

「脂肪細胞中にたまった脂肪滴を溶かし、肥満を抑制するタンパク質 AIM の
発見—画期的な痩せ薬開発の可能性—」

1. 発表者：

宮崎徹（東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター 教授）

2. 発表概要：

発表者自身が以前、細胞死を抑制するタンパク質として発見した AIM（注1）が、脂肪細胞に直接作用して細胞中の脂肪滴を融解し、また幼若な脂肪前駆細胞の成熟を著明に妨げることにより、肥満を抑制することを明らかにした。作用の分子メカニズムも解明しており、創薬の優れたターゲットであると考えられる。

3. 発表内容：

発表者は、発表者自身が発見したタンパク質 AIM (Apoptosis Inhibitor of Macrophage；文献1)が、画期的な” 痩せ薬 “となり得ることを明らかにした。

発表者らは以前、AIM が動脈硬化巣において泡沫化したマクロファージで発現され、病態発症に重要な役割を果たしていることを明らかにしていた(文献2)。

今回の研究で、AIM は肥満に伴い血中の濃度が著しく上昇し、CD36（注2）という脂肪細胞表面に存在する分子を介して脂肪細胞中に取り込まれ、成熟した脂肪細胞にとって機能上重要な脂肪酸合成酵素(Fatty Acid Synthase；FAS）（注3）の機能を抑制することが分かった(文献3)。その結果、脂肪細胞に貯まっていた脂肪滴の融解(lipolysis)が生じ、脂肪細胞の大きさが著しく縮小する。また AIM の FAS に対する効果は、脂肪前駆細胞が、脂肪滴を貯めこんだ脂肪細胞に成熟することを強力に抑制する。これらの AIM の作用は、からだ全体の肥満の進行を妨げる。おそらく肥満が進行すると、からだは AIM を沢山作り、脂肪滴を溶かすことによって、これ以上太るな、という反作用を起動するようになるのであろう。

実際、AIM を作れなくしたマウスでは、正常のマウスより脂肪細胞が大きく脂肪を蓄積するため、より肥満する。しかし、外から AIM タンパクを注射すると、肥満が抑制される。重要なことに、AIM が脂肪細胞特異的に作用するため、多くの抗肥満薬にみられる神経系への副作用（拒食症発症など）は認められない。すなわち、摂食量やからだの代謝状態などを変えることなく、” 痩せ “を誘導する(文献3)。

以上のことから、AIM は抗肥満薬として創薬の優れたターゲットになると考えられる。

文献：

- 1) Miyazaki, T. et al. J. Exp. Med. 189:413-422 (1999);
- 2) Arai, S. et al. Cell Metab. 1: 201-213 (2005);
- 3) Kurokawa, J. et al. Cell Metab. (2010、印刷中)。

4. 発表雑誌：

Cell Metabolism 6月9日発行号

5. 公表日時：

日本時間 6月9日午前1時以降

6. 問い合わせ先：

東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター
分子病態医科学部門
教授 宮崎 徹

7. 用語解説：

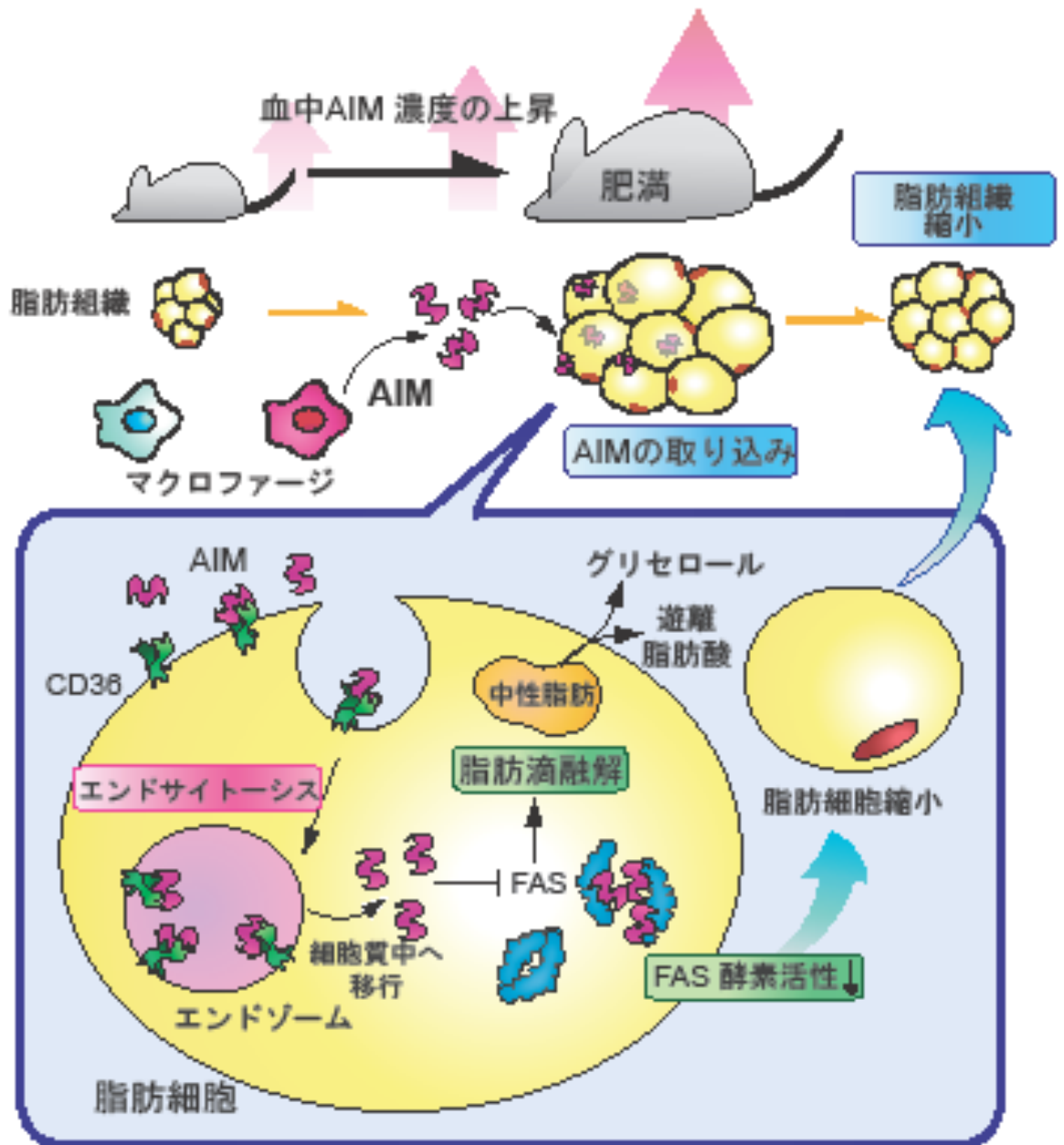
(注1) AIM (Apoptosis Inhibitor of Macrophage)：当初マクロファージから分泌され、細胞のアポトーシス(細胞死)を抑制する分子として発表者が発見したもの。その後の研究で、アポトーシス抑制以外にも作用する細胞の種類などの違いにより様々な作用があることが明らかになった。

(注2) CD36：脂肪細胞やマクロファージ、肝細胞など多くの細胞の表面に存在する膜タンパク質。脂肪酸を始め、様々な分子の細胞内への取り込み(エンドサイトーシス)に寄与することが知られている。今回の研究でAIMもCD36分子によって脂肪細胞に取り込まれることが明らかになった。

(注3) FAS (Fatty Acid Synthase)：細胞中でグルコースから誘導されたマロニル CoA を材料として脂肪酸を合成するために必須の酵素。この機能を抑制すると、脂肪滴が融解する(FASを抑制する合成化合物を脂肪細胞に加えても、AIMと同様の脂肪滴融解が見られる)。

8. 添付資料：

(1) 今回発見した AIM の作用についてまとめた図。



(2) 論文が発表される Cell Metabolism 誌の表紙 (の mock)。今回の我々の発見をイメージしたイラストが使われる。イラストは発表者 (宮崎) と当研究室・講師、新井郷子によって作製したものである。

