

肥満から起こる様々な自己免疫病の決定的な原因の発見 —AIMによる様々な現代病に対する治療の可能性—

1. 発表者：

宮崎 徹（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）

新井 郷子（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 講師）

2. 発表のポイント：

◆どのような成果を出したのか

肥満によって起こる糖尿病や動脈硬化に深く関わるタンパク質 AIM（注1）が、自己免疫疾患の発症に対しても決定的な役割を持つことを明らかにした。

◆新規性

肥満に伴う自己免疫疾患発症のメカニズムを明らかにすると共に、糖尿病、動脈硬化といった他の肥満に伴う病気（生活習慣病）と同じく AIM がそのキーファクターになっていることを明らかにした。

◆社会的意義／将来の展望

糖尿病や動脈硬化と同じく、肥満に伴う自己免疫疾患に対してもまた、AIM による早期診断や治療の可能性が期待できることを提示した。

3. 発表概要：

現代社会において、糖尿病、動脈硬化などの生活習慣病が肥満に伴い発症するが、同様に、肥満は種々の自己免疫疾患の引き金になることも知られている。しかし、なぜ肥満が多彩な自己免疫疾患を導くのか、そのメカニズムは明らかでなかった。

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の新井郷子講師と宮崎徹教授のグループは、そうした肥満に伴う自己免疫疾患の発症機序を明らかにし、その中心的役割を果たすのが、発表者自身が発見した、脂肪を融解する血液中のタンパク質 AIM (Apoptosis Inhibitor of Macrophage)であることを見出した。これまで発表者らは、血液中の AIM の量をコントロールすることによって、肥満の進行のみならず、糖尿病や動脈硬化を抑制できる可能性を示してきた。

本研究によって、AIM の制御により、肥満に伴う自己免疫疾患も抑制し得ることが明らかになった。したがって、AIM は、糖尿病、動脈硬化、自己免疫疾患など、肥満に伴う幅広い疾患の統一的な治療のターゲットになると考えられる。

4. 発表内容：

現代の急速な生活習慣の変化に伴い、肥満、糖尿病、動脈硬化といったメタボリックシンドローム（生活習慣病）の症状を呈する患者が急増していることが大きな社会問題となっている。肥満は、糖尿病や動脈硬化以外にも多彩な病気の直接的な引き金となるが、体の色々な細胞を攻撃する抗体（自己抗体）ができて最終的に色々な臓器に炎症が生じて機能が損なわれてしまう、いわゆる自己免疫疾患もまた、そうした肥満に伴う疾患群の一つであることが以前から知られていた。例えば、肥満に伴い、甲状腺機能低下やインスリン分泌不全、あるいは不妊

症などが起こることが報告されている。しかし、なぜ肥満が多彩な自己免疫疾患を導くのか、そのメカニズムは明らかでなかった。

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の新井郷子講師と宮崎徹教授のグループは、これまでに、発表者自身が発見したタンパク質 AIM が脂肪を融解することにより肥満の進行を抑制することや、肥満が過度に進み糖尿病や動脈硬化のリスクが高まった段階では、逆に血液中の AIM を減らすことによって、太っていてもこうした病気の進展を著しく抑え得ることを明らかにしてきた。今回の研究により、AIM は肥満に伴う自己免疫疾患の発症に対しても決定的な役割を演じていることが分かった。

肥満が進行すると、血液中で増える脂肪酸によって免疫細胞が活性化され、免疫グロブリンの一つである IgM (注2) が血液中で増加する。IgM が過剰に増えると、それが脾臓で自己抗体を作る悪玉の免疫細胞を生み出す働きをしてしまう。興味深いことに AIM は血液中でこの IgM に結合しており、脾臓で IgM が長期間働けるように強力に支援していることが明らかになった。したがって、肥満が進行し血液中の IgM が増加しても、AIM の量が低いと、脾臓で IgM がうまく働けず、悪玉の免疫細胞も増えない。発表者らは AIM を作れなくしたマウスを使って、これを証明した。

すなわち、糖尿病や動脈硬化と同じく、過度に肥満しても血液中の AIM の量を抑えておけば、自己免疫疾患もまた抑制できる可能性が高い。したがって、AIM は、糖尿病、動脈硬化、自己免疫疾患など、肥満に伴う幅広い疾患の統一的な治療のターゲットになると考えられる。

5. 発表雑誌：

雑誌名：Cell Reports (4月4日オンライン版)

論文タイトル：Obesity-associated autoantibody production requires AIM to retain IgM immune complex on follicular dendritic cells

著者：Satoko Arai (first author, corresponding author) , Toru Miyazaki (last author, corresponding author), et al.

DOI 番号：10.1016/j.celrep.2013.03.006

URL：http://cellreports.cell.com

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

TEL：03-5841-1436/1435、FAX：03-5841-1438

E-mail：miya@m.u-tokyo.ac.jp または tm@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血液中に存在し、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。特に最近、脂肪を分解する抗肥満作用を始め、生活習慣病である糖尿病や動脈硬化の発症にも重要に関わっていることが分かりメタボリックシンドロームの鍵となるタンパク質の一つであると注目されている。

(注2) IgM (Immunoglobulin M)：

IgG や IgE などと同じく抗体の一種であるが、もっとも幼若な抗体である。IgM は抗原に対する特異性が低く、細菌など外来抗原に加えて自己抗原にも結合できるため、血液中の IgM が過度に増加すると、脾臓で自己抗体の産生細胞を活性化させてしまい、自己免疫疾患の原因となる。

8. 添付資料： これまで発表した AIM に関する主要な論文

- AIM 発見の論文：Miyazaki, T. et al. *J. Exp. Med.* 189:413-422 (1999).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10229074>
- AIM の動脈硬化抑制効果に関する論文：Arai, S. et al. *Cell Metab.* 1: 201-213 (2005).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16054063>
- AIM の脂肪分解・抗肥満効果発見に関する論文：Kurokawa J. et al. *Cell Metab.* 11: 479-492 (2010). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20519120>
- AIM の 2 型糖尿病発症への関連に関する論文：Kurokawa, J. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 108: 12072-12077 (2011). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21730133>
- Torai Reseach 掲載記事：肥満になっても、いいの？生活習慣病のメカニズムが初めて明らかに <http://www.u-tokyo.ac.jp/ja/todai-research/editors-choice/obesity-in-their-sights/>