寄与することを明らかにし、これらの EV 成分は慢性肝疾患の治療標的となりうる可能性も示した(Eguchi et al. J Mol Med. 2018; Povero and Eguchi et al. Cell Mol Gastroenterol Hepatol.

2015; Povero and Eguchi et al. Science signaling. 2013)。NAFLD 発症のリスクファクターとして肥満が知られていることから、肥大化した脂肪細胞が放出する EV に注目した研究もおこなった。その結果、② 肥大化脂肪細胞由来の EV が、マクロファージを活性化し脂肪組織内の炎症を促進するだけでなく、血液を介して肝臓に運ばれ肝臓内の炎症を誘発する臓器間病態伝播体である可能性を示した(Eguchi et al. PLoS One. 2015)。また、3ヶ月間低カロリー一食を摂取した肥満患者の血中 EV 数は顕著に低下し、インシュリン抵抗性の改善と関連することがわかった(Eguchi et al. J Mol Med. 2016)。体重減少により NAFLD の病態が改善することから、ヒトにおいても肥大化脂肪細胞由来の EV が NAFLD の病態進展に関与していることが示唆された。さらに、これら①や②の研究から同定した EV 成分が、ヒト NAFLD や ALD のバイオマーカーとして有用かについても検討した。その結果、③ヒト NAFLD や ALD で上昇する EV 成分は異なることがわかり、慢性肝疾患の種類についても判別可能なバイオマーカーである可能性を報告した(Eguchi et al. J Mol Med. 2020; Eguchi et al. Hepatology. 2017; Povero and Eguchi et al. PLoS One. 2014, Science signaling. 2013)。さらに、NAFLD や ALD の発症に関連するメタボリックリスクファクターとの関連についても検討をおこない、糖尿病健診受診者において、男性の方が女性よりも EV 数が多く、EV 数は血中中性脂肪値と非常に強い正の相関を示し、また糖代謝（膵 β 細胞機能: HOMA-β）とも相関を示すこと、さらに検出された EV は、肝臓や脂肪組織などから放出されていることを明らかにした(Kobayashi and Eguchi et al. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2018)。現在、上述したすべての知見を元に、未だ発症機序が不明である慢性肝疾患を起因とする合併症の発症メカニズムの解明に取り組んでおり、肝臓由来 EV が合併症を誘発に関与することを見出し、分子メカニズムの全容を明らかにしつつある（2011年11月知的財産権申請、論文準備中）。橋渡し研究として、慢性肝疾患の病態進行に関与する EV 以外の新規分子の解明にも取り組み、肝硬変肝では Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) や(Eguchi et al. Hepatol Commun. 2017)、過酸化脂質や(Tamai... Eguchi et al. Biomed Pharmacother. 2021)、C1q の上昇(Eguchi et al. Hepatol Commun. 2022)が肝炎や肝細胞障害や肝線維化を惹起することで病態進行に寄与することを明らかにした。また、企業との共同研究を通じて新規バイオマーカーの開発にも取り組んでおり、シミックホールディングス株式会社との共同研究で血清 L-type fatty acid binding protein (L-FABP)が慢性肝疾患の病態進行に伴い上昇すること(Eguchi et al. Hepatol Commun. 2019; Eguchi and Iwasa. Pharm Res. 2021)（知的財産権取得）や、シスメックス株式会社との共同研究で血清 fragmented cytokeratin 18 値により肝細胞障害のブルーニングを検出できること(Eguchi et al. Hepatol Commun. 2022; Eguchi et al. Front Oncology. 2022)を報告した。なお、これらのバイオマーカーは臨床現場での使用を目指し、引き続き共同研究をおこなっている。上述した肝臓での研究成果や手法を応用し、膵癌や大腸癌の新規メカニズムの解明も始めている。膵癌では、超音波内視鏡下穿刺吸引法の残余癌組織から EV を回収し、膵癌特異的に上昇する EV 成分の同定に成功した(Inoue and Eguchi et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2022)。現在、膵癌の早期ステージで上昇する EV 成分を用いたバ

バイオマーカーの検討や EV を介した膵癌進行の分子メカニズムの解明を進めている。大腸癌では、Plexin domain containing protein 2 タンパク質が大腸癌浸潤部分で高発現することを明らかにし(Hamada and Eguchi et al. Human Cell. 2021)大腸癌浸潤に関与する分子メカニズムの解明を進めている。近年は臓器間ネットワークに注目した研究も展開しており、腸管透過性の破綻が肝硬変の病態悪化に寄与するという(Eguchi et al. Nutrition. 2021)腸肝連関のメカニズムの一端を明らかにできたことから、腸管透過性に関与する因子を血中で測定し、人肝硬変の病態をモニタリングする試みを始めている(Tamai... Eguchi et al. JGH Open. 2021; Iwasa and Eguchi et al. Front Med. 2022)。さらに、肝硬変患者で変化する胆汁酸成分が、慢性肝疾患の合併症であるサルコペニア（筋力や筋量の低下）に及ぼす影響についても細胞・動物・ヒトを用いて解析をおこない、二次胆汁酸の1つであるリトコール酸が骨格筋細胞の成熟に重要であることを明らかにした(Tamai and Eguchi et al. eLife 2022)。上述したように、様々なアプローチを駆使しながら、消化器病疾患の病態解明やその臨床応用について精力的に研究をすすめている。

### 本研究の将来期待される点

消化器病疾患の病態進展には、サイトカインやホルモン等の液性因子が関与することが古くから知られてきたが、その液性因子を標的とする治療だけでは病態進展を阻止できないことがわかっている。本研究で焦点をあてている EV は、既存の液性因子とは異なり血中を安定に循環し遠隔臓器へと病態を伝播できる特性があることから、本研究の成果によりこれまで詳細が不明であった消化器病疾患の新規病態進展メカニズムの解明が期待される。さらに、新規バイオマーカーの開発や新規治療標的の探索が期待でき、臨床応用に向けた新たな展開も期待される。

### 本研究に関連する代表的な原書学術論文（5報）

1. A. Eguchi, B.R. Meade, Y.C. Chang, C.T. Fredrickson, K. Willert, N. Puri, and S.F. Dowdy. Efficient siRNA delivery into primary cells by a peptide transduction domain-dsRNA binding domain fusion protein. *Nat Biotechnology* 27(6), 567-571 (2009).
2. A. Eguchi, R.G. Lazaro, J. Wang, J. Kim, D. Povero, B. Williams, S.B. Ho, P. Stärkel, B. Schnabl, L. Ohno-Machado, H. Tsukamoto, and A.E. Feldstein. Extracellular vesicles released by hepatocytes from gastric infusion model of ALD contain a miRNA barcode that can be detected in blood. *Hepatology*. 65(2), 475-490, (2017).
3. Y. Tamai, Z. Chen, Y. Wu, J. Okabe, Y. Kobayashi, H. Chiba, Shu-Ping Hui, A. Eguchi\* (corresponding), M. Iwasa\*, M. Ito and Y. Takei. Branched-chain amino acids and L-carnitine attenuate lipotoxic hepatocellular damage in rat cirrhotic liver. *Biomed. Pharmacother.* 135, 111181, (2021). \* Equal Corresponding Author Contribution
4. A. Eguchi (corresponding), M. Iwasa, M. Yamada, Y. Tamai, R. Shigefuku, H. Hasegawa, Y.

Hirokawa, A. Hayashi, K. Okuno, Y. Matsushita, T. Nakatsuka, K. Enooku, K. Sakaguchi, Y. Kobayashi, T. Yamaguchi, M. Watanabe, Y. Takei and H. Nakagawa. A new detection system for serum fragmented cytokeratin 18 as a biomarker reflecting histologic activities of human NASH. *Hepatology* 6(8) 1987-1999, (2022).

5. Y. Tamai\*, A. Eguchi\* (corresponding), R. Shigefuku, H. Kitamura, M. Tempaku, R. Sugimoto, Y. Kobayashi, M. Iwasa, Y. Takei and H. Nakagawa. Association of lithocholic acid with skeletal muscle hypertrophy through TGR5-IGF-1 and skeletal muscle mass in chronic liver disease rats and humans. *eLife*. 11 e80638, (2022) \*Equal First Author Contribution

## 略歴

- 1995年3月 群馬大学工学部 生物化学工学科 卒業  
1997年3月 大阪大学大学院医学系研究科修士課程 修了  
2001年3月 大阪大学大学院医学系研究科博士過程 修了 博士（医学）  
2001-2004年 産業技術産業つくば研究所・遺伝子治療学、  
日本科学技術振興機構 特別研究員  
2005-2007年 University of California San Diego (UCSD)  
Dep. Cellular Molecular Medicine (CMM) 日本学術振興会 特別研究員  
2008-2011年 UCSD Dep. CMM, Assistant project scientist  
2011-2016年 UCSD Dep. Pediatrics, Associate project scientist  
2016-2019年 三重大学大学院医学系研究科・消化器内科学 特任助教  
2018-2022年 JST さきがけ「生体における微粒子の機能と制御」（兼任）  
2019-2021年 三重大学大学院医学系研究科・消化器内科学 特任講師  
2021-現在 三重大学大学院医学系研究科・消化器内科学 特任准教授

## 専門分野

細胞生物学、肝臓内科学、消化器内科学、遺伝子デリバリー

## 医学博士、専門医資格など

博士（医学）