

## 肥満から糖尿病や動脈硬化への橋渡しメカニズムを解明

- 脂肪融解タンパク質 AIM の阻害による、肥満から生活習慣病への進行を阻止する画期的な薬剤開発の可能性 -

### 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  
分子病態医科学部門・教授）

### 2. 発表概要：

発表者は昨年、血中に存在する AIM（注 1）というタンパク質が、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。今回、肥満が亢進してしまっただけでは、AIM を抑制することにより、太っていても糖尿病や動脈硬化に進行しないことを発見し、AIM 阻害剤による生活習慣病の根本的な予防・治療法開発の可能性が示唆された。

### 3. 発表内容：

発表者は今回、発表者自身が発見したタンパク質 AIM (Apoptosis Inhibitor of Macrophage)（文献 1）の機能を抑制すると、肥満が亢進してもその先の糖尿病や動脈硬化に進行しないことを明らかにし、生活習慣病の根本的な治療法開発への扉を開いた。肥満が進行すると、ある時期から脂肪組織に多数のマクロファージ細胞が浸潤し、それらが脂肪組織ひいては全身性に持続的な炎症（慢性炎症）を起こすことにより、インスリンの作用が障害（インスリン抵抗性）されることが、糖尿病や動脈硬化といった生活習慣病の引き金になることが分かっていた。しかし、肥満するとなぜ、脂肪組織にマクロファージが浸潤するかは明らかでなく、逆にこの謎が解明されれば、肥満から生活習慣病への進行を阻止する根本的な治療法が出来るのではないかと期待されていた。

発表者らは昨年、肥満に伴い AIM の血中濃度が上昇し、脂肪組織に蓄積した中性脂肪を分解することによって、からだ全体の肥満の進行を妨げることを明らかにしていた（文献 2）。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と推察される。

今回の研究では、こうした AIM の抗肥満作用を上回る食生活の乱れなどにより肥満が進行してしまい、血中に AIM が多量に存在する状態では、AIM による中

性脂肪の分解により脂肪細胞から多量の脂肪酸が放出され、それが脂肪細胞表面にある Toll 様受容体 (注 2) の一つを刺激することによって、脂肪細胞自身が、マクロファージを呼び寄せるケモカイン (注 3) というタンパク質を産生していることが明らかになった。すなわち、マクロファージを脂肪組織に呼び寄せ炎症を惹起し生活習慣病の引き金を引くのは、肥満して大量に蓄積した中性脂肪を、大量の AIM が分解することなのである。

実際、AIM を作れなくしたマウスに高カロリー食を与え、過度に肥満させても、脂肪組織にマクロファージはほとんど浸潤しない。そのため、慢性炎症も起こらず、結果的に糖尿病も発症しない (文献 3)。動脈硬化についても、AIM を作れなくしたマウスでは、発症や増悪が著しく抑制されることを、発表者らはすでに報告している (文献 4)。したがって、血中の AIM 濃度が低いメタボリックシンドロームの初期には、AIM 自身により肥満を抑制し得るし、肥満が進行して血中 AIM 濃度も高くなってしまい、糖尿病や動脈硬化の危険性が高くなっている状況では、AIM 阻害剤を用い、肥満からこれらの病気への橋渡しを阻止できると考えられる。

以上の事から、血中 AIM の測定診断・AIM 自身・AIM 阻害剤の組み合わせによって、メタボリックシンドローム/生活習慣病の病気のステージに応じた根本的な治療法の開発が期待される。

文献：

- 1) Miyazaki, T. et al. J. Exp. Med. 189:413-422 (1999)
- 2) Kurokawa, J. et al. Cell Metab. 11: 479-492 (2010)
- 3) Kurokawa, J. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2011、印刷中)
- 4) Arai, S. et al. Cell Metab. 1: 201-213 (2005).

#### 4. 発表雑誌：

米国科学アカデミー紀要 (Proceedings of the National Academy of Sciences: PNAS) 電子版 7月4日発行号

論文タイトル: Apoptosis Inhibitor of Macrophage (AIM) is required for obesity-associated recruitment of inflammatory macrophages into adipose tissue

著者: Jun Kurokawa, Hiromichi Nagano, Osamu Ohara, Naoto Kubota, Takashi Kadowaki, Satoko Arai & Toru Miyazaki

## 5. 注意事項公表日時 :

公表日時 : PNAS News Office 指定

~~米国東部時間 2011年7月4日午後3時以降~~

→ 日本時間 2011年7月5日午前4時以降

## 6. 問い合わせ先 :

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 分子病態医科学部門  
教授 宮崎徹 (教授秘書室)

(TEL) 03-5841-1436/1435 (FAX) 03-5841-1438

(E-mail) miya@m.u-tokyo.ac.jp

## 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) Toll様受容体 (Toll-like receptor: TLR) :

リンパ球を中心とした獲得免疫に対し、いわゆる自然免疫において中心的な役割を果たす、免疫細胞や脂肪細胞の細胞膜上に存在する分子である。刺激されると、サイトカインやケモカインの遺伝子発現を促し、炎症の惹起に寄与する。現在9種類のToll様受容体が見つかっており、脂肪酸は主にTLR4を刺激することが分かっており、脂肪細胞はTLR4を発現している。

(注3) ケモカイン :

血液細胞や脂肪細胞を始め様々な細胞によって産生される液性タンパク質。マクロファージやリンパ球など、ケモカインの受容体を有する細胞を組織に呼び寄せる働きを持つ。多数のケモカインが見つかっており、今回の報告にある、脂肪細胞によって産生されるケモカインは、主にマクロファージを呼び寄せる働きを持つものである。

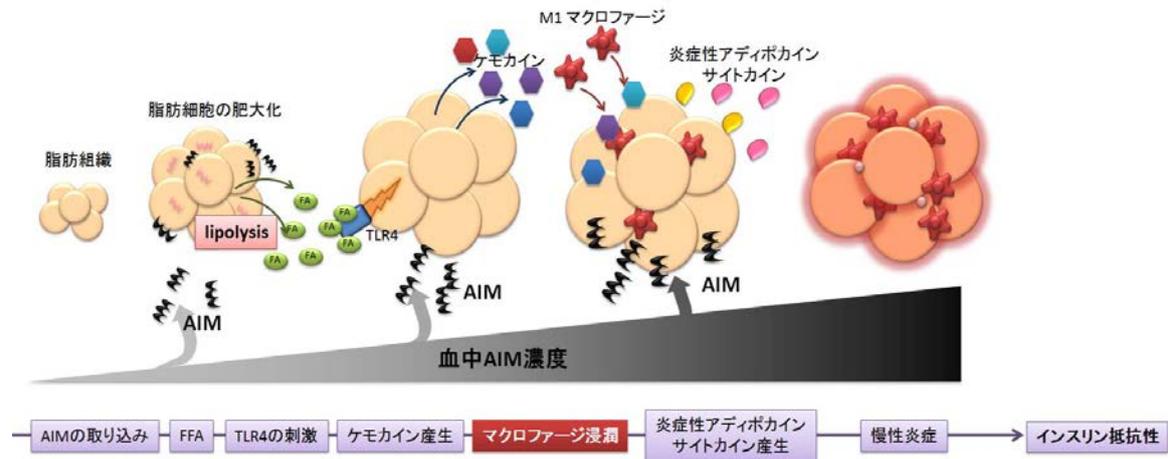
## 8. 添付資料 :

<http://tmlab.m.u-tokyo.ac.jp/>

→上記HPより『論文掲載(J u l, 2010) 予定』をクリック、パスワード『pnas』を入力頂くとご覧いただけます。

今回発見した AIM の作用についてまとめた図：

**【脂肪組織の肥満進行から慢性炎症が起こるプロセスと AIM の関与】**



図の説明：肥満が進行すると共に、血中の AIM 濃度が上昇すると脂肪細胞に取り込まれる。AIM は lipolysis を誘導し、遊離脂肪酸 (FFA) が放出されることにより、TLR4 が刺激されてケモカインが産生される。それによってマクロファージの浸潤が誘導されることが、肥満脂肪組織の慢性炎症の引き金になり、やがてはインスリン抵抗性惹起へと導かれる。FFA: free fatty acid, 遊離脂肪酸