

ニュートリゲノミクス手法を用いた 脂質合成転写因子SREBP-1における脂肪酸感受機構の解明

東京大学医学部附属病院 予防医学センター
特任助教 升田 紫

(共同研究者)

自治医科大学 内科学講座 内分泌代謝学部門 教授 矢作 直也

はじめに

我々は、予防医学において「健康寿命」の延長に寄与する研究の遂行を志し、研究ターゲットとして、脂質代謝を制御する転写因子であるSREBP (sterol regulatory element-binding protein) と、多価不飽和脂肪酸 (PUFA: PolyUnsaturated Fatty Acid) に着目する。本邦では、食生活の欧米化等に伴って魚の摂取量が減少する一方、虚血性心疾患や脳血管障害による死亡率や寝たきり率が増加している。魚油に多く含まれるPUFAは、肝臓で中性脂肪合成を抑制し、日本人を対象としたJELIS試験を始め、昨今のREDUCE-IT試験でも、冠動脈疾患予防に対しPUFAが有用との知見を得た。つまり抗動脈硬化作用を有するPUFAは、古典的ながらも「新しい」栄養療法戦略と言える。他にも、PUFAは免疫系に作用して慢性炎症を抑制し、神経系に作用して抑鬱や認知機能低下を抑える等、生体にとって有益かつ多彩な生理作用を有するため、種々の疾患の治療薬となり得る潜在的な性質を有する。にも関わらず、PUFAの詳細な代謝調節経路は、ほとんど解明されていない。

脂肪酸代謝の中核を担う転写因子が、SREBPである。SREBPには、SREBP-1とSREBP-2の2種類のアイソフォームが存在し、両者はアミノ酸配列の相同性が非常に高いにも関わらず、前者は脂肪酸代謝、後者はコレステロール代謝に関与するユニークな特徴で知られる。申請者のグループは、先行研究⁽¹⁾で、独自のニュートリゲノミクス手法を用いて、生きたままのマウス肝臓でのSREBPの転写活性を可視化し、in vivo imaging system (IVIS) で評価する系を構築した。結果、PUFAがSREBP-2には影響を与えない一方、SREBP-1の転写活性を特異的に抑制する事を解明した。しかし、SREBPに対するPUFAの作用機序は、依然未解明である。

結 果

本研究では、<目的1>肝臓のSREBP-1特異的なPUFA感受ドメインの絞り込みと同定、並びに、<目的2>SREBP-1上のPUFA感受ドメインで相互作用する分子の探索、という2つの目的を掲げ、以下の結果を得た。

<目的1> 肝臓の SREBP-1 特異的な PUFA 感受ドメインの絞り込みと同定

我々は、SREBP配列を様々に改変した遺伝子を自作し、アデノウイルスを用いてマウス肝に各種遺伝子を過剰発現させ、上述のIVISを用いて、PUFAによるSREBPの転写活性の変動を評価した。結果、SREBP-1上のPUFA感受ドメインを絞り込むことが出来た⁽²⁾。

<目的2> SREBP-1上のPUFA感受ドメインで相互作用する分子の探索

絞り込めたSREBP-1配列の近傍には、既存の分子としてSCAP (SREBP cleavage-activating protein) の存在が知られる。SREBP-1特異的なPUFA感受ドメインの手がかりを探するため、我々は、既知のSCAPとの関連に着目して検討を行った。結果、探索する感受ドメインは、既存のSCAPとは独立に機能する事を見出した。

考 察

脂質代謝の中核を担うSREBP-1とSREBP-2は配列がよく似ている上、SCAPを介する調節機構は共通である。にも関わらず、役割分担は大きく異なり、前者は中性脂肪/脂肪酸代謝、後者はコレステロール代謝を上流から制御する。中性脂肪とコレステロールは、ともに血中で各種リポタンパク質上に共局在する血性脂質の「2大主役」であるが、互いに独立した代謝経路を持ち、付かず離れずの不思議な関係を保っている。また、いずれも動脈硬化のリスクファクターとして危険視される事もあるが、脂質は本来、生命の誕生や維持に必須の成分である。そのため、いわば「生命の源」を焙り出す本研究は、基礎医学への貢献に役立つと考えられる。

また本研究は、臨床医学への寄与も期待出来る。上述の様に、動脈硬化性疾患の予防・治療には、脂質代謝異常(高中性脂肪血症)への介入が必須である。2022年、日本動脈硬化学会はガイドラインを改定し、随時採血における血中中性脂肪の基準を新たに設定した。今までは空腹時採血における中性脂肪の基準しか設けられていなかったが、随時採血時における中性脂肪の上限を175mg/dlと正式に定め、改めて高中性脂肪血症の危険性に対する警鐘を鳴らした。

医療現場では現在、高中性脂肪血症の治療薬として、本研究の主役であるPUFAの他、フィブラート製剤が普及している。しかしフィブラート製剤は、単独投与で心血管イベントを抑制出来るエビデンスに乏しい。一方、PUFAは単独での生理活性が比較的弱い事が欠点とされるが、上述の様に複数の大規模臨床研究から、心血管イベントの予防・抑制効果が実証されている。そのため本研究により、未知であるPUFAのSREBP-1への作用機序が解明されれば、PUFAをシードとしたより強力で安全性の高い新たな分子標的薬の開発を展開出来る。

なお我々は直近で、摂食に伴って変動するSREBP-1の発現調節に、転写因子KLF15や糖質コルチコイド受容体が重要な役割を担う事を初めて報告した⁽³⁾。引き続き、摂食に伴う代謝変動に幅広く興味を持ち、ニュートリゲノミクス研究の発展へ貢献したいと考える。

要 約

本研究により、SREBP-1上のPUFA感受ドメインを絞り込んだ結果、探索する感受ドメインは、既存のSCAPとは独立に機能する事を解明した。

文 献

1. Yoshinori Takeuchi, Naoya Yahagi, Yoshihiko Izumida, Makiko Nishi, Midori Kubota, Yuji Teraoka, Takashi Yamamoto, Takashi Matsuzaka, Yoshimi Nakagawa, Motohiro Sekiya, Yoko Iizuka, Ken Ohashi, Jun-ichi Osuga, Takanari Gotoda, Shun Ishibashi, Keiji Itaka, Kazunori Kataoka, Ryoza Nagai, Nobuhiro Yamada, Takashi Kadowaki, Hitoshi Shimano. Polyunsaturated Fatty Acids Selectively Suppress Sterol Regulatory Element-binding Protein-1 through Proteolytic Processing and Autoloop Regulatory Circuit. *J Biol Chem*; 285 (15) : 11681–11691. (2010) .
2. Masuda Y, Yahagi N, Takeuchi Y, Aita Y, Murayama Y, Wada N, Huyen Y, Mehrazad Saber Z, Sawada Y, Shikama A, Izumida Y, Shimano H, Yamauchi T. Identification of PUFA-responsive domain on SREBP-1 as SCAP-independent C-terminal region. *Circulation Research*;129:e241. (2021)
3. Takeuchi Y, Murayama Y, Aita Y, Mehrazad Saber Z, Karkoutly S, Tao D, Katabami K, Ye C, Shikama A, Masuda Y, Izumida Y, Miyamoto T, Matsuzaka T, Kawakami Y, Shimano H, Yahagi N. GR-KLF15 pathway controls hepatic lipogenesis during fasting. *FEBS J*.doi:10.1111/febs.16957. (2023)