

# ビタミン D が体内の脂質量を抑制 メタボや癌の予防に期待

京都大学(総長:山極壽一)物質-細胞統合システム拠点(iCeMS=アイセムス)の上杉志成(うえすぎ・もとなり)副拠点長・教授、大学院医学研究科 浅野理沙(あさの・りさ)博士課程学生らは、生体内に存在するビタミン D が、脂質生合成を抑制することを発見しました。

生物は脂質の量を様々な方法で調節しており、脂質調節に異常があると、メタボリックシンドロームや癌などの疾患を引き起こします。本研究では脂質生合成の指令塔である転写因子 \*1 SREBP\*<sup>2</sup> (Sterol Regulatory Element-binding Protein)に着目し、ビタミン D 代謝物が SREBP の活性を調節していることを新たに発見しました。そのメカニズム解析を進めたところ、ビタミン D が SREBP の働きをこれまで知られていなかった方法で抑えていることが分かりました。

ビタミン D についてはこれまで、疫学的な報告により、メタボリックシンドロームや癌などの疾患の予防に効果があることが分かっていたのですが、そのメカニズムについては不明なままでした。しかし、今回の生化学的なアプローチにより、脂質代謝とビタミン D との関係が、分子レベルで明らかになってきました。

ビタミン D 代謝物は生体内に元々存在する(=内因性である)ため、安全性が高く、今後、メタボリックシンドロームや癌の予防に効果のある人工ビタミン D の作成などに応用されることが期待されます。

本成果は米国東部時間 2017 年 1 月 26 日正午(日本時間 27 日 午前 2 時)に、米科学誌「Cell Chemical Biology」で公開されました。

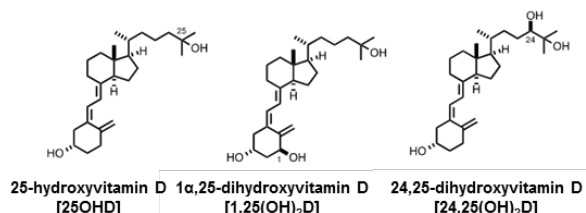
## 1. 背景

脂質代謝の中心的調節因子である SREBP は、結合タンパク質 SCAP<sup>3</sup> (SREBP Cleavage-activating Protein) と安定な複合体を形成し、小胞体膜上に存在しています。脂質やステロールレベルが低いとき、SREBP は SCAP の働きによって小胞体膜からゴルジ体へと移行し、そこでプロテアーゼによるプロセッシングを受けて活性型となります。その後核内で転写因子として働き、脂質やステロールの生合成に関与する遺伝子を活性化します。一方、生合成産物の一種であるコレステロールやオキシステロールは、直接 SCAP、及び別の小胞体膜タンパク質 Insig に作用し、SREBP-SCAP-Insig 三者複合体の形成を促し、SCAP のゴルジ体への移行ステップを抑制します。すなわち SREBP の活性化は、ステロールによるネガティブフィードバック機構によって制御を受けています。しかし、SREBP は生体内で複雑な制御を受けているため、その全貌は明らかではなく、さまざまな疾患への関与も知られています。例えば、ガン細胞や脂質疾患などにおいては、このネガティブフィードバックによる SREBP 制御機構が正常に機能していないと考えられています。

このような背景から、SREBP の複雑な生体内制御機構の理解及び制御を目的として、新規内因性 SREBP 阻害物質の探索を行いました。

## 2. 研究内容と成果

新規内因性 SREBP 阻害分子を見出すために、上杉研究室にある化合物ライブラリーの中から、269 種の脂質関連低分子からなる化合物群を使ってスクリーニングを行いました。その結果右図に示すような 3 種の水酸化ビタミン D がヒットとして見つかりました。



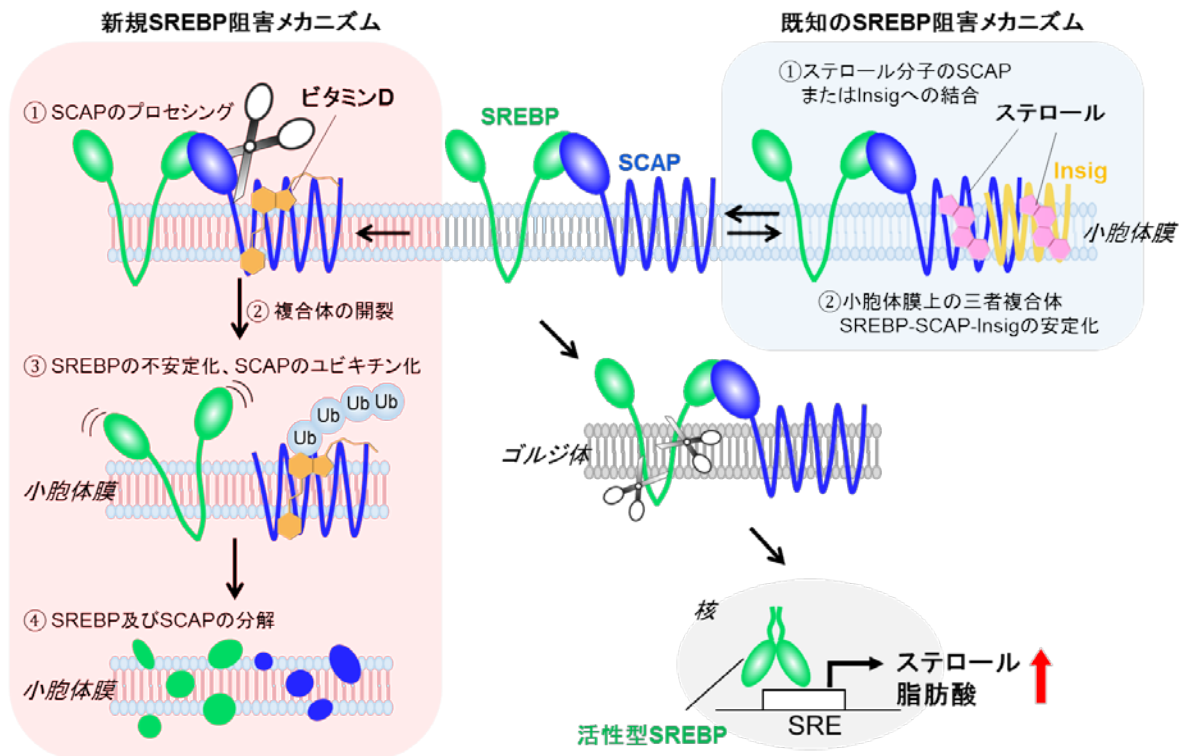
続いてそのメカニズムを明らかにするために、SREBP 及びその結合パートナーである SCAP に着目した結果、ビタミン D によって、SREBP、SCAP いずれも減少していることが分かりました。これは上述した内因性 SREBP 阻害分子であるステロールによるものとは異なる、新規のメカニズムです。

そこで次に SCAP に着目して詳細を解析しました。その結果、ビタミン D 依存的に SCAP がポリユビキチン化されていることが確認でき、ユビキチン・プロテアソーム系によって SCAP が分解されていることが確かめられました。更に詳細な解析を進めることで、SCAP のユビキチン化に先立って、プロテアーゼによる SCAP のプロセッシングが起きていることが明らかとなり、このプロセッシングが SCAP のユビキチン化及び分解の引き金になっていると考えられました。

そこで SCAP のプロセッシングの意味を確かめるために、大まかなプロセッシングサイトの同定を行い、その情報をもとに、ビタミン D 存在下でもプロセッシングを受けないビタミン D 耐性の SCAP 変異体を作成しました。その結果、期待通り、ビタミン D 耐性の変異体 SCAP 発現細胞においてのみ、SCAP の分解が止まり、更には SREBP の活性の回復も見られ、SCAP のプロセッシングの重要性が明らかになりました。

最後にビタミン D のターゲットを検討するために、ビオチン及び光反応基をもつビタミン D プローブを作成しました。細胞のライセートに対してプローブ処理を行った後、UV 照射することでプローブと結合タンパク質とをクロスリンクさせ、アビジンビーズを用いて精製した結果、SCAP のプローブ依存的な結合が見られました。つまり、ビタミン D が SCAP に直接作用して、プロセッシングを誘発している可能性が考えられました。

以上の知見から次のような SREBP の不活性化メカニズムが明らかになりました。『ビタミン D の作用により、SREBP の結合パートナーである SCAP がプロテアーゼによるプロセッシングを受け、SCAP-SREBP 複合体が壊れる。その後 SCAP はユビキチン・プロテアソーム系による分解を受け、それに伴い結合パートナーを失って不安定化した SREBP も分解する。これにより SREBP の活性化が抑えられている。』



### 3. 今後の展開

今回見つけた三種類の水酸化ビタミンDの中で、特に25-Hydroxyvitamin D (25OHD)が最も高いSREBP阻害活性を示します。この25OHDは、腎臓でCyp27b1による代謝を受けて1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH) $_2$ D)に変換されることが知られています。1,25(OH) $_2$ DはVitamin D receptor (VDR)の強力なアゴニストであるため、25OHDをSREBPの活性抑制目的で用いた場合、VDRを介した作用の影響が過剰に出してしまうおそれがあります。そこで現在、今後の治療薬展開やツール開発を視野に入れ、VDR活性化能を持たずにSREBPの活性抑制のみを示す誘導体の探索を行っています。より選択性の高いSREBP阻害分子を合成することは、脂質代謝疾患の解明、及び治療に対する新たなアプローチを見出すことにつながると期待できます。

なお、本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) 「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」研究開発領域 (研究開発総括: 清水孝雄) における研究開発課題「ケミカルバイオロジーによる脂質内因性分子の新機能研究」 (研究開発代表者: 上杉 志成) の一環で行われました。なお、本研究開発領域は、平成27年4月の日本医療研究開発機構の発足に伴い、国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) より移管されたものです。

## 4. 用語解説

---

- \*1 **転写因子**; DNA上の特定の塩基配列に結合し、DNAからRNAへの転写の過程を促進または抑制する働きを持ったタンパク質の一群
- \*2 **SREBP**; 細胞の中の小胞体膜上に局在する膜タンパク質の一種。脂肪酸、トリグリセリド、コレステロールの生合成を制御する転写因子として働く。
- \*3 **SCAP**; ステロール量を検知するセンサーとして働く膜タンパク質の一種。SCAPとSREBPの結合が、小胞体膜状のSREBPの安定な存在に必須であることが知られている。

## 5. 論文タイトル・著者

---

“Vitamin D metabolite, 25-Hydroxyvitamin D, regulates lipid metabolism by inducing degradation of SREBP/SCAP”

(参考訳: ビタミンD代謝物25-ヒドロキシビタミンDはSREBP/SCAPを分解することで脂質代謝を制御する)

著者全員の名前

浅野理沙、渡邊瑞貴、領田優太、薄田晃祐、山口卓也、Bilon Khambu、高嶋恵美、佐藤慎一、酒井寿郎、長澤和夫、上杉志成

*Cell Chemical Biology* | DOI:

## 6. iCeMS について

---

京都大学 物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS=アイセムス) は、文部科学省「世界トップレベル研究拠点 (WPI) プログラム」に平成19年度に採択された拠点です。iCeMSでは、生物学、物理学、化学の分野を超えて新しい学問を作り、その学問を社会に還元することを目標に活動している日本で唯一の研究拠点了。その新しい学問からは、汚水や空気の浄化といった環境問題の解決、脳の若返りといった医療に役立つ可能性を秘めたとてつもないアイデアが次々と生まれています。

詳しくはウェブサイトをご覧ください。 <http://www.icems.kyoto-u.ac.jp/>

## 7. 世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI) について

---

WPIは、平成19年度から開始された文部科学省の事業です。WPIでは、世界トップレベルの研究に取り組むことはもちろんのこと、従来の大学のシステムでは成しえない研究組織・研究環境・事務体制の国際化を目指しています。これらは短期間で実現できるものではないため、10年という実施期間が設けられており、各拠点はこれまで様々な取り組みを行ってきました。その結果、拠点長のリーダーシップのもと、拠点内の公用語を英語としたり、研究者の外国人比率30%を達成するなど先進的な取り組みを行っているほか、現在までに、採択拠点からノーベル賞受賞者を2名 (山中伸弥先生、梶田隆章先生) 輩出するなど、高い成果を挙げています。

詳しくはウェブサイトをご覧ください。 <https://www.jsps.go.jp/wpi/>