



令和3年6月17日

報道機関 各位

東北大学大学院薬学研究科
同志社大学大学院生命医科学研究科

糖尿病を予防する新規 RNA を発見 —生活習慣病を予防する新たな戦略開発に期待—

【発表のポイント】

- 糖尿病を悪化する悪玉“セレノプロテインP (SeP)”^{注1}を低下させる新規 RNA を発見しました。
- 新規 RNA は、セレノプロテインPタンパク質を低下する活性を持つことから、L-IST (Long Non-coding RNA-Inhibitor of Selenoprotein P Translation) と命名しました。
- 緑茶に含まれるエピガロカテキンガレートがこの L-IST を増加させることを明らかにしました。

【概要】

“セレノプロテインP”は、体にとって必要なタンパク質ですが、増えすぎるとインスリンの効果を弱めて血糖値を増加させる作用があります。そのため、糖尿病で増加するセレノプロテインPは病態を悪化する“悪玉”として知られており、セレノプロテインPを一定に保つことが健康を維持する上で重要と考えられます。東北大学大学院薬学研究科の斎藤芳郎教授と同志社大学大学院生命医科学研究科の三田雄一郎助教らは、セレノプロテインPに注目して研究を進める中で、それと似た構造を持つ遺伝子CCDC152を発見しました。次にその機能を調べたところ、CCDC152 遺伝子は RNA として作用し、セレノプロテインPタンパク質を下げる働きがあることが明らかとなったことから、CCDC152をL-IST (Long Non-coding RNA-Inhibitor of Selenoprotein P Translation) と命名しました。そこでL-ISTを増加させる化合物を探したところ、糖尿病予防効果で知られている緑茶成分エピガロカテキンガレートにL-ISTを増加し、セレノプロテインPを下げる作用があることが分かりました。今後、L-ISTを増加させ、生活習慣病を予防・治療する新たな戦略開発が期待されます。

この研究成果は、2021年6月18日(金曜日)に英国科学誌『Nucleic Acids Research』にオンライン掲載予定です。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(A)や新学術領域(生命金属科学)、AMED 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業により実施しました。

【問い合わせ先】

東北大学大学院薬学研究科

教授 斎藤芳郎

電話 022-795-6870

E-mail yoshiro.saito.a8@tohoku.ac.jp

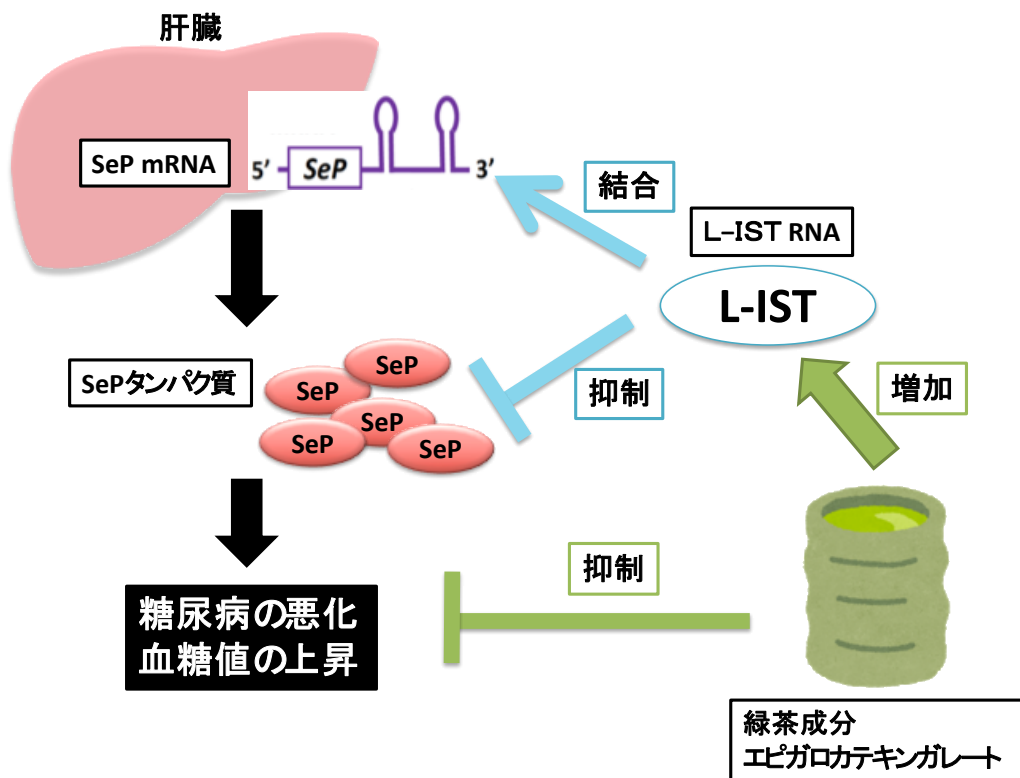


図1 本研究の概要

肝臓で合成され分泌されるセレノプロテインP (SeP) は、増えすぎると糖尿病を悪化する悪玉です。我々は、SePのmRNAと結合し、SePタンパク質の合成を抑制する新規遺伝子“L-IST”を発見しました。糖尿病予防効果があることが知られている緑茶成分エピガロカテキンガレートが、L-ISTを増加し、SePタンパク質を下げる作用があることが分かりました。

【詳細な説明】

研究の背景

肝臓で合成され血液中に分泌される“セレノプロテインP (SeP)”は、必須微量元素セレン^{注2}を含むタンパク質で、各臓器にセレンを運ぶ重要な役割を担うタンパク質です。しかし、糖尿病患者では、SeP mRNA^{注3}が増加し、それに伴って SeP タンパク質が増加することが分かっています。増加した SeP は、血糖値を下げる作用を持つインスリンの分泌を抑制し、インスリンの効果を弱めることから、血糖値を増加する“悪玉”として作用することが分かってきました。そのため、SeP タンパク質を一定の値に保つことが生活習慣病の予防、健康維持に重要と考えられます。

研究の概要

東北大学大学院薬学研究科 斎藤芳郎教授、同志社大学大学院生命医科学研究科 三田雄一郎助教らの研究グループは、SeP 遺伝子の配列についてデータベース上を解析した結果、SeP と似た構造を持つ遺伝子 CCDC152 を偶然発見しました。CCDC152 遺伝子は、その存在は知られていま

たが、その機能は知られていませんでした。CCDC152 遺伝子の機能について調べるため、SeP を発現分泌する肝臓由来 HepG2 細胞への作用を解析しました。HepG2 細胞に CCDC152 遺伝子を発現させた結果、SeP mRNA 量は変化しませんでした。SeP タンパク質の発現量が減少することが分かりました。この結果から、CCDC152 が SeP タンパク質の量を下げることが分かりました。SeP タンパク質を低下するメカニズムを詳細に解析した結果、CCDC152 は RNA として作用し、SeP mRNA に結合して、SeP タンパク質の合成を抑制することが分かりました。以上、CCDC152 遺伝子は SeP タンパク質の合成(翻訳)を抑制する RNA 分子として機能することから、L-IST (Long Non-coding RNA-Inhibitor of Selenoprotein P Translation)と命名しました。次に、L-IST を増加する化合物を探したところ、緑茶に含まれるエピガロカテキンガレート EGCg^{注4} が L-IST を増加する作用があり、SeP タンパク質を低下する作用があることが分かりました。

社会的意義と今後の展望

SeP は、各組織に必須微量元素セレンを運ぶ重要な役割を担っている一方、過剰になると糖尿病を悪化する悪玉となるため、その濃度を一定に保つことが健康維持に重要であると考えられます。これまで高血糖や高脂肪により SeP タンパク質の発現が増加することが分かっていますが、SeP 発現を低下する機構の存在は知られていませんでした。本研究による L-IST の発見から、SeP の暴走を防ぎ、糖代謝を一定に保つ体の仕組みが明らかになりました。また、L-IST を増加し、SeP を低下する食品由来成分 EGCg が本研究で初めて発見されました。緑茶は、古くから糖尿病の予防効果があることが知られていますが、L-IST を介した SeP 発現低下作用が予防効果に寄与している可能性が考えられます。今後、SeP レベルの高い糖尿病患者およびその予備軍に対する EGCg のサプリメントや、EGCg をリード化合物とした L-IST 発現増加薬などの開発が期待されます。本研究から、SeP レベルを標的とした生活習慣病の新たな予防・治療戦略が提示されます。

【論文題目】

Title: Identification of a Novel Endogenous Long Non-coding RNA that Inhibits Selenoprotein P Translation

Authors: Y Mita, R Uchida, S Yasuhara, K Kishi, T Hoshi, Y Matsuo, T Yokooji, Y Shirakawa, T Toyama, Y Urano, T Inada, N Noguchi, and Y Saito

Journal: Nucleic Acids Research

DOI: 10.1093/nar/gkab498

用語の説明

注1 セレノプロテインP(SeP): 必須微量元素セレンを含むタンパク質で、肝臓で主に合成され、血液中に分泌される。分泌された SeP は、各臓器にセレンを運ぶ役割を果たす。これまで、糖尿病患者において SeP が増加し、増加した SeP(過剰 SeP)がインスリンの効果を弱めること(インスリン抵抗性)や、インスリンの分泌を抑制し、糖尿病態を悪化することが知られている。

注2 セレン: 必須微量元素の一つであり、生体内ではタンパク質に含まれる。セレンを含むタンパク質の中には、活性酸素を還元・無毒化し、活性酸素から生体を守る抗酸化作用を示すものが

知られる。一方で、セレンは反応性の高い元素で、毒性も高いことも知られている。

注3 mRNA:DNA の持つ遺伝情報を元に合成される核酸。mRNA の配列を元にタンパク質が合成される(翻訳と呼ばれる)。これまで多くの遺伝子は、タンパク質として機能すると考えられていたが、近年 RNA として機能する遺伝子も数多く知られるようになった。

注4 エピガロカテキンガレート EGCg:緑茶に豊富に含まれる成分で、活性酸素を除去する抗酸化作用や糖尿病予防効果が知られる。多くのサプリメントも開発されている。