

Apoptosis Inhibitor of Macrophage

東京大学疾患生命工学センター教授

宮崎 徹

(聞き手 池田志孝)

Apoptosis Inhibitor of Macrophage (AIM) についてご教示ください。

1. AIMとは何か。
2. 肥満、脂肪肝との関係。
3. 食事や運動によってAIMを増やすことは可能か。可能であれば具体的な内容とは。
4. 創薬の可能性、市販化について。

<鹿児島県開業医>

池田 まず、AIMとは何でしょうかという質問ですけれども。

宮崎 AIMは、私がまだ日本に戻る前に、スイスのバーゼル免疫学研究所で研究室を持っておりましたときに発見したものです。1999年に発表しましたので、随分前ですね。AIMは、体の中で血液細胞の一種であるマクロファージだけが特異的に産生する分泌蛋白質で、マクロファージでつくられたあと、いったん血中に出ます。私たち自身、通常1ml当たり5~10 μ gぐらいのAIMを血中に持っております。

AIMの機能について、最初にわかりましたものが、マクロファージ自身の

アポトーシスを抑制して、細胞を長生きさせるというものでした。そのため、Apoptosis Inhibitor of Macrophage (AIM) と名前をつけて発表しました。この数年の研究によって、AIMはアポトーシスを抑制するだけでなく、肥満や脂肪肝に伴ういろいろな病気の病態に非常に重要な役割を持っているということがわかってまいりました。

池田 血中に流れているということで、マクロファージ自体にも反応しますし、脂肪細胞にも働くということですね。

宮崎 そうですね。

池田 この分子と、2番目の質問、

肥満、脂肪肝との関係はいかがでしょうかということですが、

宮崎 先ほど申し上げましたように、マクロファージから血中分泌されますと、血流に乗っているいろいろな組織に到達します。脂肪組織では、脂肪細胞の中に入り込んでしまう。逆にいいますと、脂肪細胞がAIMを取り込むのです。これは表面の受容体に結合してシグナルを送るというのではなくて、脂肪細胞の中に入り込み、細胞内で直接作用します。その結果、脂肪細胞の中にたまっている中性脂肪を分解します。その作用によって脂肪細胞のサイズを著しく小さくします。

すなわち、私たちの体の中のAIMはこうした脂肪分解の作用によって、肥満の抑制、肥満に対するブレーキの役割を果たしております。実は全く同じ作用が肝臓においても生じます。つまり、AIMが肝細胞にたまっている脂肪を溶かすことによって脂肪肝も抑制されます。

池田 何か動物モデルでAIMを過剰発現させるとか、そういった系はありますか。

宮崎 AIMを欠損させたマウス、すなわちノックアウトマウスをつくり、それに高カロリー食を食べさせますと著しく体重が増加していきます。脂肪肝も、通常のマウスに比べて増悪します。その状態で精製したAIM蛋白質を注射しますと、体重は減少し、それ以

上太りにくくなります。また、脂肪肝も改善します。

池田 一方、先生のホームページを拝見しますと、マクロファージ自体にも作用して、動脈硬化は進むのではないかという記載もありましたけれども。

宮崎 血管内皮下層に蓄積したマクロファージが過剰にAIMを発現しますと、マクロファージ自身のアポトーシスが抑制され、マクロファージの蓄積が亢進し、動脈硬化巣をさらに肥厚させてしまいます。したがって、血中のAIM濃度が非常に高い状態では、肥満を抑制する反面、動脈硬化を悪化するということになります。ただし、動脈硬化を急速に悪化させてしまうほどの血中AIM濃度が上昇することは、特殊な状況で飼育した動物モデルでは起こり得ますが、これまで1万人以上のAIMを測定したかぎり、ヒトではまずありません。

池田 臓器特異的な量の変化ということと、どういうふうにデリバリーしていくのかという2点に尽きるかと思いますが、3つ目の、そういった薬剤的なことではなくて、食事や運動によってAIMを増やしたり減らしたりすることは可能であるかという質問ですけれども。

宮崎 AIMの血中濃度を決める要因の一つは、遺伝的な背景であると考えられます。生まれつきAIMの高い方、低い方というのは確かにいらっしゃる

ます。今、数万人の方々を対象にAIM血中濃度のコホートスタディを進めておりますが、人間ドックを受診された方々のAIM値にも相当バリエーションが認められます。遺伝的な背景以外にも、おそらく食習慣の影響も大きいと考えられます。しかし、現段階では、どのような食事がAIMを上げたり下げたりするのか、詳細についてはまだ不明です。

運動がAIMの血中濃度に影響するかにつきましては、研究が今のところまだはっきりしたデータは出ておりません。

池田 食生活というお話がありましたけれども、例えばAIMを増やすもの、減らすものというのはわかっているのでしょうか。

宮崎 脂質成分が高いものや脂肪酸を多く含んでいるものを摂取することにより、肥満が進行しますと、AIM値は上昇します。またおもしろいところで、納豆が血中AIM値を適正に保つのによさそうだという予備データは出ています。

池田 このAIMというのはマクロファージ自体の、例えば脂肪を取り込んだり、異物を飲み込んだりとか、そういった機能がある程度コントロールしているものと考えてよろしいでしょうか。

宮崎 脂肪蓄積に関しましては、マクロファージよりも脂肪細胞や肝細胞

で強く作用します。AIMが高い方は脂肪組織や肝臓で脂肪をためにくく、AIMが低い方は脂肪をためやすい傾向が明らかです。一方、マクロファージに対しては、脂肪蓄積よりも抗アポトーシス作用が顕著です。そのため二次的に、マクロファージによる異物除去の効果を高めることはあります。

池田 そういう意味では、AIMのコントロールも大切だと思うのですが、例えばほかの細胞、あるいは血中の物質、そういったものでマクロファージがAIMを産生する能力をコントロールするものはわかっているのでしょうか。

宮崎 マクロファージにおけるAIMの産生は、酸化されたコレステロール（酸化LDL）による誘導が最も強いことが知られています。血中AIM値は、マクロファージによる産生量だけで決定されているのではないことが最近明らかになりました。マクロファージから分泌されたあと、AIMは血液の中でIgMと結合しています。IgMは五量体を形成していますが、それにAIMが結合することによって、血中で非常に安定化します。そのため、マクロファージでのみしか産生されないにもかかわらず、AIMは高い血中濃度を維持できているわけです。したがって、血中のAIM値は、マクロファージでの産生量と血中での安定化の2つのメカニズムによって制御されていることにな

ります。

池田 そして局所に行き、例えば肝臓の中とか脂肪細胞のところでIgMから離れる。

宮崎 離れて取り込まれます。

池田 どういう取り込み方をされるのでしょうか。

宮崎 スカベンジャーレセプターによるエンドサイトーシスによって取り込まれることがわかっております。脂肪細胞では特にCD36というスカベンジャーレセプターが、AIMの取り込みに関与しています。おそらく肝細胞やマクロファージでもCD36は主なレセプターとして働いていると考えられます。エンドサイトーシスによってエンドゾームの中に取り込まれ、そこから細胞質に移行して、脂肪分解（脂肪細胞、肝細胞）やアポトーシス抑制（マクロファージ）に作用しています。

池田 通常のレセプターが細胞表面にあってというシグナルではないのですね。

宮崎 はい。シグナルはいっさい送りません。

池田 非常に珍しい感じがします。

宮崎 そうですね。分泌蛋白としては非常に珍しいものだと思います。

池田 最後に創薬の可能性、市販化についてという質問ですけれども、可能性はいかがでしょうか。

宮崎 まず血中濃度を測る診断キットですが、AIMは血中では、IgMと結

合しているため、抗体で検出しにくいという性質があります。そのため、IgMと結合しているかたちのAIMを認識できる抗体が必要となり、私たちはたくさんの抗体をつくり、血液の中のAIMを正確に認識する抗体を選別して、それらを用いたエライザキットを使用しました。そのキットは、トランスジェニック社から販売しております。これは正確に血中AIM値を測ることができます。

AIM値を測定することによって、現在どのような病気があるかということではなく、今後どのような病気になるリスクが高いかを予測することができますと考えられます。

AIMの作用は、抗肥満効果もですが、脂肪肝やそれに伴う肝疾患、すなわちNASH、肝がんに対する効果も明らかになってきております。ほかにも、例えば腎臓病や神経疾患などの制御にもAIMが作用する可能性があると思われ、予想されます。こうしたいわゆる現代病といわれる疾患群をターゲットとした、AIMの蛋白質創薬の開発を強力に進めるつもりです。

池田 そういう意味では、イメージとしては、メタボリック症候群、いわゆる生活習慣病も全部含めた疾患がターゲットになるということですね。

宮崎 そうですね。

池田 将来的には、AIMが多い、少ないという方をスクリーニングして、

どんな状態にあるのか、AIMのアナログのようなものをつくってコントロールしていくという方向ですね。

宮崎 そのように考えております。

池田 将来が非常に楽しみです。

あとは、こういったものが日本の創薬として世界に打って出るようになると、国際社会にも本当に役に立つかと思いました。どうもありがとうございました。