

SREBP・核内受容体を介した脂質ホメオスタシス

東京大学大学院農学生命科学研究科

佐藤隆一郎

生命進化と脂質ホメオスタシス

我々生物は、飢餓との戦いの中で進化を遂げてきた。生命進化の頂点に君臨するヒトは、食べ物にありつくと、摂食後直ちにインスリンを分泌し、これに応じて脂肪合成系の酵素を上昇させ、エネルギーを脂肪として脂肪細胞に蓄え、迫り来る飢餓への備えをする術を得ている。しかし現代人は、飢餓の恐れなど微塵も無い環境下で飽食の毎日を過ごしている。30 数億年に渡る生命進化の歴史の中で、過剰エネルギーを摂取し続ける生物などこの地球上に生息したことはなかった。換言すると、生物は体内の余剰脂肪を効率よく代謝、排出する術を進化の過程で獲得する機会を持たなかったのである。こうして我々現代人は、飢餓の代わりに生活習慣病の恐怖と戦う宿命を背負う事になったのである。生活習慣病への創薬、健康維持と言う観点から、脂質ホメオスタシスの分子機構の詳細を明らかにする事が今、強く求められている。

転写因子 SREBP と核内受容体

転写因子 SREBP(Sterol Regulatory Element-binding Protein)は、LDL 受容体遺伝子の転写を調節する因子として 1993 年に発見された。その後の研究から、コレステロール代謝のみならず、脂肪酸代謝をも調節する事が明らかにされ、脂質代謝恒常性を制御する主要因子として機能している。我々は当初、SREBP が脂質ホメオスタシスのほとんどすべてを統括するものと理解していたが、2000 年代に入ってから種々の核内受容体(LXR、FXR、HNF-4、LRH-1、PPAR 等)のリガンドが脂質代謝産物であり、これら受容体が積極的に脂質代謝調節に寄与する事実が明らかにされ、様相は一変した。つまり、SREBP と各種核内受容体が協調的にクロストークしながら重層的に脂質代謝を制御しているのである。我々はこのような複雑な制御系を解析する研究の過程で、SREBP が核内受容体 HNF-4 とタンパク質結合を介してクロストークしながら、双方の応答遺伝子発

現を間接的に制御する事実を明らかにした(1,2)。また、これまでコレステロールの異化産物として、脚光の浴びる事のなかった胆汁酸が FXR のリガンドとして種々の応答遺伝子発現を調節する生理活性物質であることが明らかになり、胆汁酸の脂質代謝恒常性機構における新たな役割の解明に興味を持ち、機能解析を行った。その結果、胆汁酸は FXR を活性化させた後、応答遺伝子の核内受容体 SHP 発現亢進を介して、肝臓からのリポタンパク質分泌を制御する機能を有している事を明らかにした(3)。さらに、胆汁酸は FXR を介さずに細胞内シグナル伝達経路を活性化し、LDL 受容体の遺伝子発現を上昇させる(4)。LDL 受容体 mRNA は半減期が短く不安定であるが、胆汁酸は MAPK 経路の活性化を介して LDL 受容体 mRNA を長寿命化させる効果を持つ。

以上の我々の基礎知見は、複雑な脂質代謝制御機構の一端を明らかにしたに過ぎないが、いずれも創薬の標的としての可能性を提示している。複雑な制御機構の細部を、絡まり合う糸を解きほぐすようにして明らかにする作業を積み重ねることにより、その全体像が次第に明らかになると同時に、創薬のより有効な標的も姿を現してくる事が期待できる。

(1) Misawa *et al.* *J. Biol. Chem.* 278, 36176-36185 (2003)

(2) Yamamoto *et al.* *J. Biol. Chem.* 279, 12027-12035 (2004)

(3) Hirokane *et al.* *J. Biol. Chem.* 279, 45685-45692 (2004)

(4) Nakahara *et al.* *J. Biol. Chem.* 277, 37229-37234 (2002)

経歴

- | | |
|-------|--|
| 1980年 | 東京大学農学部卒業 |
| 1982年 | 東京大学農学系研究科修士課程修了 |
| 1985年 | 東京大学農学系研究科博士課程修了（農学博士） |
| 1986年 | 帝京大学薬学部助手 |
| 1990年 | 同上退職 |
| 1990年 | テキサス大学サウスウエスタンメディカルセンター博士研究員(Dr. Goldstein, Dr. Brown 研究室) |
| 1994年 | 帝京大学薬学部講師復職 |
| 1995年 | 大阪大学薬学部助教授 |
| 1999年 | 東京大学農学生命科学研究科応用生命化学専攻助教授（食糧化学） |
| 2004年 | 東京大学農学生命科学研究科応用生命化学専攻教授（食品生化学） |