

2021 年 11 月 2 日

国立大学法人筑波大学

国立大学法人東京大学

国立研究開発法人日本医療研究開発機構

メタボリックシンドロームを制御する代謝産物センサー分子を発見

メタボリックシンドロームの病態は、これまでインスリンを中心としたホルモンの働きの異常として説明されてきました。しかし、肥満の肝臓でインスリンの働きに問題が生じると糖尿病になることは説明できる一方、脂肪の合成が進んで脂肪肝になることはうまく説明できないなど、問題点も指摘されています。本研究では、細胞内の代謝の過程で生じる代謝産物とそれに反応する代謝産物センサー分子を用いると、メタボリックシンドロームの病態が適切に説明できることを見だし、これが新しい治療標的になり得ることを示しました。

本研究では、2つの代謝産物、糖を使ったエネルギー代謝と連動する NADH と、脂質を使ったエネルギー代謝と連動する脂肪酸 CoA のバランスが重要で、それを認識するセンサー分子 CtBP2 が代謝を調節していることを明らかにしました。すなわち、健康な状態では、CtBP2 は NADH と結合して活性化しており、肝臓では糖新生や脂質合成を抑え、糖尿病や脂肪肝にならないように働きますが、肥満になると、脂肪酸 CoA が肝臓内で増加して CtBP2 の機能を抑制し、糖新生や脂質合成が増加し、糖尿病や脂肪肝をもたらします。このメカニズムは、CtBP2 の分子構造に基づく NADH や脂肪酸 CoA の結合状態の解析からも裏付けられました。さらに、肥満の肝臓で CtBP2 を活性化すると糖尿病や脂肪肝が劇的に改善することが分かりました。

本研究は、これまでにない形で代謝を理解するものであり、メタボリックシンドロームの新しい治療法開発の可能性を示唆しています。

研究代表者

筑波大学 医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科

関谷 元博 准教授

島野 仁 教授

東京大学 大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻

津本 浩平 教授

研究の背景

肥満を中心とするメタボリックシンドロームの罹患者数は増加の一途であり、有効な治療薬はまだ不足しているのが実情です。肥満関連の疾患群の病態における肝臓の役割は大きく、肝臓の糖新生は糖尿病に、脂質合成は脂肪肝に大きく寄与します。糖尿病は脳卒中や心筋梗塞の発症に強く関わりますし、がんとの関連も示唆されています。脂肪肝も、進展すると非アルコール性脂肪肝炎、さらには肝硬変や肝癌まで進む例があり、経過観察だけではなく、積極的に治療すべき病態だと考えられるようになってきました。

こうした病態の治療は、主に血糖低下作用を有するインスリンの働きの理解に基づいて進められてきました。つまり、肥満においてはインスリンの作用が各種臓器で減弱しており（インスリン抵抗性）、それを改善することで糖尿病を改善しようとするものです。しかしながら、インスリンの作用は、体重の増加作用や肝臓では脂質合成の促進、すなわち脂肪肝を助長する作用があり、従来の考え方だけでは肥満関連疾患の適切な治療はできないことが示唆されていました。

細胞内には非常に複雑な代謝経路が張り巡らされていますが、そこで生み出される代謝産物がさまざまな生命現象に関与することが明らかになってきています。例えば、免疫細胞の中には、侵入した細菌などを除去する細胞もあれば、免疫記憶を司る細胞もありますが、そうした違いは細胞内の代謝の違いから生み出されていると報告されています。がん細胞も、糖の分解に特化した代謝とそれによって生じる代謝産物が、がん細胞をがん細胞らしくしていることが明らかになっています。

そこで本研究では、肥満やメタボリックシンドロームの病態を、代謝産物を中心とした理解から解き明かすことができないか検証しました。

研究内容と成果

本研究では、さまざまな基礎的な検討から、CtBP2 というタンパク質分子が、代謝産物と肥満に認められる代謝異常をつなぐ責任分子であることを突き止めました。すなわち、CtBP2 は糖を使ったエネルギー代謝と連動する代謝産物の NADH ^{注1)} が結合すると活性化され、脂質を使ったエネルギー代謝と連動する代謝産物である脂肪酸 CoA ^{注2)} が結合すると不活性化されることが明らかになりました。このことから CtBP2 は、こうしたエネルギー代謝産物のバランスを検知する代謝産物センサーであることが分かりました。

CtBP2 にはさまざまな遺伝子の発現を抑える機能があることが知られています。肝臓において、CtBP2 は、健康な人では活性化して、糖新生や脂質合成といった肥満・メタボリックシンドロームの病態を作り出す遺伝子の発現を抑制し、肥満関連の病態が起らないようにしていること、一方、肥満の肝臓では脂肪酸 CoA が増加することによって不活性化され、糖新生や脂質合成が増加し、糖尿病・脂肪肝を作り出していることが明らかになりました。さらに、こうした発見に基づき、肥満の肝臓で CtBP2 を活性化すると糖尿病・脂肪肝が劇的に改善することを見いだしました（図1）。このことは、これまで考えられていたインスリンなどのホルモンによって制御される代謝だけでなく、CtBP2 を中心とした代謝産物によって制御される新しい代謝システムがあること、CtBP2 の活性化がメタボリックシンドロームの新しい治療法になり得ることを示しています。

さらに、CtBP2 の分子構造を調べたところ、特定の骨格を有する代謝産物を収容するポケット構造が認められました。NADH がこのポケットに結合すると、CtBP2 の2分子が会合した二量体を形成しますが、脂肪酸 CoA の場合は、CtBP2 のポケット構造に CoA 部位が、CtBP2 二量体の2つの分子の会合面に脂肪酸の長い鎖状部分が結合し、二量体化を防いでいることが分かりました（図2左）。こうした構造の理解は、今後の新しい治療薬の開発に重要な情報となります（図2右）。

今後の展開

本研究チームは、肥満関連の病態において、CtBP2 が肝臓以外の臓器でどのように働いているか、検証しています。また今回示した新しい代謝産物を中心とした肥満関連の病態理解を、新しい治療法の開発につなげるべく研究を進める予定です。代謝産物は、がんや免疫などさまざまな領域の生命現象を調節していることから、今回発見した代謝制御システムは、肥満関連の病態以外の生命現象も説明できる可能性を秘めています。

参考図

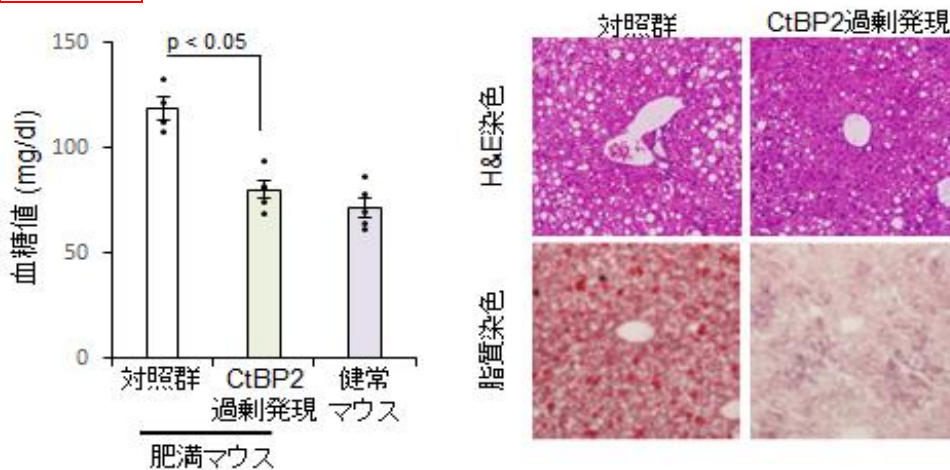


図1 CtBP2 過剰発現による糖尿病と脂肪肝の改善

肥満モデルマウスの肝臓に CtBP2 の過剰発現を行うと、血糖値は健常マウスと同程度に低下し（左図）、脂肪肝も顕著に改善した（右図）。

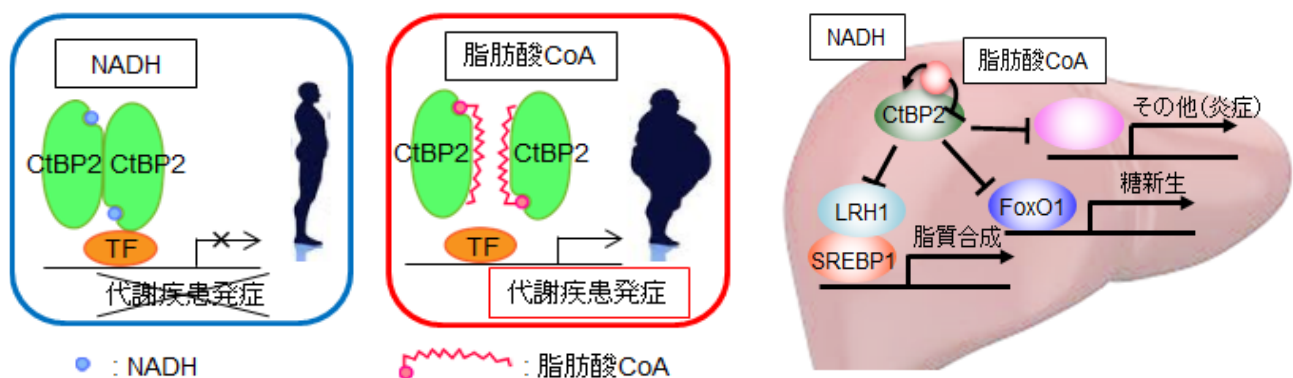


図2 本研究により明らかになった CtBP2 の働き

（左図）CtBP2 を中心とした新しい代謝制御システム。CtBP2 は、NADH が結合すると二量体（活性型）、脂肪酸 CoA が結合すると単量体（不活性型）を形成する。活性型は健康状態では活性化し、代謝疾患発症に関わる転写因子（TF）に結合してその機能を抑制するが、肥満病態では脂肪酸 CoA の増加を反映して不活性化され、代謝疾患発症につながる遺伝子群の発現が増加する。

（右図）肝臓における CtBP2 を中心とする分子基盤。CtBP2 は、肝臓においては糖新生、脂質合成に重要な転写因子（LRH1、FoxO1 等）に結合し、その機能を抑える役割を果たすが、肥満病態ではそうした抑制が生じない。肥満により不活性化された CtBP2 を再活性化すると代謝疾患改善効果を示す。

用語解説

注1) NADH (ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド)

還元型の NADH と酸化型の NAD^+ があり、さまざまな代謝反応において補酵素として働く代謝産物。ミトコンドリアではエネルギー産生にも使われる。

注2) 脂肪酸 CoA

炭素、水素、酸素が鎖状につながった脂質が脂肪酸で、そのままでは細胞毒性があるため、細胞内に取り込まれるとすぐに CoA (補酵素 A) を付加される。細胞内に取り込まれた脂肪酸 CoA はミトコンドリアでエネルギー産生に利用されたり、その他細胞膜の構成成分として、あるいは他の生体脂質の構成成分として使われるなど多彩な役割を発揮する。

研究資金

本研究は、AMED 革新的先端研究開発支援事業(PRIME)「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」研究開発領域(研究開発総括：横山信治)における研究開発課題「新規エネルギー代謝センサー分子によって制御される脂質代謝経路の解明と医療応用」(研究開発代表者：関谷元博)、科研費、鈴木万平糖尿病財団、武田科学振興財団、小野医学研究財団、鈴木建三記念医科学応用研究財団、MSD 生命科学財団、ノバルティス科学振興財団、他の研究プロジェクトの一環として実施されました。

掲載論文

【題 名】 The transcriptional corepressor CtBP2 serves as a metabolite sensor orchestrating hepatic glucose and lipid homeostasis

(CtBP2 は代謝産物センサーとして機能し、肝臓の糖・脂質代謝に重要な役割を果たしている)

【著者名】 Motohiro Sekiya, Kenta Kainoh, Takehito Sugasawa, Ryunosuke Yoshino, Takatsugu Hirokawa, Hiroaki Tokiwa, Shogo Nakano, Satoru Nagatoishi, Kohei Tsumoto, Yoshinori Takeuchi, Takafumi Miyamoto, Takashi Matsuzaka, Hitoshi Shimano

【掲載誌】 Nature Communications

【掲載日】 2021 年 11 月 2 日

【DOI】 10.1038/s41467-021-26638-5

問い合わせ先

【研究に関すること】

関谷 元博 (せきや もとひろ)

筑波大学 医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科 准教授

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

東京大学 大学院工学系研究科 広報室

【AMED事業に関すること】

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

シーズ開発・研究基盤事業部 革新的先端研究開発課