



報道機関 各位

熊本大学

脂肪肝・肥満の増悪因子の発見とメカニズムの解明 ～生活習慣病抑制への期待～

熊本大学大学院生命科学研究部（医学系）の山縣和也教授、吉澤達也講師らは、サーチュイン^{*1}と呼ばれるたんぱく質の1種であるSIRT7が肥満・糖尿病や脂肪肝の発症増悪に関与することを発見すると共に、SIRT7による脂肪肝発症のメカニズムを解明することに成功しました。

過食や運動不足といった生活習慣の変化に伴い、我が国において肥満、糖尿病、脂肪肝などの代謝異常に伴う疾患が急激に増加しています。肥満や糖尿病は健康寿命や生活の質を損なうと共に、日本人の主要な死因である心血管障害の発症リスクに強く関係しています。また、脂肪肝の一部は、肝硬変から肝がんに至ります。超高齢化社会を迎えて、代謝異常症の成因・発症機構を解明することは重要な医学的・社会的問題ではありますが、その分子機構については不明な点が多く残されていました。

今回、山縣教授・吉澤講師らはSIRT7遺伝子を無くしたマウスに高脂肪食を与えると、通常のマウスに比べて肥満や糖尿病の程度が軽度であり、脂肪肝の発症が著明に抑制されることを見出しました（図1）。さらにSIRT7が働かないマウスでは、肝細胞において脂肪の取り込みや貯蔵を制御しているTR4という転写因子^{*2}のたんぱく質量が低下するために脂肪肝がおこりにくくなるという新規の分子メカニズムについても解明することに成功しました（図2）。

今回の研究成果から、SIRT7の働きを抑制することが、脂肪肝や肥満・糖尿病の効果的な新しい治療薬の開発につながるものと期待されます。

本研究成果は、米国科学雑誌「Cell Metabolism」のオンライン版に4月1日12:00正午（アメリカ東部時間）に掲載されます。本研究は文部科学省・日本学術振興会の科学研究費補助金による支援を受けて行われたものです。

【論文の概要】

- SIRT7欠損マウスは、高脂肪食を摂取している際の体重増加が軽度であり、耐糖能は良好であることを見出した。
- SIRT7欠損マウスは、高脂肪食を摂取している際に脂肪肝を発症しにくいことを見出した。
- SIRT7は肝臓内脂肪蓄積に関わるTR4という転写因子の安定性を制御しており、SIRT7欠損マウスはTR4転写因子の量が低下するため脂肪肝を発症しにくいことが判明した。

【用語解説】

- ※ 1 サーチユイン：加齢、ストレス、代謝などを制御するたんぱく質。
- ※ 2 転写因子：DNAに結合し、遺伝子の転写を制御するたんぱく質。

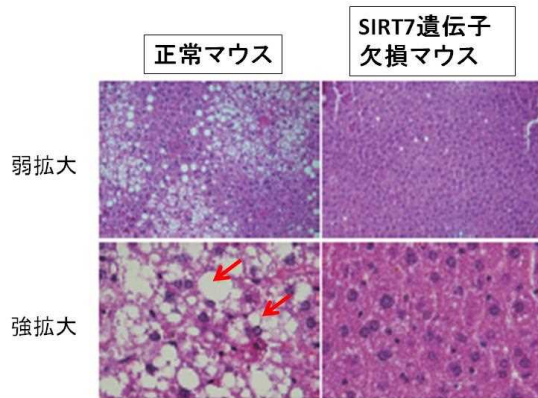


図1. 高脂肪食を与えたSIRT7遺伝子欠損マウスは脂肪肝になりやすい。矢印は脂肪滴を示す。

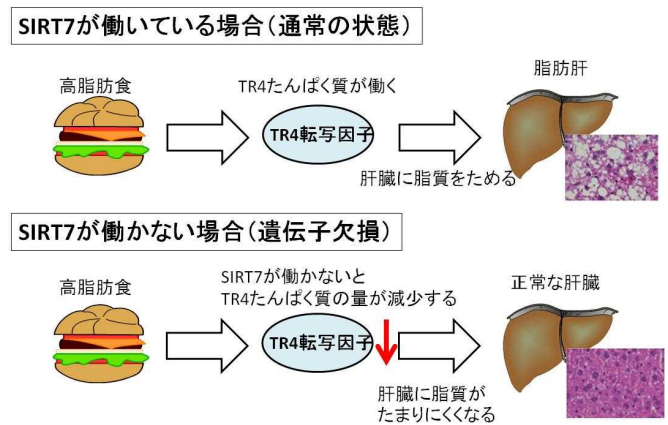


図2. SIRT7による肝臓内脂肪蓄積の制御機構。

【発表論文】

SIRT7 controls hepatic lipid metabolism by regulating the ubiquitin-proteasome pathway

Tatsuya Yoshizawa, Md. Fazlul Karim, Yoshifumi Sato, Takafumi Senokuchi, Keishi Miyata, Takaichi Fukuda, Chisa Go, Masayoshi Tasaki, Kohei Uchimura, Tsuyoshi Kadomatsu, Zhe Tian, Christian Smolka, Tomohiro Sawa, Motohiro Takeya, Kazuhito Tomizawa, Yukio Ando, Eiichi Araki, Takaaki Akaike, Thomas Braun, Yuichi Oike, Eva Bober, Kazuya Yamagata

Cell Metabolism (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2014.03.006>

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部
担当：山縣和也(病態生化学分野教授)
電話：096-373-5068
FAX：096-364-6940
e-mail：k-yamaga@kumamoto-u.ac.jp

詳細資料

【研究の背景】

過食や運動不足といった生活習慣の変化に伴い、我が国において肥満、糖尿病、脂肪肝などの代謝異常に伴う疾患が急激に増加しています。肥満や糖尿病は健康寿命や生活の質を損なうと共に、日本人の主要な死因である心血管障害の発症リスクに強く関係しています。また、脂肪肝の一部は、肝硬変から肝がんに至る場合があることも判明しています。超高齢化社会を迎えて、代謝異常症の成因・発症機構を解明することは重要な医学的・社会的問題ではありますが、その分子機構については不明な点が多く残されていました。

サーチュインは、酵母から哺乳類まで種を超えて高度に保存されたたんぱく質です。脱アセチル化反応などにより種々のたんぱく質の働きを制御することで、老化やストレス応答、代謝などの様々な生体反応に関与しています。哺乳類においてはSIRT1からSIRT7まで7種類のサーチュインが存在していますが、SIRT7の機能、特に代謝作用についてはこれまで全く不明でした。そこで山縣教授らは、SIRT7が代謝異常症の発症に関与しているか、また、もし関与しているのであれば、そのメカニズムはどのようなものであるのかについて解明するため本研究を開始しました。

【研究の内容】

①SIRT7が肥満に及ぼす影響

高脂肪食を与えた SIRT7 遺伝子欠損マウスは、高脂肪食を与えた通常のマウスに比べて体重の増加が軽度であり、脂肪の量が少なくなっていることが明らかになりました（図3）。

②SIRT7が血糖値に及ぼす影響

高脂肪食を与えた SIRT7 遺伝子欠損マウスは、高脂肪食を与えた通常のマウスに比べてインスリン抵抗性^{*3}が改善しており、血糖値が低くなっていることが判明しました（図4）。

③SIRT7が脂肪肝に及ぼす影響

高脂肪食を与えた通常のマウスは、肝臓に脂肪の蓄積が認められ、脂肪肝を発症していましたが、SIRT7 遺伝子欠損マウスは、脂肪の蓄積はわずかであり、脂肪肝発症が抑制されていました。肝臓特異的に SIRT7 遺伝子を欠損させたマウスにおいても同様の結果が得られました（図5）。

④SIRT7が肝細胞内脂肪蓄積に及ぼす影響

SIRT7 の発現が低下している肝細胞株を作製し、脂肪酸の添加を行ったところ、通常の肝細胞株に比べて脂肪の蓄積が低下していることが判明しました（図6）。これらマウスと培養細胞を用いた実験結果から、SIRT7 は肝の脂肪蓄積を促進する作用をもっていることが初めて明らかになりました。

⑤SIRT7による TR4 転写因子制御

SIRT7 による脂肪蓄積制御のメカニズムを解明するため、SIRT7 遺伝子欠損マウスや SIRT7 遺伝子ノックダウン細胞の発現たんぱく質について検討したところ、

SIRT7 が働かなくなった細胞では、脂肪の蓄積に重要な転写因子である TR4 のたんぱく質量が低下していました（図 7）。SIRT7 の発現が低下している肝細胞株に TR4 遺伝子を導入し、発現量を増やしてやると脂肪蓄積の増加が認められました。これらの実験結果から、SIRT7 は TR4 を介して肝の脂肪蓄積を促進することが判明しました。

⑥SIRT7 による TR4 発現量制御のメカニズム

SIRT7 がどのようなメカニズムで TR4 の量を制御しているのか解明するため、TR4 に結合するたんぱく質の検索を行いました。その結果、通常では TR4 はユビキチンリガーゼ複合体^{※4}に結合した後、プロテアソーム^{※5}で分解されるのに対し、SIRT7 が働かない状態ではプロテアソームでの分解が盛んになるため TR4 の量が低下することが明らかになりました。つまり SIRT7 は TR4 の分解を抑制する働きを持っていることが判明しました。

以上の結果から、SIRT7 はたんぱく質の分解を司るユビキチンリガーゼ複合体に結合し、その働きを抑制することで、肝臓内の脂肪蓄積に重要な働きを担う TR4 の量を増加させることがわかりました。SIRT7 が働かない状況では、SIRT7 による抑制がはずれるため TR4 の分解がすすみ、肝臓における TR4 たんぱく質の量が低下することで脂肪肝の発症が抑制されるものと考えられます（図 8）。

【用語解説】

- ※3 インスリン抵抗性：インスリンの働きが悪化していること。
- ※4 ユビキチンリガーゼ複合体：分解するたんぱく質にユビキチン修飾という目印をつけるたんぱく質群。
- ※5 プロテアソーム：目印のついたたんぱく質の分解を行う複合体。

【今後の展開】

本研究の結果、SIRT7 の働きをおさえることで脂肪肝や肥満、糖尿病の発症が抑制されることが期待されます。SIRT7 抑制薬の開発により、従来の治療法とは異なった新たな代謝異常症の治療薬の開発が期待されます。

【付記】

本研究成果は、熊本大学大学院生命科学研究部の瀬ノ口隆文助教、福田孝一教授、竹屋元裕教授、富澤一仁教授、安東由喜雄教授、荒木栄一教授、尾池雄一教授、東北大学大学院医学系研究科の赤池孝章教授、ドイツ Max-Planck-Institute の Bober 教授らとの共同研究によって得られました。

【参考図】

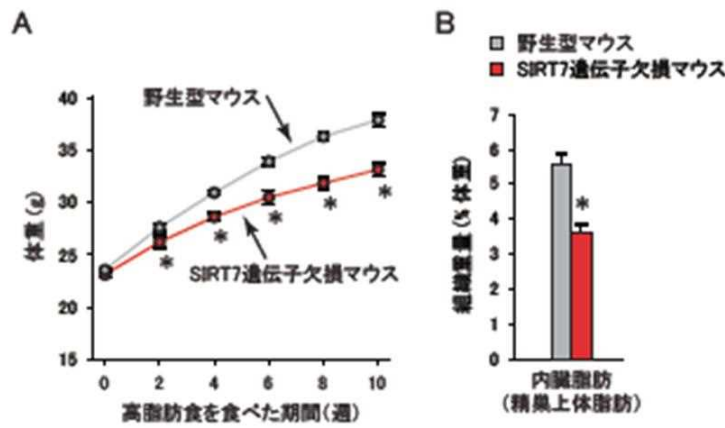


図3. 高脂肪食を与えたSIRT7遺伝子欠損マウスは太りにくく(A)、脂肪の量が減少している(B)。

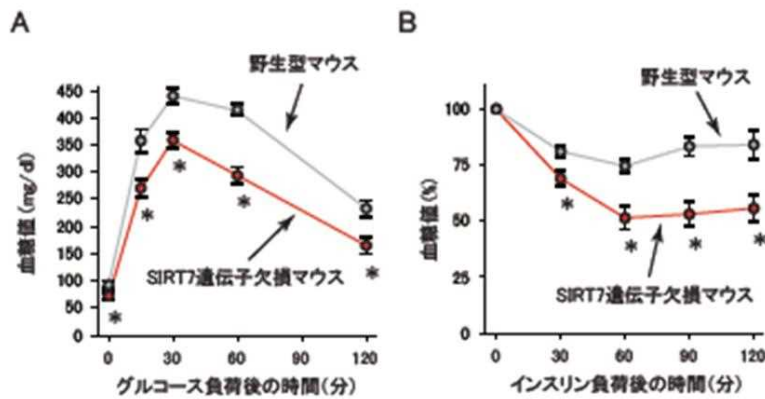


図4. 高脂肪食を与えたSIRT7遺伝子欠損マウスは糖負荷試験(グルコースを注射)において血糖が低く(A)、インスリン負荷試験(インスリンを注射)において血糖の上がり方が改善している(B)。

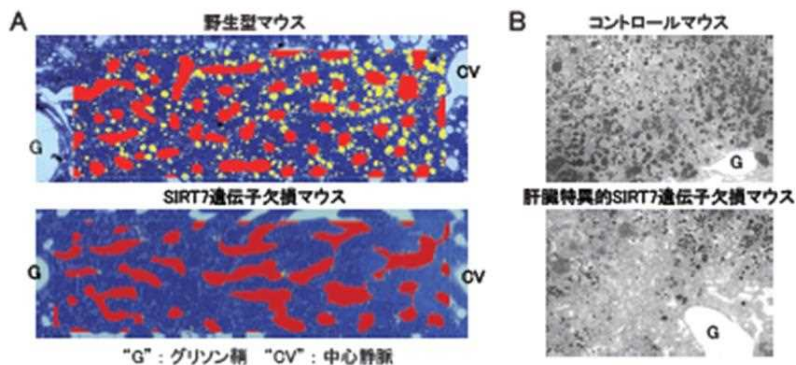


図5. 高脂肪食を与えたSIRT7遺伝子欠損マウスは肝臓における脂肪蓄積(黄色に染色)が少ない(A)。肝臓特異的SIRT7遺伝子欠損マウスにおいても脂肪量の減少が認められた(B)。

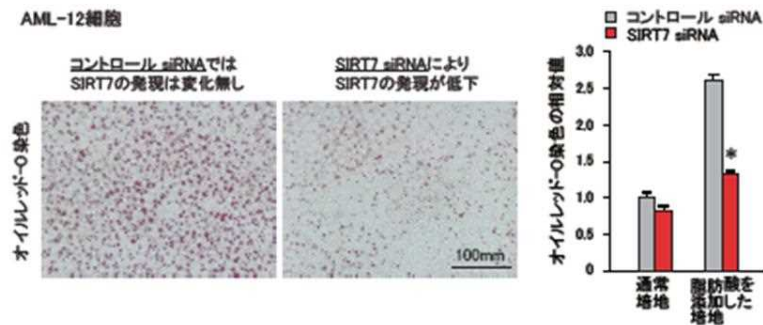


図6. SIRT7の発現が低下している細胞に脂肪酸を添加した際には、細胞内に蓄積する脂肪量が減少している。

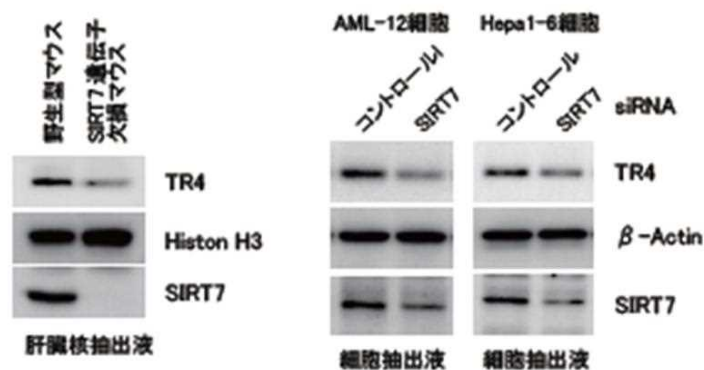
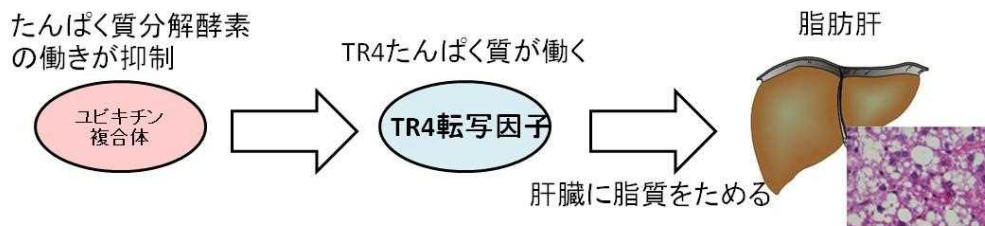


図7. SIRT7遺伝子欠損マウスの肝臓やSIRT7の発現が低下している細胞では、細胞内に脂肪をため込むために重要なTR4というたんぱく質の量が低下している。

SIRT7が働いている場合(通常の状態)



SIRT7が働かない場合(遺伝子欠損)

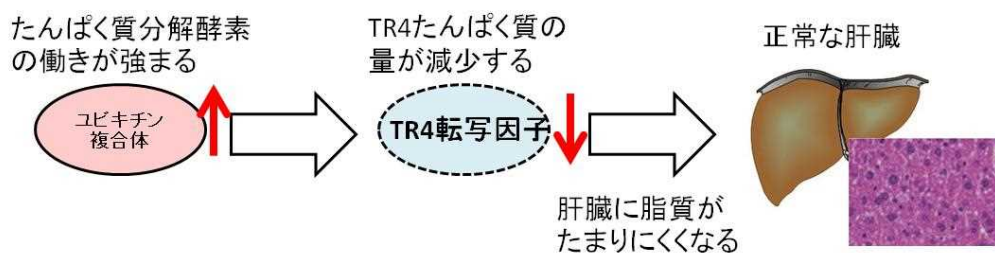


図8. SIRT7はTR4たんぱく質を分解する酵素の働きを抑制する。SIRT7の働きが弱まると、TR4の量が減少し、肝臓に脂肪が貯まりにくくなる。