

脂質合成転写因子 SREBP-1 が多価不飽和脂肪酸を感受する機構の解明

升田 紫

東京大学医学部附属病院 予防医学センター

【研究の背景】

申請者は、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) に着目する。本邦では、食生活の欧米化等に伴い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、最近では REDUCE-IT 試験でも、冠動脈疾患予防に対し PUFA が有用である知見を得た。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。

脂肪酸代謝の中核に位置する転写因子が、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 (JBC 2010) で、独自のニュートリゲノミクス研究手法を用い、生きたままのマウス肝臓での SREBP の転写活性を可視化し、IVIS (in vivo imaging system) 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の解明に成功した。そこで、SREBP に対する PUFA の作用機序を更に解析し、「健康寿命」を長く保てる新規の治療薬開発に繋げ、臨床応用出来ると考え、本研究を立ち上げた。

【目 的】

本研究では、以下 2 つの目的を掲げる。

<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

<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

【方 法】

<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

申請者は 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遺伝子を過剰発現させ、IVIS を用いて PUFA による SREBP の転写活性の変動を評価した。

<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

SREBP-1 上の C 末端側には、既知の蛋白として SCAP (SREBP cleavage-activating protein) の存在が知られる。申請者は、SREBP-1 上の C 末端側で PUFA と相互作用する分子探索の最初の手がかりとして、既知の SCAP との関連性を検討した。

【結 果】

<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

申請者は SREBP 配列を様々なに変化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自作遺伝子を過剰発現させ、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(Masuda,et al. Circulation Research 129:e241, 2021.)。

<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

申請者が着目する SREBP の C 末端側には、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ため、申請者は、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】

上述の様に、申請者は当初の研究計画に基づき、大きく2つの結果を得る事が出来た。1つ目は、SREBP-1 上の PUFA 感受ドメインを絞り込めた事。2つ目として、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である。

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と考えられている。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。そのため本研究は、いわば「生命の源」を焙り出す事に繋がると考える。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本邦では食生活の欧米化等に伴い、魚油の摂取量が年々減少し、動脈硬化性疾患である虚血性心疾患や脳梗塞による死亡数が増加している。つまり、PUFA 摂取減少に伴い発症する脂質代謝異常(高中性脂肪血症)が、動脈硬化性疾患の増加に起因していると考えられる。こうした状況で日本動脈硬化学会は 2022 年に新たに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 と正式に定める事により、改めて高中性脂肪血症の危険に警鐘を鳴らしたと言える。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、「研究の背景」で上述した通り、心血管イベントの予防・抑制効果を実証されている。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。

【参考・引用文献】

- 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.(2021) .Identification of PUFA-responsive domain on SREBP-1 as SCAP-independent C-terminal region. Circulation Research;129:e241.
- Daisuke Hishikawa, Keisuke Yanagida, Katsuyuki Nagata, Ayumi Kanatani, Yoshiko Iizuka, Fumie Hamano, Megumi Yasuda, Tadashi Okamura, Hideo Shindou, Takao Shimizu.(2020). Hepatic Levels of DHA-Containing Phospholipids Instruct SREBP1-Mediated Synthesis and Systemic Delivery of Polyunsaturated Fatty Acids.iScience.25; 23(9): 101495.
- Kouhei Takashima, Akina Saitoh, Teruki Funabashi, Shohei Hirose, Chikako Yagi, Shohei Nozaki, Ryuichiro Sato, Hye-

Won Shin, Kazuhisa Nakayama.(2015).COPI-mediated retrieval of SCAP is crucial for regulating lipogenesis under basal and sterol-deficient conditions.J Cell Sci;128 (15): 2805–2815.

- 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, Ryozo Nagai, Nobuhiro Yamada, Takashi Kadowaki, Hitoshi Shimano.(2010). 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.