

平成 28 年 8 月 18 日

報道関係者各位

国立大学法人 筑波大学

食事状況に応じた脂肪合成の ON・OFF 機構の発見 ～脂質異常症治療へ一歩前進～

研究成果のポイント

1. 肝臓での脂肪合成が、空腹時は抑制され、食後には促進されることに関わる遺伝子スイッチ切り替えの仕組みを明らかにしました。
2. 転写因子 KLF15 が重要な役割を担っており、その発現を増強させたところ、血中の中性脂肪値が低下し、脂質異常症が改善されました。
3. 肥満・脂質異常症の治療への応用が期待されます。

国立大学法人筑波大学（以下「筑波大学」という）医学医療系 矢作直也准教授、武内謙憲助教らの研究グループ（筑波大学医学医療系ニュートリゲノミクスリサーチグループ）は、食事状況に応じて肝臓における中性脂肪合成がON・OFFされる仕組みを初めて解明しました。その仕組みとは、絶食時には、肝臓の核内でSREBP-1遺伝子プロモーター上に転写複合体(KLF15/LXR/RIP140)が形成され、その働きによって中性脂肪合成が抑制される、摂食後には逆に、その転写複合体がLXR/SRC1複合体に変化することにより、中性脂肪合成が促進される、というものです。

また、肥満モデルマウスにおいて、KLF15の発現増強は血中の中性脂肪値を低下させ、脂質異常症を改善させることを確認しました。

本研究成果は、Cell Press 発行のオンライン誌 Cell Reports で 8 月 18 日（米国東部時間）に先行公開されます。

＊本研究は、文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究「転写代謝システム」の計画研究「代謝シグナルが投射されるゲノム領域の同定と転写環境調節機構の解明」（研究代表者：矢作直也 准教授； 研究期間：平成 23～27 年度）の助成を得て実施されました。

研究の背景

食事から過剰に摂取された炭水化物は、体内合成によってエネルギー貯蔵物質である中性脂肪に変えられ、脂肪組織などに蓄えられます。過食に伴い体内の中性脂肪が過剰になる状態は肥満と言われ、糖尿病・高血圧・脂質異常症を併発しやすいことが知られています。これらはまた、動脈硬化の危険因子であり、肥満に伴ってこれらの危険因子が集積する病態が

いわゆるメタボリックシンドロームで、医学的にも社会的にも大きな問題となっています。

炭水化物から中性脂肪への合成・変換は食後に増加し、空腹時に減少します。この経路が食事状況に応じてどのように調節されているのかという課題は、基礎医学のみならず、臨床医学・医療の現場でも、生活習慣病対策の観点から大いに注目され、機構解明が待たれていました。

研究内容と成果

本研究グループは、空腹時には OFF になっていた中性脂肪合成が、食後に ON に切り替わるプロセスを詳細に研究していく中で、転写因子 KLF15 を中心とする転写複合体が重要な役割を担っていることを見出しました(図 1)。

転写因子 SREBP-1 は中性脂肪合成経路全体の遺伝子の発現を制御するスイッチの働きをしており、食事状況によって ON(食後)・OFF(空腹時)されますが、その切り替えの仕組みは長い間、不明のままでした。まずはじめに、in vivo イメージング装置を用い、SREBP-1 遺伝子の ON・OFF の様子を生きたマウスの肝臓内で可視化することに成功しました(in vivo Ad-luc 法¹⁾(図 2)。

この実験系をベースに詳細な検討を重ねた結果、SREBP-1 遺伝子上流のプロモーター領域の中に、この ON・OFF 切り替えに重要な DNA 配列が存在することが判明しました。さらに、その DNA 配列に結合する転写因子が KLF15 であることを、独自開発の解析ツールである TFEL (Transcription Factor Expression Library) を用いたスクリーニング法(TFEL scan 法^{*2)}により同定しました。

KLF15 については、空腹時に発現が誘導され、糖新生系の遺伝子の転写に関与することがすでに知られていました。今回、分子同士の相互作用を詳細に検討した結果、KLF15 と LXR は SREBP-1 遺伝子プロモーター上で複合体を形成すること、この複合体は転写抑制因子 RIP140 を呼びこむことで SREBP-1 遺伝子の転写を OFF にすることが判明しました。また、食後には逆に、KLF15 の発現が低下し、この複合体から消失することで、転写抑制因子 RIP140 が転写促進因子 SRC1 と入れ替わり、SREBP-1 遺伝子の転写が ON になることがわかりました。

さらに、肥満モデルマウスでは肝臓の KLF15 の発現が低下しており、これを人為的に増加させると肥満マウスの高脂血症が改善することも判明し、治療的観点からも KLF15 の重要性が明らかになりました。

以上をまとめると、今回の研究により、食事状況に応じて中性脂肪合成が ON・OFF される仕組みが初めて解明され、肥満・脂質異常症の治療的観点からもこの機序の重要性が明らかとなりました。

今後の展開

今後、肝臓における KLF15 の遺伝子発現を制御する仕組みについてさらに解明を進めていきます。この仕組みがわかれば、肥満・脂質異常症の直接的な治療法の開発に役立つことが期待されます。

参考図

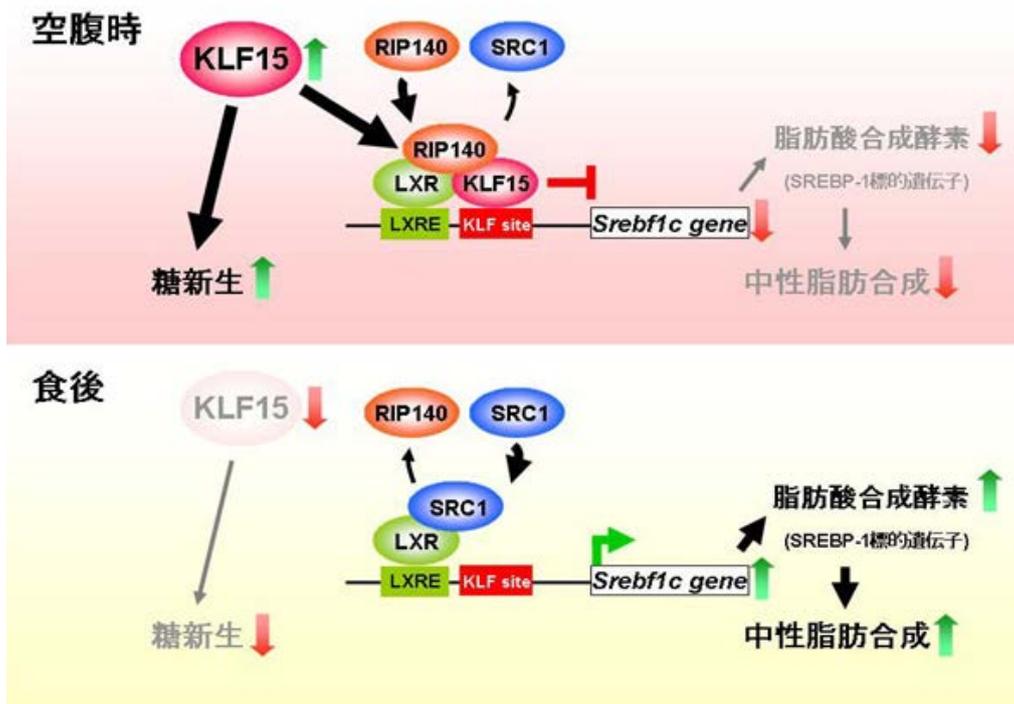


図 1. 今回の研究から明らかになった、KLF15/LXR/RIP140 転写複合体

空腹時: 肝臓で KLF15 の発現が誘導される。KLF15 は SREBP-1 遺伝子プロモーター上で LXR と結合する。するとそこへさらに転写抑制因子 RIP140 が結合し、LXR の転写活性が抑制され、SREBP-1 の発現が OFF になる。

食後: KLF15 の発現が低下し、RIP140 が LXR から離れ、転写促進因子 SRC1 と置き換わることにより、SREBP-1 の発現が ON になる。SREBP-1 は FAS(脂肪酸合成酵素)などの転写を行い、脂肪合成が開始される。

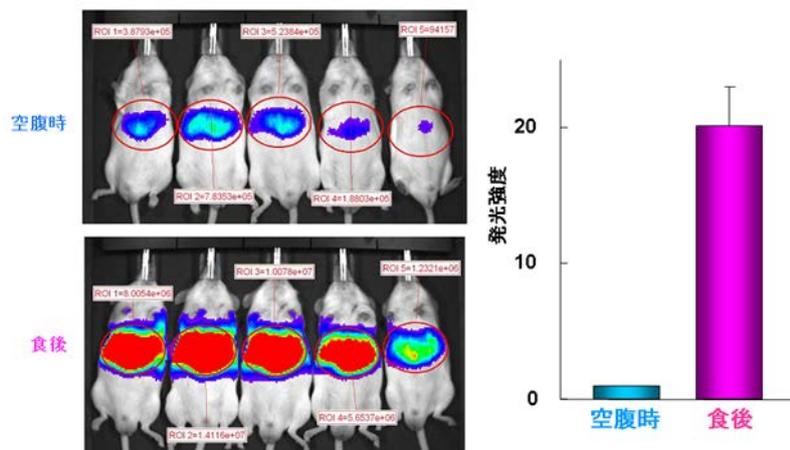


図 2. in vivo イメージング装置による個体レベルでの SREBP-1 遺伝子転写活性の測定
in vivo イメージング装置を用い、生きたマウスの臓器(肝臓)内でのレポーター遺伝子発現を可視化している。SREBP-1 遺伝子の転写活性は食後に顕著に誘導される。

用語解説

注1) in vivo Ad-luc 法

アデノウイルスを用い、ルシフェラーゼレポーター遺伝子を臓器に導入後、生きたままの状態ですべてにおける遺伝子転写活性を in vivo イメージング装置によって可視化する方法。

注2) TFEL scan 法

TFEL (Transcription Factor Expression Library)は当研究グループによって独自に開発された網羅的な転写因子の発現プラスミドライブラリで、このライブラリを活用した転写因子のスクリーニング法。転写複合体の解析に威力を発揮する。

掲載論文

【題名】 KLF15 enables rapid switching between lipogenesis and gluconeogenesis during fasting”

(KLF15は絶食時に中性脂肪合成から糖新生への速やかな切り替えを可能にする)

【著者名】 武内 謙憲、矢作 直也、他

【掲載誌】 Cell Reports

doi.org/10.1016/j.celrep.2016.07.069

問い合わせ先

矢作 直也 (やはぎ なおや)

筑波大学医学医療系 准教授 (ニュートリゲノミクスリサーチグループ代表)

〒305-8572 茨城県つくば市天王台 1-1-1