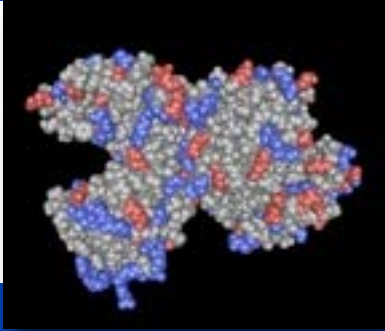


Lactoferrin NEWS

日本ラクトフェリン学会ニュースレター 第 23 号

2020 年 8 月



巻頭言

ラクトフェリンの抗ウイルス研究に対する見方

織田 浩嗣

Hirotsugu ODA

森永乳業株式会社 研究本部

素材応用研究所

1 巻頭言

ラクトフェリンの抗ウイルス研究
に対する見方 織田 浩嗣

2 学会報告

第 14 回国際ラクトフェリン会議参
加報告 久保 周太郎

3 特集記事

ラクトフェリンは SARS-CoV-2 感
染症の有効な治療薬になりえる
か？ 桑田 英文

4 学術集会案内

第 9 回学術集会開催に当たって
佐藤 れえ子

近年、ラクトフェリン(LF)の多様な機能が研究されてきましたが、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行で、原点の感染防御作用への関心が高まってきたように思います。LFは幅広いウイルスに対して *in vitro* で抗ウイルス作用を示します。しかしその結果を生体内で再現できるかは慎重に考える必要があります。食品として利用されるウシ LF(bLF)はヒトにとっては異種タンパク質となりますので、経口摂取が基本となります。経口摂取した bLF は消化管と一部上気道(のど)を通ります。これら部位に感染するウイルスは bLF と接触することで、*in vitro* での効果を *in vivo* でも同様に期待できる可能性があります。私たちは、消化管に感染するノロウイルスに着目し、*in vitro* でヒトノロウイルスに対する bLF の抗ウイルス作用及び、臨床研究で感染性胃腸炎に対する抑制効果を確認してきました。一方、消化管から離れた部位に感染するウイルスの場合はどうでしょうか？bLF は分子量約 8 万のタンパク質で、経口摂取後、低分子化合物のように消化管から吸収されて感染部位で直接的な効果を期待できるのでしょうか？勿論、定性的には検出されるかもしれませんが、*in vitro* での有効濃度を *in vivo* で再現するのは難しいように思います。このような場合には、bLF を経口摂取するよりもヒト LF(hLF)を吸入、注射の方が効果的かもしれません。一方、経口摂取した bLF は消化管で多彩な免疫調節作用を示すことも知られています。もし経口摂取した bLF が消化管から離れた部位のウイルス感染を抑制するとしたら、直接的な抗ウイルス作用よりも、間接的な免疫調節作用の寄与の方が大きいかもしれません。COVID-19 の病原体である SARS-CoV-2 に関しては、bLF が *in vitro* で抗ウイルス作用を示すとの報告が査読前ながら公開されています。SARS-CoV-2 の ACE2 受容体は口腔や腸管にも発現し、感染者の唾液や糞便からウイルスが検出されることがあります。bLF の経口摂取によりこれら消化管での抗ウイルス作用が期待できるかもしれません。一方、肺など消化管から離れた部位では、免疫調節作用に期待することになるのでしょうか。ヒトでの検討は観察研究が 1 報ありますが、対照群が設定されていないため、自然治癒を含め結果の解釈に議論の余地があります。bLF の可能性を推察する総説は多数出ていますが、ヒトでの有効性については、海外で臨床試験登録が進んでいますので、今後のランダム化比較試験での検証を待ちたいと思います。COVID-19 が世界中に広がって半年余り、各種活動に制約のある中で、これだけの動きが見られることに世界中の研究者の LF への関心の高さを感じます。国内外における LF 研究の更なる進展が LF の新たな価値を創出し、人々の健康に貢献することを期待しています。

第 14 回国際ラクトフェリン会議参加報告

学会概要

2019 年 11 月 4 日～8 日の日程で、ペルー・リマにおいて第 14 回国際ラクトフェリン会議が開催されました。大会長はカジェタノ・エレディア大学の Ochoa 先生が務めました。本会議は多機能性タンパク質ラクトフェリン(LF)にフォーカスした国際的な学術集会です。1992 年に第 1 回の国際 LF 会議がハワイで開催されて以来、世界各国で隔年開催され、世界中から第一線の研究者が集い最新の研究発表と盛んなディスカッションが行われてきました(表 1)。

表 1. これまでに開催された国際 LF 会議

回	開催年	開催地
1	1992	Honolulu, Hawaii
2	1995	Honolulu, Hawaii
3	1997	Le Touquet, France
4	1999	札幌、日本
5	2001	Banff, Canada
6	2003	Capri, Italy
7	2005	Honolulu, Hawaii
8	2007	Nice, France
9	2009	北京、中国
10	2011	Mazatlan, Mexico
11	2013	Roma, Italy
12	2015	名古屋、日本
13	2017	Roma, Italy
14	2019	Lima, Peru

LF は牛乳中のタンパク質として 1939 年に発見され、これまで様々な側面から数多くの研究がなされてきました。今日では 9,000 報に迫る数の LF に関連する学術論文が文

久保 周太郎

Shutaro KUBO

森永乳業株式会社

研究本部 素材応用研究所

献データベース PubMed で検索できます。

今回の会議には、日本から参加した 4 名を含め、27 か国から約 160 名が集まり全 75 件の最新の LF 研究の成果が発表されました。このうち口頭発表は 56 題で、LF の機能や特性ごとに 9 つのセクションと新生児敗血症をテーマとしたシンポジウムに分けて発表されました(表 2)。

表 2. 発表分野の内訳

セクション	演題数
免疫調節活性	7
細胞の増殖・分化	6
天然・合成ペプチド	8
細菌との相互作用	7
特性、生物学的利用性、同等性	4
応用	4
新生児敗血症シンポジウム	9
育児用ミルク	4
感染症	7
合計	56

研究トピックス

長年の LF 研究により基礎的知見が充実し、ヒトでの様々な機能が予想されること、牛乳由来の LF を食品用途で利用可能なことから、近年ではヒトが LF を摂取することによる効果など応用研究が発展し注目を集めています。今回の会議でもヒトへの効果として、新生児から乳幼児、成人まで幅広い世代を対象とした研究の結果が報告されました。以下、ヒトでの研究を中心に注目を集めた発表を簡単にご紹介させていただきます。

新生児に対する LF の効果として、新生児遅発性敗血症 (LOS) 等に関するイギリスとオーストラリアで実施された大規模試験 (ELFIN、LIFT) の結果が報告されました。これら大規模試験では LF の明確な有効性は示されませんでした。これまで実施された臨床試験を含むメタアナリシスでは LF が新生児遅発性敗血症の発症を抑制することが報告されました。成人に対する効果では、口腔疾患に対する治療効果として LF 等を含む錠剤の摂取により、口臭、歯肉炎・歯周炎、歯の黒ずみを改善する可能性をローマ大学 (イタリア) の Rosa 先生らが発表しました。弊社からは信州大学と共同で実施した臨床試験から、幼児が LF を配合した育児用ミルクを摂取することで急性胃腸疾患の有症率や急性呼吸器疾患の罹患日数が減少し、睡眠の質が改善したこと、健康成人が LF を摂取することで感染性胃腸炎の有症率が低下し、下痢の期間が短縮したことを報告しました。

基礎研究では、弊社共同研究先のミシガン大学 (米国) Wobus 先生より、LF が IFN- β の遺伝子発現を高め、感染性胃腸炎の主要な病原体であるヒトノロウイルスの複製を抑制することを発表し、上記臨床試験での感染性胃腸炎に対する効果を支持するメカニズムの 1 つであることが示唆されました。また、LF 同様に母乳に含まれるタンパク質のオステオポンチンと LF を組み合わせることで、消化酵素耐性、腸管上皮細胞への結合、取込み、増殖促進活性が LF 単体より高くなり、抗菌活性、免疫賦活作用も単体と同様に有する可能性についてカリフォルニア大学 (米国) の Lönnnerdal 先生らが発表しました。名古屋市立大学の津田先生からは、IBD モデルマウスを用いた LF の検討についてご発表されるとともに、日本ラクトフェリン学会の活動内容を紹介され、各国の研究者から大きな関心が集まりました。

次の開催地は北京

次回第 15 回国際 LF 会議は 2021 年晩秋到北京にて開催される予定です。大会長は中国農業科学院の Wang 先生が務め、同先生が専門とする抗菌ペプチドにフォーカスしたシンポジウムが計画されています。日本国内でも国際 LF 会議の開催がない偶数年に日本ラクトフェリン学会主催の学術集会が開かれており、今年は 12 月にオンラインにて開催されます。どちらからでも気軽に参加できるこの機会が、多機能性タンパク質 LF について多くの方に興味をお持ち頂くきっかけになるのではないかと楽しみにしております。

学会会場風景

(左) 大会長の Ochoa 先生からのご挨拶 (中) 口頭発表と活発なディスカッション (右) 日本からの出席者と Ochoa 先生



ラクトフェリンは SARS-CoV-2 感染症の 有効な治療薬になりえるか？

桑田 英文

Hidehumi KUWATA

株式会社 NRL ファーマ

科学技術部

はじめに

SARS-CoV-2 感染症による世界での死者数は 2020 年 7 月中旬で 60 万人を超え、いまだ増加に歯止めがかからない。日本における 50 歳未満の暫定致死率は 0.1%未満と低い、50～80 歳代では 1-28%と他の感染症に比べ高い(1)。年齢以外にも肥満や循環器系の疾患、或いは汎用されている非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)(2)も SARS-CoV-2 感染症の重症化と関連する可能性が指摘され、注意が必要である。現在、抗ウイルス薬、抗マラリヤ薬、ステロイド剤、抗 IL-6 抗体等が、単剤或いは組み合わせで用いられ一部では有効性を示すデータが蓄積しつつある。しかしながら、標準治療となるような決定打に欠ける状況にあり、薬の探索が世界中で活発化している。今回、ラクトフェリン(LF)が治療薬候補として特に有望であるとの *in vitro* での実験結果がミシガン大学のグループから発表され(3)、別のグループではいち早く大規模な臨床試験を開始している(4)。ここでは、ミシガン大グループの報告を含め LF とコロナウイルス属との関係について調べた研究を採り上げ、LF が SARS-CoV-2 感染症の安全で有効な治療薬になりえるかについて考えてみたい。

コロナウイルス属との関係の概要

LF のウイルスへの作用を調べた報告は 50 ほどあるが、

表 1 コロナウイルス属と LF に関する報告

概要／タイトル (参照文献)	用いられた LF の種類	報告の種別			本文での説明
		基礎研究	応用・臨床研究	レビュー	
1,425個の医薬品中、ラクトフェリンが SARS-CoV-2 感染症治療薬の可能性が最も高く、細胞への侵入と細胞内増殖を抑制(3)	両方	✓			✓
エジプトで SARS-CoV-2 感染症に対するラクトフェリンの大規模な臨床試験が開始(4)	ウシ		✓		✓
ラクトフェリンが SARS-CoV-1 の細胞への付着を阻害する可能性(8)	ウシ	✓			✓
ラクトフェリンは猫コロナウイルス (FECV) の細胞への付着を阻害しない(9)	不明	✓			✓
SARS-CoV-1 感染症患者の PBMCs でラクトフェリン遺伝子の発現が最も増える(10)	ヒト(遺伝子)		✓		✓
Lactoferrin is an important factor when breastfeeding and COVID-19 are considered(16)	-			✓	
Can lactoferrin boost human immunity against COVID-19? (17)	-			✓	
The Biology of Lactoferrin, an Iron-Binding Protein That Can Help Defend Against Viruses and Bacteria (18)	-			✓	
Liposomal Lactoferrin as Potential Preventative and Cure for COVID-19 (19)	ウシ		✓		

著者が本文で特に注目した 2 つの報告を **ボールド** で示した。レニン-アンギオテンシン系を介した SARS-CoV-2 と LF の間接的な関与の可能性については本文にのみ記載した。

ほぼ網羅したレビューがある(5)。ここではコロナウイルス属のウイルスに限って新しい研究をピックアップした(表1)。基礎研究として、LF がコロナウイルスの細胞への侵入を阻害するのかを調べた 2 つの報告があり、SARS-CoV-1 感染症患者の体内で内在性の LF の挙動を調べた興味深い報告が1つあった。コロナウイルス属との間接的な関連でレニン-アンギオテンシン系への作用を調べた研究についても、副作用の可能性の観点から紹介する。

細胞への付着侵入を阻害

SARS-CoV-2 は全ての細胞表面に存在するシアル酸やヘパラン硫酸等の酸性多糖類にまず結合した後にアンジオテンシン変換酵素 2(ACE2)、DPP4、furin 等と相互作用し細胞に侵入すると考えられる。SARS-CoV-1 は細胞表面のヘパラン硫酸プロテオグリカン(HSPG)に結合したのちに、宿主細胞結合レセプターとされる ACE2 に結合し(6)、その後侵入するといわれている。SARS-CoV-2 も同様に ACE2 がレセプターとした最近の報告がある(7)。ウシ LF は ACE2 には直接作用しないが、HSPG へ結合することで SARS-CoV-1 の侵入の最初のステージを阻害するようだ(8)。一方、猫腸コロナウイルス(FECV)はシアル酸に結合しシアリダーゼで切断後に細胞に侵入するが、LF はこのプロセスを阻害しないとの報告がある(9)。LF の由来についての記載がないため、この分子機構が LF 側の構造によるものか細胞側の表面構造の問題なのかやや不明だが、同じコロナウイルス属のウイルスでも細胞への侵入経路と LF がそれを阻害するかどうかは、ウイルス種により異なるのかもしれない。現在までの報告では SARS-CoV-1/2 については LF がウイルスの細胞への侵入を阻害する可能性が高いと考えられる。

患者で LF 遺伝子発現が最も増える

ウイルスの細胞への侵入を LF が阻害するかどうかを調べた研究に加え、SARS-CoV-1 に感染した患者 10 名の末梢血単核細胞(PBMCs)の遺伝子発現を調べた研究がある(10)。8700 遺伝子の中で 186 遺伝子が健常者に比べ発現量に統計的有意差があり、興味深いことに最も発現量が増えたのが LF 遺伝子で健常者に比べ 150 倍の増加であったとしている。しかも別のインフルエンザ感染症の患者 5 名の PBMCs では LF 遺伝子は健常者に比べ増加しておらず、代わりに IFN α 、 β 、TNF α の遺伝子発現が増加していた。

このことはインフルエンザと SARS-CoV-1 感染症では、生体側の反応が全く異なることに加え、SARS-CoV-1 感染症に生体が対処する過程で、LF が最も重要な働きをする分子の一つである可能性を示唆している。もし生体側の LF の発現量の低さと SARS-CoV-1/2 感染症の重症度に関連があるといったデータが追加されれば、治療に際して LF を投与することの合理性を説明する重要な先行研究である。

スクリーニングにより最有力候補

この感染症の重大さにいち早く気づき、大規模な資源投入とユニークなドラッグリポジショニングで開発競争から一歩抜け出した感があるのがミシガン大学の研究グループである(3)。このグループでは SARS-CoV-2 感染後の細胞の形態を画像解析にてハイスループットで解析し、投入した薬剤が単に感染を抑えるかどうかということだけでなく、作用機序(細胞への侵入、繁殖伝播、宿主細胞の各種反応性)を評価するシステムを構築した。この方法で既存薬 1,425 個から効果があるものとして 16 個を選び出し、その中でも最も効果の高かった薬剤として LF がハイライトされている。感染阻害の IC50 は 308 nM でレムデシヴィ

ルの作用も増強するとしている。

より詳しい解析により、LF は感染後1時間又は 24 時間後の添加でも感染を阻害するだけでなく、感染した細胞を正常に戻す作用があった。SARS-CoV-2 の細胞への侵入を阻害するのに加え細胞内でのウイルスの増殖を抑えており、IFN β 遺伝子と IFN 誘導遺伝子(ISG15, MX1, Viperin, IFITM3)も増えていることから、LF は自然免疫の調節作用を通して細胞内のウイルスの増殖を抑えている可能性を指摘している。

安全な治療薬になりえるか？

NSAIDs が ACE2 の発現を増やすことから、SARS-CoV-2 感染症への使用の懸念が提示されている(2)。LF 由来のペプチドがアンジオテンシン変換酵素 1(ACE1)を阻害することは報告がある(11,12,13)。ACE1 阻害剤やアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)を投与すると ACE2 の発現が増えることも報告されている(14)。SARS-CoV-2 患者に ARB の投与を警告する報告もある(15)。経口投与された LF 由来のペプチドが ACE1 を阻害し、もし ACE2 の発現が上昇するとすれば、ある局面においては逆に SARS-CoV-2 の感染を促進する可能性も捨てきれず、万が一の副作用を考慮し、LF とレニン-アンジオテンシン系との関連を更に重点的に調べる必要があると考える。

有効な治療薬になりえるか？

ドラッグリポジショニングにより SARS-CoV-2 医薬品候補の1番としてスクリーニングされた物質が、全く別の研究では SARS-CoV-1 患者の PBMCs 中に最も増えていた物質と同じ(遺伝子レベル発現)で、それが LF だというのが筆者には刺激的である。個人的に大きく補完しながらこの 2 つの研究を中心に結果を解釈すると、人類は

SARS-CoV-1/2 あるいは類縁のコロナウイルス感染症による絶滅の危機を何度もくぐり抜けることで、LF 発現を急激に上昇できるよう、ある程度選別されているということだろうか。それに加え現代において、もし LF の発現が足りない人がいれば重症化する可能性が高いから投与し、中高年以上では予防的な投与が重症化のリスクを抑制するということもありうるのではないだろうか。患者 PBMCs 中の LF 遺伝子発現のデータが、コロナウイルス感染症の重篤度や更に年齢との関連で取得されれば、この仮説を検証する一助になるだろう。

先のドラッグリポジショニングの研究は LF が小腸の毛細血管や毛細リンパ管を通して体内に効率よく吸収されることを前提としたものである。今後、静注剤としての LF の医薬開発を行っているグループと大手医薬品メーカーの動向がまず注目される。SARS-CoV-2 は消化管の細胞でも増殖し便に大量排泄されることから、体内吸収性が悪いとしても、小腸・大腸送達製剤として消化管各部へインタクトな LF をより効率よく送達させることが優先事項として挙げられるかもしれない。

現在、エジプトの保健省とエジプト軍がスポンサーで 516 人の大規模な臨床試験が始まっている(4)。我が国でも、前述の副作用の可能性が排除できることを確認し、各所の協力を得ながら試験ができるよう努力したい。

参考文献

- 1 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症の国内発生動向 令和 2 年 7 月 15 日発表資料
- 2 Micallef J et al, Preprint, Therapie, S0040-5957, 2020.
- 3 Mirabelli C et al, Preprint, bioRxiv, 117184, 2020.
- 4 <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
- 5 Wakabayashi H et al, J Infect Chemother, 20: 666-671, 2014.
- 6 田口文広, ウイルス, 56: 165-172, 2006.
- 7 Wan Y et al, J Virol, 94: e00127-20, 2020.
- 8 Lang J et al, PLoS One, 6: e23710, 2011.

- 9 Desmarets LMB et al, J Gen Virol, **95**: 1911–1918, 2014.
- 10 Reghunathan R et al, BMC Immunology, **6**: 2, 2005.
- 11 Ruiz-Giménez P et al, J Agric Food Chem, **58**: 6721–6727, 2010.
- 12 Ruiz-Giménez P et al, Food Chemistry **131**: 266–273, 2011.
- 13 García-Tejedor A et al, J. Agric. Food Chem. **62**: 1609–1616, 2014.
- 14 Ferrario CM et al, Circulation, **111**: 2605–2610, 2005.
- 15 Sriram K et al, Preprint, Clin Pharmacol Ther, 2020
- 16 Peroni DG et al, Preprint, Acta Paediatrica **00**: 1–2 2020
- 17 AlKhazindar M et al, Pathog Glob Health, 1–2, 2020
- 18 Kell DB et al, Front Immunol, **11**:1221, 2020
- 19 Int J Res Health Sci. **8**: 8–15, 2020

第 9 回学術集会開催に当たって

佐藤 れえ子

Reeko SATO

岩手大学名誉教授

第9回学術集会大会長

2020 年は、日本にとってオリンピックの開催が予定され、世界各国から人々をお迎えする記念すべき年になるはずでしたが、ご承知の通り新型コロナウイルス（COVID-19）感染が世界中に蔓延し、日本もその脅威にさらされ続ける年になりました。この影響は学術集会の開催にも暗い影を落とし、様々な学会で対面式の学術集会がオンライン配信による学術集会へと変更を余儀なくされています。第 9 回学術集会は 2020 年 12 月 6 日に岩手県盛岡市にて開催予定でしたが、この COVID-19 の広がりを受けてオンライン配信に変更することを決断致しました。日本ラクトフェリン学会のこれまでの歩みの中で初めての経験であり、対面式の時のように自由活発な質疑応答と休憩時間のアイデア交換などが十分出来るのかどうか不安は多々ありますが、社会全体が「with コロナ」の生活に変革を迫られているという現実もあり、オンライン配信による学術集会を新しい取り組みとして前向きに捉え、ラクトフェリンに興味のある方々が実際移動しなくても多くの学術情報が得られるよう取り組むことに致しました。

今回のオンラインによる学術集会では、その利点を活かして緊急企画として、「COVID-19 感染症とラクトフェリン」についてアメリカ・ミシガン大学の Dr. Jonathan Sexton に基調講演をお願いすることにしました。ラクトフェリンが COVID-19 感染症に及ぼす影響について現在までにわかっている研究成果を話して戴き、オンラインでの活発な質疑応答ができるように企画しております。また、基調講演のもう一つの話題として、「災害大国日本における横紋

筋融解症 AKI とラクトフェリン」について慶応義塾大学の平橋順一先生に講演して戴きます。阪神大震災や東日本大震災、熊本地震などが繰り返起こる災害列島日本において問題となるクラッシュシンドロームによる急性腎障害にラクトフェリンが有効であり、マクロファージのクロマチン線維放出を抑制することで、横紋筋融解症による急性の腎障害を抑制できるという新たな可能性について解説して戴きます。また、シンポジウムでは新たな可能性が示唆されている「ラクトフェリンと脳機能」について焦点をしぼり、医学領域だけでなく国内の基礎から臨床の分野の幅広い領域の第 1 線でご活躍されている研究者による発表を通して、この分野の最新情報を共有させて戴きます。そして、長きにわたってラクトフェリンの製品開発と研究にご尽力戴いている富田 守先生に「ラクトフェリンの製法と品質管理について」ご講演をいただき、また、鹿児島大学の藤田清貴先生には「ラクトフェリンの Asn-糖鎖のプレバイオティックス作用とビフィズス菌の糖取り込みと代謝」について特別講演をして戴きます。その他にオンラインによる一般演題の募集も致しますので、どうぞ奮ってご参加下さい。

第 9 回学術集会は、本学会にとりまして初めてのオンライン開催となりますが、新しい様式での参加を是非経験して戴き、オンラインならではの特徴を活かし、海外も含めたラクトフェリンに関する最新の学術情報交換をして戴ければ幸いです。

編集後記

ニュースレター第23号をお届けいたします。本号から、高山喜晴先生より編集担当を引き継ぎました鳥取大学の竹内でございます。どうぞ、よろしくお願い申し上げます。この数年は、年に1回の発行にとどまっておりますが、可能な限り年に複数回の発行を目指しておりますので、会員の皆様にはご協力を賜りますようお願いいたします。

さて、COVID-19により世界中が混乱の渦に巻き込まれておりますが、未だ終息の兆しはなく、一刻も早いワクチン実用化が切望されます。そのような状況の中で、SARS-CoV-2に対するラクトフェリンの有効性に関し、すでに論文発表が増えてきております。そこで本号では、織田浩嗣先生に巻頭言を、さらに桑田英文先生には特集記事をご執筆いただきました。今後の進展に益々期待したいところです。

また、久保周太郎先生には昨年ペルーで開催されました第14回世界Lf会議の報告をご執筆いただき、我々も会場の雰囲気を感じることができました。佐藤れえ子先生には第9回学術集会に関する案内をご寄稿いただきました。初めてのオンライン開催を企画されるご苦労も多いことと拝察いたします。会員の皆様が多数参加され、盛会裏に終わられますことを心より祈念いたします。

日本ラクトフェリン学会ニュースレター

第 23 号

(2020 年 8 月発行)

ニュースレター編集

日本ラクトフェリン学会 広報

委員会

竹内 崇
鳥取大学農学部

鈴木 靖志
武庫川女子大学
食物栄養科学部

桑田 英文
(株) NRL ファーマ

日本ラクトフェリン学会

事務局

〒467-8603
名古屋市瑞穂区田辺通 3-1
名古屋市立大学附属
津田特任教授研究室
担当：鵜飼知里
TEL&FAX:
052-836-3497
E-mail:
lacto@phar.nagoya-cu.ac.jp