

クライオ電子顕微鏡による AIM・IgM 五量体複合体の立体構造と 両分子の結合様式の解明

1. 発表のポイント

- 様々な疾患に対して抑制効果を持つ血中タンパク質 AIM と IgM 五量体との複合体の立体構造をクライオ電子顕微鏡・単粒子解析により明らかにした
- AIM と IgM の結合様式について、近原子分解能での解析に成功した
- 本研究は、IgM から AIM を解離させ活性化することによる、さまざまな疾患に対する新規かつ効率的な予防・治療法の開発に貢献することが期待される

2. 発表概要

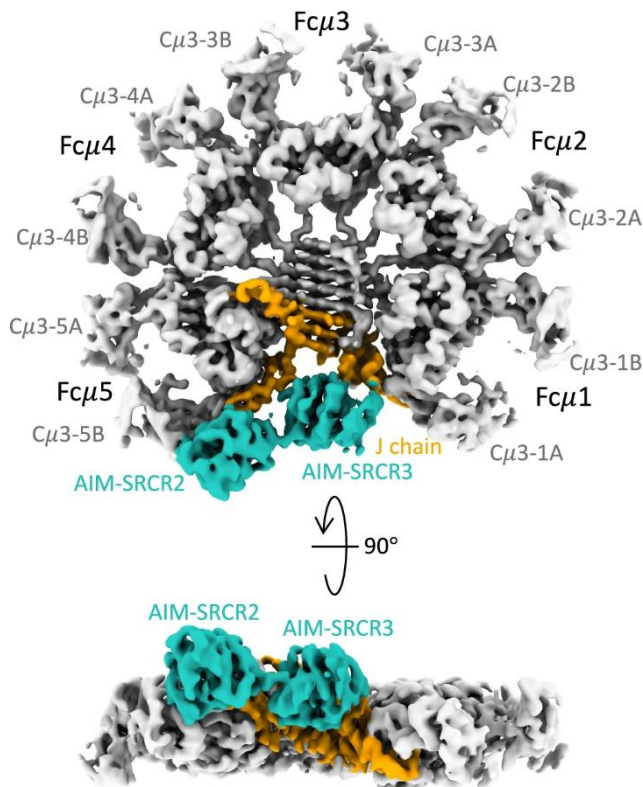
IgM 抗体^[1]は、血中で5つの抗体単体が五量体を形成して存在する、ユニークな抗体である。IgM 五量体は、多彩な免疫学的な働きを有する一方で、さまざまな疾患を制御する血中タンパク質 AIM (Apoptosis Inhibitor of Macrophage)^[2] (文献 1) の血中におけるキャリアーとして機能していることが知られている (文献 2)。AIM は、AIM 医学研究所・所長 宮崎徹が発見した、腎疾患を始めとする多くの疾患において、その組織修復能を介して病態改善を促進する血中タンパク質であるが、健康時には IgM 五量体に結合し不活性化しており、疾患が発症すると AIM は解離し活性化して、疾患の治癒を促進する (文献 3, 4)。

我々は、2018年にAMED 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS) の支援の下、東京大学大学院医学系研究科・吉川雅英教授との共同研究により、負染色^[3]した AIM と結合・非結合状態の IgM 五量体分子の 2D 構造の電子顕微鏡・単粒子解析に成功しており (文献 5)、その際に、IgM 五量体は正五角形ではなく、六量体の1つが欠けた構造をしており、その欠けた部分に AIM が結合していることを明らかにしていた。

本研究では、英国フランス・クリック研究所の Peter Rosenthal 教授グループとの共同研究により、クライオ電子顕微鏡^[4]を用いた単粒子解析法^[5]により、ヒト AIM と IgM 五量体との複合体の 3D 構造の観察と、両者の結合様式の近原子分解能レベルでの解明に成功した (図)。

本研究成果により、AIM と IgM の結合様式の理解が著しく深まり、AIM を IgM 五量体から解離させ活性化することにより、腎疾患を始めとするさまざまな疾患を対象とした新規創薬開発に大きく貢献することが期待される。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の革新的先端研究開発支援事業インキュベートタイプ (LEAP) における研究課題「メチニコフ創薬：AIM による食細胞機構の医療応用実現化」(研究代表者 宮崎徹)の一環で行われた。本研究成果は、2024年10月30日 (グリニッジ標準時) に「Nature Communications」オンライン版で公開された。



図：IgM（Fc部分）とAIMの複合体のクライオ電子顕微鏡マップ

（上）正面図 （下）側面図

IgMは灰色、J鎖はオレンジ色、AIMはシアンで着色されている。なお、AIMは3つの球状のSRCRドメインを有するが、1つ目（SRCR1）は可動性が高いため分解能が低く、図では示されていない。

3. 文献

1. Miyazaki T, et al. Increased susceptibility of thymocytes to apoptosis in mice lacking AIM, a novel murine macrophage-derived soluble factor belonging to the scavenger receptor cysteine-rich domain superfamily. **J Exp Med.** 1999, 189, 413-422.
2. Arai S, et al. Obesity-associated autoantibody production requires AIM to retain IgM immune complex on follicular dendritic cells. **Cell Rep.** 2013, 3, 1187-1198.
3. Arai S, et al. Apoptosis inhibitor of macrophage protein enhances intraluminal debris clearance and ameliorates acute kidney injury in mice. **Nat Med.** 2016, 22, 183-193.
4. Maehara N, et al. AIM/CD5L attenuates DAMPs in the injured brain and thereby ameliorates ischemic stroke. **Cell Rep.** 2021, 36, 109693.
5. Hiramoto E, et al. The IgM pentamer is an asymmetric pentagon with an open groove that binds the AIM protein. **Sci Adv.** 2018, 4, eaau1199.

4. 用語解説

- [1] **IgM**：免疫グロブリン M。IgG や IgA などと共に血中に存在する抗体の一種であり、抗体産生過程の最も初期に現れる抗体である。血中濃度は 100～150 mg/dL で、多くが自然抗体である。
- [2] **AIM (Apoptosis Inhibitor of Macrophage)**：マクロファージから分泌され、当初、細胞のアポトーシス（細胞死）を抑制する分子として宮崎徹博士が発見したもの。その後の研究で、作用する細胞の種類などの違いによりアポトーシス抑制以外にもさまざまな作用があることが明らかになった。CD5-like (CD5L) とも呼ばれる。

- [3] **負染色**：カーボン支持膜などを張ったグリッドに試料を吸着させ、酢酸ウラン（染色剤）で染色し、透過型電子顕微鏡で観察する技術。タンパク質等標的部分が染色されず白く抜けるため、負染色（ネガティブ染色）と呼ばれる。簡便だが、単粒子解析と組み合わせることで、高分解能な2D構造の観察が可能になる。
- [4] **クライオ電子顕微鏡**：透過型電子顕微鏡法の一つで、試料を低温（多くの場合液体窒素の温度）において解析する手法である。試料は通常の染色や化学固定ではなく、凍結により固定されるため、従来の電子顕微鏡法と比べると、より生体内に近い試料の構造を観察できる。
- [5] **単粒子解析法**：観察標的1分子を解析する手法で、同じタンパク質ひとつひとつの粒子についてたくさんの電子顕微鏡写真を撮影し、2Dの情報から3Dの構造を復元する。これにより、結晶化の困難なタンパク質についても近原子分解能での解析が可能となる。

5. 発表雑誌

雑誌名： **Nature Communications**（10月30日オンライン版）

論文タイトル： **Cryo-EM reveals structural basis for human AIM/CD5L recognition of polymeric immunoglobulin M**

著者： Qu Chen¹, Kazuhiro Ishii^{2,3}, Haruka Mori², Akemi Nishijima², Satoko Arai^{2§}, Toru Miyazaki^{2§} & Peter B. Rosenthal^{1§}

1. フランシス・クリック研究所（The Francis Crick Institute）

2. AIM 医学研究所（The Institute for AIM Medicine）

3. 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

§ 責任著者（Corresponding Author）

DOI 番号：10.1038/s41467-024-53615-5

論文 URL： <https://x.gd/PwzAu>

[Cryo-EM reveals structural basis for human AIM/CD5L recognition of polymeric immunoglobulin M | Nature Communications](https://doi.org/10.1038/s41467-024-53615-5)

6. 問い合わせ先

一般社団法人 AIM 医学研究所

所長 宮崎 徹（みやざき とおる）

E-mail： info@iamaim.jp

または

<https://x.gd/q6PhE>