

脂肪酸により脂質の生合成を制御する新規経路を発見

SREBP は生体内で脂質の生合成を担う重要なタンパク質です。本研究では、特に脂肪酸合成を担う SREBP-1c の新たな切断酵素を発見するとともに、SREBP-1c による肝臓の脂肪酸の生合成が飽和脂肪酸により活性化され、多価不飽和脂肪酸により抑制されるメカニズムを初めて明らかにしました。

転写因子 SREBP（ステロール調節配列結合タンパク質）は脂質生合成の主要制御因子です。細胞内の小胞体に存在する前駆体 SREBP タンパク質は、ゴルジ体を経て核内に移行して脂質の生合成関連遺伝子を転写促進する働きがあり、コレステロール制御機構の中核となっています。一方、SREBP ファミリーの一つである SREBP-1c は、脂肪酸合成を活性化し、多価不飽和脂肪酸によって抑制されますが、そのメカニズムは、まだ十分に解明されていませんでした。

本研究グループは、脂肪酸合成を担う SREBP-1c の新たな切断機構と脂肪酸による切断制御を明らかにしました。この際の SREBP-1c タンパク質の切断は小胞体で起こり、小胞体膜に存在するロンボイドプロテアーゼ RHBDL4 が SREBP-1c の新規切断酵素であることを見いだしました。この切断は、飽和脂肪酸により活性化、多価不飽和脂肪酸により不活性化され、脂肪酸の種類による RHBDL4 の活性調節が示されました。さらに、VCP 複合体が、切断部位によって小胞体膜に切れ残っている SREBP-1c タンパク質を、小胞体から引き抜く新しいメカニズムも明らかにしました。RHBDL4 遺伝子欠損マウスに高脂肪・高コレステロール飼料を摂取させた際の肝臓では、SREBP-1c の切断活性化が抑制され、結果として、脂肪酸合成、多価不飽和脂肪酸の合成と取り込み、リポタンパク質分泌の分泌に関わる標的遺伝子群の発現誘導が阻害され、脂肪肝の病態が改善しました。

今回発見した RHBDL4-SREBP-1c 経路は、脂肪酸による脂質ホメオスタシス機構の一つであり、メタボ病態や脂質代謝異常を基盤とした生活習慣病に対する新たな治療戦略の構築につながると期待されます。

研究代表者

筑波大学医学医療系

島野 仁 教授

研究の背景

SREBP（ステロール調節配列結合タンパク質）^{注1}は脂質の生合成と取り込みを制御する転写因子で、前駆体として細胞内の小胞体膜に存在します。SREBPが核内で転写因子としての役割を果たすためには、前駆体が切断され、小胞体膜から離れる必要があります。コレステロールが不足すると、SREBPは、タンパク質 SCAP^{注2}によって小胞体からゴルジ体に運ばれ、切断酵素 S1P と S2P により切断されます。切断された SREBP の N 末端断片は核に移行して転写因子として働きます。しかし、細胞内のコレステロールが豊富な場合は、タンパク質 Insig^{注3}が SREBP-SCAP 複合体と相互作用し、ゴルジ体への移行を阻止します。このように、SREBP のタンパク質切断活性化は、コレステロール依存性システムによって厳密に制御されています（参照図右）。一方、SREBP ファミリーの一つである SREBP-1c のタンパク質切断活性化システムは、コレステロールに加えて、インスリン、炭水化物、多価不飽和脂肪酸などのさまざまな栄養関連因子の影響を受けることが報告されています。本研究グループは、これまでに、脂肪酸による SREBP-1c タンパク質切断活性化システムは、タンパク質分解酵素セリンプロテアーゼによって小胞体で起こることを報告していますが（Nakakuki M et al., *J Biochem*, 2014）、そのメカニズムには不明な点が多く残されていました。

研究内容と成果

本研究では、脂肪酸による SREBP-1c タンパク質切断活性化酵素を同定するため、S2P を含む膜内プロテアーゼファミリーを評価したところ、ロンボイドプロテアーゼ^{注4}RHBDL4 を見いだしました。RHBDL4 は小胞体で SREBP-1c を直接切断しました（参考図中央）。RHBDL4 の切断活性は、脂肪酸の種類によって制御され、飽和脂肪酸は RHBDL4 を活性化し、不飽和脂肪酸は不活性化しました。RHBDL4 により切断された SREBP-1c は複数の異なる断片を生じ、そのうち、短い断片は核内に移行されますが、長い断片は小胞体膜に埋もれたままであり、核内移行にはさらに小胞体膜に残存する断片を取り出すステップが必要になります。このステップは VCP 複合体^{注5}が行うことも分かりました（参考図左）。

RHBDL4 遺伝子欠損マウスでは、ウェスタンダイエット（コレステロールや脂肪を多く含む欧米型の食事）による SREBP-1c の活性抑制に伴い、肝臓での脂質合成、特に多価不飽和脂肪酸の合成と取り込み、リポタンパク質分泌に関わる遺伝子の誘導が阻害されました。また、これらの遺伝子の発現変動が脂質代謝を改善し、ウェスタンダイエットが引き起こす脂肪肝が改善しました。RHBDL4 は飽和脂肪酸により活性化され、多価不飽和脂肪酸により不活性化されることから、RHBDL4 は脂肪酸組成の変化に応答し、脂質ホメオスタシスを維持する新規因子であることが示唆されました。

今後の展開

脂肪酸の量や種類の違いによって応答する、脂質ホメオスタシス機構の一つである RHBDL4-SREBP-1c 経路の発見は、臓器脂質の蓄積病態、すなわち脂肪毒性のメカニズムや炎症との関連の理解、さらには、メタボ病態や脂質代謝異常を基盤とした生活習慣病に対する新たな治療戦略の構築につながると期待されます。

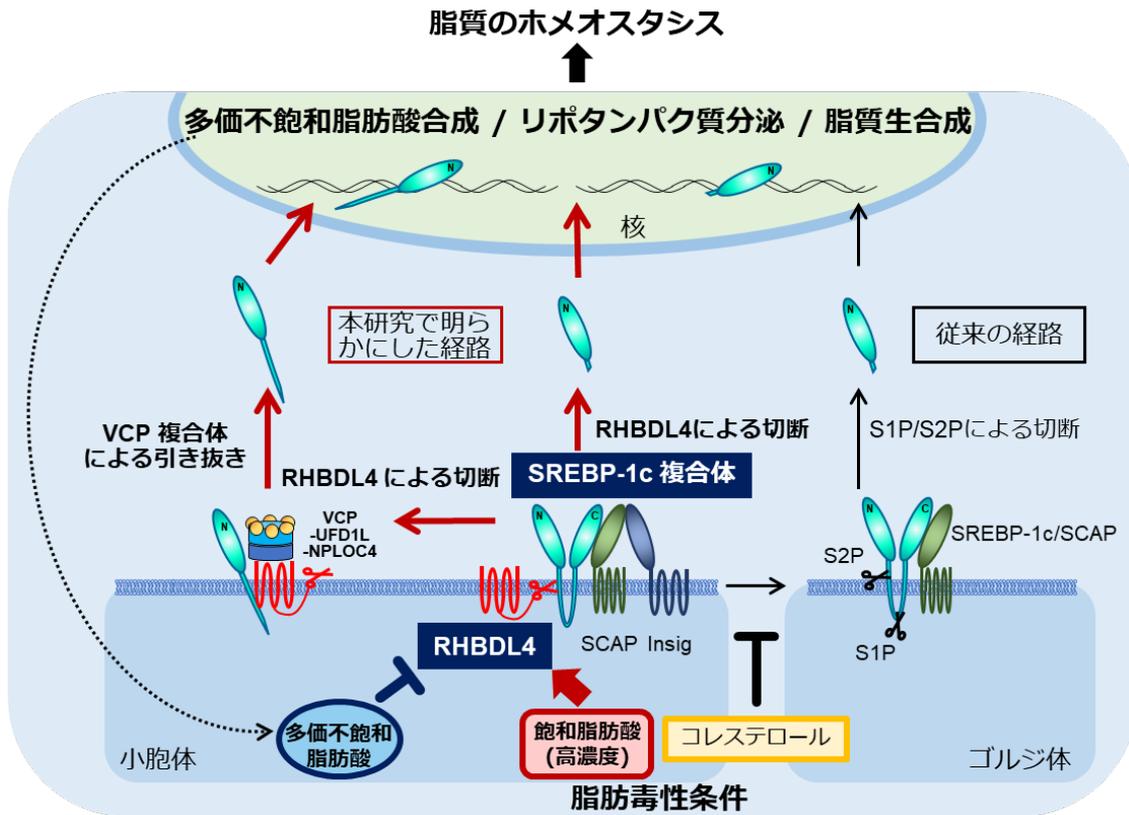


図 本研究の概要

SREBP-1c タンパク質は小胞体で SCAP、Insig と複合体を形成している。従来の経路では、SREBP-1c はコレステロールが不足すると、SCAP によってゴルジ体に移行し、S1P、S2P プロテアーゼにより切断された SREBP-1c の N 末端は核に移行し、転写因子として働く (図右側)。本研究では、細胞内で高濃度の飽和脂肪酸やコレステロールが存在する脂肪毒性条件では、RHBDL4 によって小胞体膜上で SREBP-1c タンパク質が切断される (図中央)、また、RHBDL4 による SREBP-1c の切断点は複数箇所があり、小胞体膜に包埋されている残存する SREBP-1c 断片は VCP 複合体により膜から引き抜かれる (図左側) という新規経路を明らかにした。多価不飽和脂肪酸は RHBDL4 による SREBP-1c の切断を抑制する。RHBDL4 により切断された SREBP-1c の N 末端は核に移行し、多価不飽和脂肪酸合成、リポタンパク質分泌、脂質合成関連遺伝子の発現を制御することで、生体内の脂質のホメオスタシスを調節する。

用語解説

注1) SREBP (sterol-regulatory element-binding protein)

コレステロールや脂肪酸の代謝の中心的役割を担うタンパク質。SREBP-1a、-1c、-2 のサブタイプがあり、それぞれ、リン脂質、脂肪酸、コレステロールの産生制御、肝臓と脂肪組織における脂肪酸とトリグリセリドの合成、コレステロールレベルの維持を担っている。

注2) SCAP (SREBP-cleavage-activating protein)

低コレステロール時に SREBP の小胞体からゴルジ体への輸送を制御するタンパク質。

注3) Insig (Insulin induced gene)

コレステロール存在下で、SCAP-SREBP 複合体を小胞体に保持する機能を持つタンパク質。

注4) ロンボイドプロテアーゼ

ほとんどすべての生物種に存在するタンパク質のポリペプチド鎖を切断するプロテアーゼ (加水分解酵

素)。膜内プロテアーゼファミリーに属するセリンプロテアーゼに分類される。ヒトでは酵素活性を持っている5つのロンボイドプロテアーゼが存在する。RHBDL4はRHBDD1とも呼ばれる。

注5) VCP (Valosin Containg Protein) 複合体

すべての真核生物が持つ分子シャペロン (他のタンパク質が正しい折り畳み構造になるよう助けるタンパク質)。VCPはp97とも呼ばれ、ユビキチン化タンパク質を認識し、プロテアソームによる分解に関与する。

研究資金

本研究は、文部科学省科学研究費補助事業(科研費)新学術領域研究「予防を科学する炎症細胞社会学」JP17H06395(島野仁)、基盤研究(A)15H02541および18H04051(島野仁)、基盤研究(C)16K01811および19K11737(韓松伊)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の革新的研究開発支援事業(CREST)「脂肪酸の鎖長を基軸とした疾患の制御機構と医療展開に向けた基盤構築」16gm0910003h0002(島野仁)、小野医学研究振興財団(韓松伊)の支援によって実施されました。

掲載論文

【題名】 Rhomboid protease RHBDL4/RHBDD1 cleaves SREBP-1c at endoplasmic reticulum monitoring and regulating fatty acids.

(ロンボイドプロテアーゼ RHBDL4/RHBDD1 は小胞体で SREBP-1c を切断し、脂肪酸の感知と制御を行う。)

【著者名】 Song-iee Han¹, Masanori Nakakuki¹, Yoshimi Nakagawa, Yunong Wang, Masaya Araki, Yuta Yamamoto, Hiroaki Tokiwa, Hiroyuki Takeda, Yuhei Mizunoe, Kaori Motomura, Hiroshi Ohno, Kenta Kainoh, Yuki Murayama, Yuichi Aita, Yoshinori Takeuchi, Yoshinori Osaki, Takafumi Miyamoto, Motohiro Sekiya, Takashi Matsuzaka, Naoya Yahagi, Hirohito Sone, Hiroaki Daitoku, Ryuichiro Sato, Hiroyuki Kawano, Hitoshi Shimano

¹ 貢献度が同等の筆頭著者

【掲載誌】 *PNAS Nexus*

【掲載日】 2023年11月8日

【DOI】 10.1093/pnasnexus/pgad351

問い合わせ先

【研究に関すること】

島野 仁 (しまの ひとし)

筑波大学医学医療系 教授

URL: <https://www.u-tsukuba-endocrinology.jp/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp