

動脈硬化発症を制御する転写因子の相互作用を発見

動脈硬化は生活習慣病の終末像の一つで、脂質代謝異常がきっかけとなって血管の壁内の脂質蓄積が増加し、血管が細くなる病気です。これが原因となり、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞など死に直結するような重篤な疾患をもたらします。糖質代謝異常を抑制する仕組みが分かれば、それを標的とした動脈硬化治療の道が開けます。

本研究チームは、これまでに、肥満、糖尿病、脂質異常症、脂肪肝を改善する転写因子（タンパク質）CREB3L3 を発見しています。そこで、この CREB3L3 について、動脈硬化に対する働きを検証し、CREB3L3 が動脈硬化の発症を制御することを見出すとともに、その仕組みを明らかにしました。

CREB3L3 欠損マウスでは、非常に短期間で動脈硬化が悪化した一方、CREB3L3 過剰発現マウスでは動脈硬化の発症が顕著に抑制されたことから、CREB3L3 の有無が動脈硬化の発症を左右することが分かりました。また、CREB3L3 が、肝臓や小腸において糖質代謝を制御し、これが動脈硬化に影響を及ぼしていること、さらに、脂質代謝異常を引き起こす転写因子 SREBP と、互いの活性化ステップを抑制しあう関係にあることも明らかになりました。

本研究により、CREB3L3 は肝臓と小腸で脂質代謝を制御することから、動脈硬化をはじめとする生活習慣病の治療標的となり得ることが明らかになりました。今後、新たな生活習慣病治療薬の開発につながることが期待されます。

研究代表者

筑波大学医学医療系

島野 仁 教授

富山大学和漢医薬学総合研究所

中川 嘉 教授

神戸薬科大学

小西 守周 教授

京都大学薬学部

伊藤 信行 名誉教授

新潟大学大学院医歯学総合研究科

曾根 博仁 教授

研究の背景

日本では、近年の食生活の欧米化に伴い、生活習慣病が急速に増加しています。生活習慣病は、患者の Quality of Life (QOL) を低下させるだけでなく、医療費の増加にもつながります。そのため、生活習慣病の発症メカニズムの解明と、それに基づいた新たな治療戦略の構築が急務となっています。

本研究チームは、これまでに、肥満、糖尿病、脂質異常症、脂肪肝を改善する転写因子（タンパク質）CREB3L3 の働きを中心に研究を行ってきました。今回さらに、生活習慣病の終末像の一つである「動脈硬化」に対して CREB3L3 が及ぼす影響を検証しました。

研究内容と成果

本研究では CREB3L3 遺伝子改変マウスを動脈硬化モデルマウスと交配して動脈硬化を発症させたマウスを用い、CREB3L3 の有無が動脈硬化発症を左右することを明らかにしました。

CREB3L3 欠損マウスでは、著しい動脈硬化の悪化が見られました。その原因となっているのは、生活習慣病を改善する肝臓から分泌されるホルモン FGF21 の発現低下、および、脂質分解酵素 LPL の活性を不活性化するようなアポリポタンパクの発現変化であることを見出しました。一方、CREB3L3 を肝臓で過剰発現させたマウスでは、上記の変化が逆になり、動脈硬化が改善しました。さらに、CREB3L3 は肝臓と小腸に発現しますが、どちらの組織でも、CREB3L3 が欠損すると動脈硬化が悪化しており、肝臓、小腸のいずれにおいても、CREB3L3 が動脈硬化に影響を及ぼすことが分かりました。

さらに、脂質代謝において、脂質合成を促進する転写因子 SREBP タンパクの働きを CREB3L3 が抑制するメカニズムを新たに同定しました。SREBP は、ゴルジ体から核へ移行して転写活性化能を得ますが、未成熟型 CREB3L3 が存在すると、細胞内の小胞体膜上で未成熟 SREBP と結合し、SREBP のゴルジ体への移行、およびゴルジ体でのタンパク切断が妨げられます（図 1 左）。CREB3L3 が欠損している場合には、SREBP は核へ移行して活性化機構が促進され、脂質合成が促進されます（図 1 右）。

以上のことから、CREB3L3 は、肝臓においては多面的な働きによって脂質代謝を改善するとともに、小腸からの脂質吸収を抑制し、脂質異常症、非アルコール性脂肪肝、さらには動脈硬化を改善させる機能を有することが示されました（図 2）。

今後の展開

今回の研究成果から、肝臓および小腸の CREB3L3 が脂質代謝を調節し、脂質異常から派生する生活習慣病の発症に重要な役割を演じていることが明らかになりました。このことは、脂質異常を発端とする様々な生活習慣病について、CREB3L3 を標的とした新しい予防法・治療法の可能性を示唆しています。

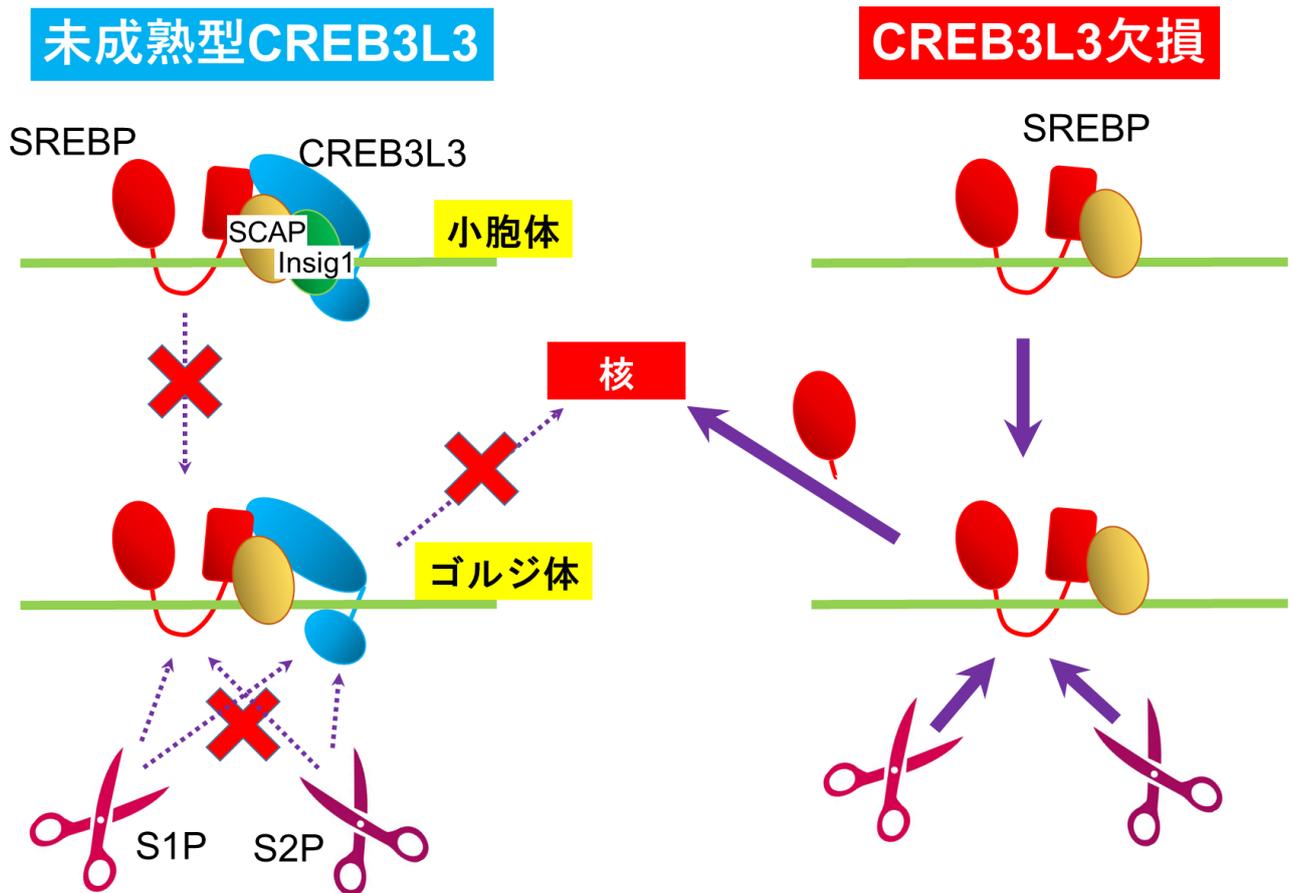


図1 CREB3L3 と SREBP の相互抑制メカニズム

未成熟型 CREB3L3 と未成熟 SREBP は小胞体膜上で結合するとともに、SREBP 関連分子(SCAP、Insig1)と複合体を形成して小胞体に留まる。また、ゴルジ体へ移行したとしてもタンパク切断酵素(S1P、S2P)による切断を抑制する。そのため、SREBP は核への移行が抑制され、その機能を発揮できない。一方、CREB3L3 が欠損している場合には、これらの抑制が働かず、SREBP の活性化プロセスが進む。

CREB3L3欠損 / 動脈硬化モデルマウス

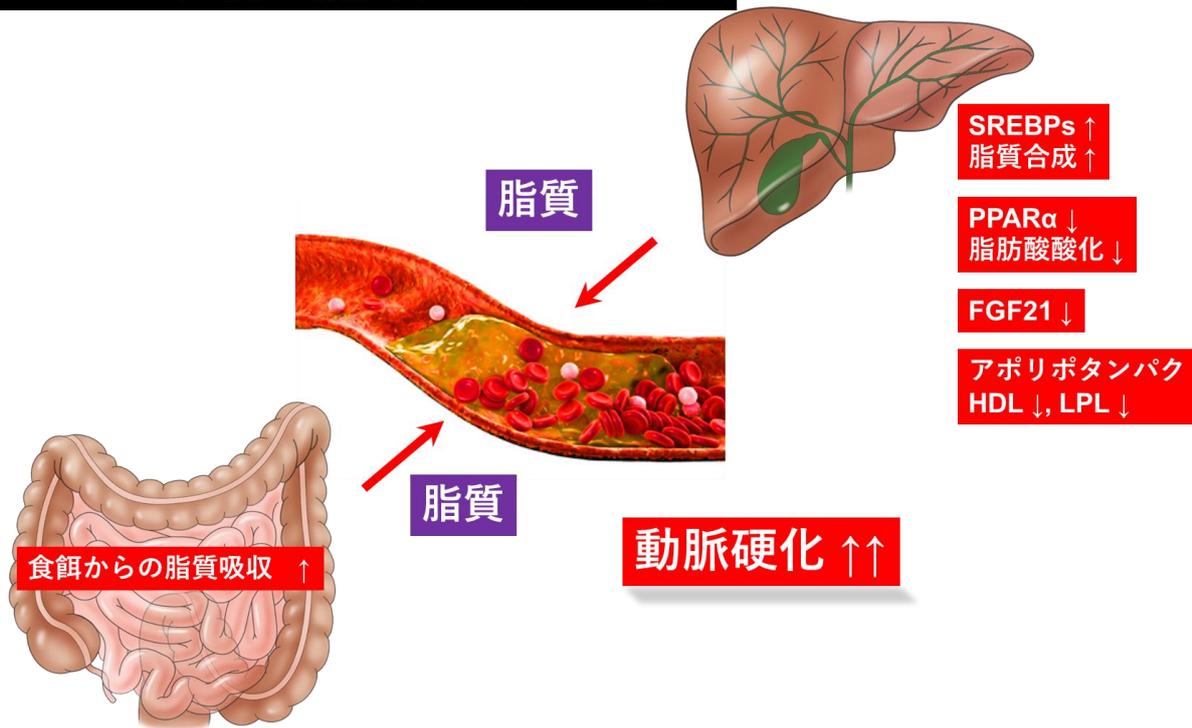


図2 本研究で明らかになった CREB3L3 の機能とその分子メカニズム

CREB3L3 欠損/動脈硬化モデルマウスでは、肝臓での脂質合成の促進、FGF21 の低下、アポタンパク合成の変化により脂質合成が促進される。また、小腸では食餌からの脂質吸収が促進される。その結果、肝臓と小腸から血管に脂質が過剰に供給されて血管の脂質蓄積が増加し、動脈硬化が悪化する。

研究資金

本研究は、日本学術振興会の科学研究費補助金(科研費)：基盤研究(B)(25282214；中川嘉、16H03253；中川嘉)、新学術領域研究(17H06395；島野仁)、基盤研究(A)(18H04051；島野仁)、AMED-CREST(島野仁)、日本心臓財団・ノバルティス循環器分子細胞研究、上原記念生命科学財団、小野医学研究財団、持田記念医学薬学振興財団、鈴木健三記念医科学応用研究財団、先進医薬研究振興財団、武田科学振興財団、日本応用酵素協会、万有生命科学振興国際交流財団、および、山口内分泌疾患研究振興財団によって実施されました。

掲載論文

【題名】 Enterohepatic Transcription Factor CREB3L3 Protects Atherosclerosis via SREBP Competitive Inhibition

(腸肝転写因子 CREB3L3 は SREBP との競合阻害を介して動脈硬化を抑制する)

【著者名】 Nakagawa Y, Wang Y, Han S-I, Okuda K, Oishi A, Yagishita Y, Kumagai K, Ohno H, Osaki Y, Mizunoe Y, Araki M, Murayama Y, Iwasaki H, Konishi M, Itoh N, Matsuzaka T, Sone H, Yamada N, Shimano H

【掲載誌】 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology

【掲載日】 2020年11月24日

【DOI】 10.1016/j.jcmgh.2020.11.004