

脂肪肝発症の新たなメカニズムを解明

- 脂肪性肝疾患予防法の開発に期待 -

【研究概要】

東北大学大学院歯学研究科先端再生医学研究センターの犬塚 博之准教授（センター長 福本 敏教授）らのグループは、米国の Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School との共同研究により、高脂肪食の過剰摂取に起因する脂肪肝発症メカニズムを解明しました。食生活の欧米化に伴い非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）^{注1}が年々増加していますが、本研究により、脂肪性肝疾患の予防法・治療法の開発に貢献することが期待されます。

本研究成果は、米国東部時間の2017年1月3日（日本時間1月4日）に米科学雑誌 Science の姉妹紙である Science Signaling 誌（電子版）に掲載されました。本研究は、文部科学省科学研究費助成事業の支援を受けて行われました。

【研究のポイント】

- 肝臓細胞において、脂肪合成を促進する働きを持つタンパク質 beta-TRCP1 を同定しました。
- 脂肪合成促進タンパク質 beta-TRCP1 の働きを抑制することで、脂肪性肝疾患の新規予防法の開発が可能となることを示唆することができました。

【研究内容】

食生活の欧米化に伴い、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）が年々増加しています。NAFLD は先進国において最も頻度の高い肝疾患とされており、我が国では成人の1割から3割が罹患しているとも推定されています。我々は beta-TRCP1 と呼ばれる、細胞内で不要となったタンパク質を分解・除去する役割を担う分子に着目し解析を進める過程で、脂肪肝発症に関わる新たな分子機構を発見しました。

細胞には、細胞内で不要となったタンパク質を積極的に分解し、除去するタンパク質品質管理機能が備わっています。その機能に積極的に関与しているのが、ユビキチン・プロテアソーム系^{注2}と呼ばれるタンパク質分解機構です。このユビ

キチン・プロテアソーム系は、細胞周期、免疫、代謝など様々な細胞機能を調節することが知られています。その中で **beta-TRCP1** は、細胞内の幅広い種類のタンパク質に結合し、それらを分解に導くことで、細胞機能の調節に関与すると考えられています。

私たちは、**beta-TRCP1** の機能解明を目的として、**beta-TRCP1** の基質^{注3} の探索を行い、**Lipin1** と呼ばれる新たな基質タンパク質を同定しました。**Lipin1** は、肝臓において脂肪の消費を促進し、脂肪の合成を抑制する働きが報告されていることから、**beta-TRCP1** が **Lipin1** タンパク質を分解することで、肝臓での脂肪合成を促進することが予想されました（図 1-A）。実際に **beta-TRCP1** を培養肝臓細胞で欠損させたところ、**Lipin1** タンパク質が分解されずに細胞内に蓄積し、それに伴い細胞内で脂肪の合成量が減少することを確認しました（図 1-B）。この仕組みが実際に生体内でも機能していることを確かめるため、**beta-TRCP1** を全身で欠損させた **beta-TRCP1** ノックアウトマウス^{注4} と野生型マウスにそれぞれ高脂肪食を長期間摂取させ、肝臓における脂肪の蓄積量を観察しました。その結果、高脂肪食摂取後に野生型マウスで観察される脂肪肝が、**beta-TRCP1** ノックアウトマウスで抑制されることを発見しました（図 1-B、図 2）。この研究成果により、NAFLDをはじめとした脂肪性肝疾患に対する有効な予防法・治療法の開発につながることを期待されます。

【用語説明】

- 注1. 非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）： 明らかな飲酒歴を持たないが、肥満や糖尿病などの生活習慣病が原因で発症する。肝細胞に中性脂肪がたまることに起因する肝障害の総称。
- 注2. ユビキチン・プロテアソーム系： ユビキチンと呼ばれる標識タンパク質を基質タンパク質に付加し、それらをプロテアソームと呼ばれる巨大酵素複合体で分解するシステム。タンパク質品質管理や細胞周期・免疫応答など、あらゆる細胞機能に重要な役割を担っている。
- 注3. 基質： 酵素が作用して反応を起こす対象となる物質のこと。
- 注4. ノックアウトマウス： 遺伝子操作により、標的となる遺伝子に変異を導入して目的の遺伝子産物（タンパク質）を作らせなくした遺伝子変異マウスのこと。**beta-TRCP1** ノックアウトマウスは、体の中の全細胞で **beta-TRCP1** タンパク質を欠損している。

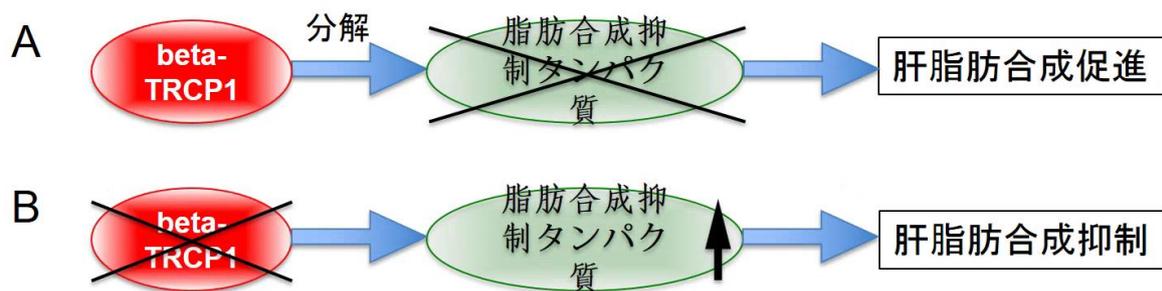


図 1. beta-TRCP による肝脂肪合成調節のメカニズム

(A) beta-TRCP は、肝脂肪合成抑制タンパク質 (Lipin1) を分解することで、肝脂肪の合成を促進する。(B) beta-TRCP の働きを抑制すると、肝脂肪の合成が抑えられる。

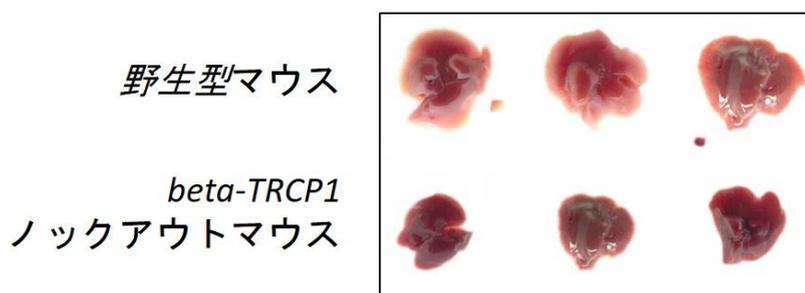


図 2. 高脂肪食負荷後の野生型マウスと beta-TRCP1 ノックアウトマウスの肝臓の比較
beta-TRCP ノックアウトマウスの肝臓では、高脂肪食の過食によって生じる過剰な脂肪の蓄積が抑制される。

【論文題目】

Title: The SCF/beta-TRCP E3 ubiquitin ligase complex targets Lipin1 for ubiquitination and degradation to promote hepatic lipogenesis

Authors: Kouhei Shimizu, Hidefumi Fukushima, Kohei Ogura, Evan C. Lien, Naoe Taira Nihira, Jinfang Zhang, Brian J. North, Ailan Guo, Katsuyuki Nagashima, Tadashi Nakagawa, Seira Hoshikawa, Asami Watahiki, Koji Okabe, Aya Yamada, Alex Toker, John M. Asara, Satoshi Fukumoto, Keiichi I. Nakayama, Keiko Nakayama, Hiroyuki Inuzuka, Wenyi Wei

Journal: Science Signaling

Published date: January 3, 2017

日本語タイトル : SCF/beta-TRCP E3 ユビキチンリガーゼ複合体は、ユビキチン化依存的に Lipin1 タンパク質を分解して、肝臓での脂肪合成を促進する

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院歯学研究科
先端再生医学研究センター
センター長 福本 敏 (ふくもと さとし)
電話 : 022-717-8380
E-mail: fukumoto@dent.tohoku.ac.jp

准教授 犬塚 博之 (いぬづか ひろゆき)
電話 : 022-717-8256
E-mail: hinuzuka@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院歯学研究科
総務係
堀田 さつき (ほりた さつき)
電話 : 022-717-8244
E-mail: den-syom@grp.tohoku.ac.jp