



A small molecule that blocks fat synthesis by inhibiting the activation of SREBP

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2010-10-07 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 毛, 謙 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1968

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 4 7 7 号	学位授与年月日	平成 22 年 3 月 9 日
氏 名	毛 謙		
論文題目	A small molecule that blocks fat synthesis by inhibiting the activation of SREBP (SREBP の活性化を阻害して脂肪合成を抑制する小分子化合物)		

博士(医学) 毛 謙

論文題目

A small molecule that blocks fat synthesis by inhibiting the activation of SREBP

(SREBP の活性化を阻害して脂肪合成を抑制する小分子化合物)

論文の内容の要旨

[はじめに]

メタボリックシンドロームは、過剰な脂肪や炭水化物の摂取に主に起因する。炭水化物から脂肪酸やコレステロールへの変換には数多くの酵素が関与しているが、これらの酵素の発現レベルを制御しているのは、SREBP (sterol regulatory element-binding protein) という転写因子である。SREBP は小胞体の膜に結合した前駆体として合成される。この前駆体は、SREBP のエスコートタンパク質である SCAP (SREBP cleavage-activating protein) によって小胞体膜からゴルジ体へと輸送され、ゴルジ体膜上に存在する二つのプロテアーゼによって切断を受け、SREBP の一部が膜から解放される。この活性型の SREBP は核内に移行して、標的遺伝子の転写を活性化する。

この SREBP の活性化プロセスは、ステロールによって厳密に制御されている。細胞内のステロール濃度が高くなると、ステロールは SCAP と相互作用し、SCAP と Insig というタンパク質の複合体形成を誘導する。この SCAP と Insig の相互作用により、SREBP/SCAP 複合体の小胞体からゴルジ体への移行が抑制され、新たな脂肪合成が抑制される。

以前に、化合物ライブラリーのスクリーニングにより、細胞の脂肪油滴生成を阻害する小分子化合物が見出されている。この化合物(ファスタチンと名づけた)の細胞内での作用機序は不明であった。本研究で、ファスタチンが SREBP の活性化を阻害し、脂肪合成を抑制することを明らかにした。

[方法]

最初に、ファスタチンが作用する細胞内の経路を特定するために、DNA マイクロアレイにより、ファスタチン処理した細胞の遺伝子発現を解析した。続いて、細胞生物学的手法によりさらに詳細な作用機構を調べた。一方、ファスタチンに蛍光物質やビオチンを導入したファスタチン誘導体を合成した。これらの誘導体を用いて、ファスタチンが結合するタンパク質を探すことにした。さらに、ファスタチンを肥満のモデルである ob/ob マウスに投与し、その薬理学的な効果を調べた。

[結果]

DNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析などにより、ファスタチンは SREBP の経路に作用していることが推定された。さらにレポーターアッセイ、ウェスタンブロットなどの細胞生物学的解析を行った結果、ファスタチンは SCAP/SREBP 複合体の小胞体からゴルジ体への移行を抑制することが明らかになった。蛍光標識したファスタチン並びにビオチン化ファスタチンを用いた解析により、ファスタチンは SCAP に結合することが示唆された。このようにファスタチンはステロール同様、SCAP と結合し SCAP/SREBP 複合体のゴルジ体への移行を阻害することがわかった。しかしながら、免疫沈降法などによる解析から、ファスタチンはステロールとは異なり、SCAP/Insig 複合体形成を誘導しないことがわかった。

さらに、ファスタチンを肥満のモデルである ob/ob マウスに投与した。ob/ob マウスは食欲をコント

ロールすることができず、過剰な食事の摂取により肥満になる。ob/ob マウスの異常な体重増加は、ファスタチン処理によって抑制された。ファスタチン処理による食事の摂取量の減少や、顕著な毒性などは見られなかった。さらに、ob/ob マウスではインスリン抵抗性による高血糖や脂肪肝などが見られるが、これらもファスタチン処理により改善された。また、ファスタチンで処理したマウスの肝臓抽出物中の脂肪酸合成酵素、アセチル CoA カルボキシラーゼなどの脂肪合成に関わるタンパク質量は減少していた。つまり、ファスタチンは動物の肝臓中の SREBP の活性化を阻害し、脂肪合成を抑制していると考えられる。

[考察]

ファスタチンは細胞、動物の両方で、SREBP の活性化を抑制し、脂肪合成を抑制することが示唆された。また、ファスタチンはステロールと同様に SCAP に結合して SREBP の活性化プロセスを抑制するが、ファスタチンとステロールの作用機構は異なることが示唆された。ファスタチンの作用機構を完全に解明することにより、SCAP による新たな脂肪合成の制御機構が明らかになるかもしれない。

[結論]

ファスタチンは SREBP の活性化を阻害する最初の非ステロール合成化合物である。ファスタチンの誘導体が糖尿病や脂肪肝などの治療薬として将来利用される可能性もある。ファスタチンはメタボリックシンドロームの薬物療法のリード候補であり、ヒトを含む動物の脂質代謝の役割を理解するための道具となる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

申請者は申請者のグループが過去に見出した脂肪合成の阻害活性を有する低分子化合物 fatostatin の標的分子と生理作用の解析を行った。本研究では fatostatin が脂肪の合成に関与する種々の遺伝子の発現を mRNA レベルで抑制し、それらの遺伝子がコレステロールや脂肪酸の合成を促進的に調節している転写因子 Sterol regulatory element-binding protein (SREBP) の支配下にあることを見出した。これまでの報告から低コレステロール状態において SREBP は、その結合タンパクである SCAP とともに小胞体からゴルジへ移行し、そこでプロテアーゼによって切断を受けて活性型転写因子となり核移行後に標的遺伝子を活性化することがわかっている。申請者は SCAP に fatostatin が結合することを見出し、種々の方法でそれを証明した。さらに fatostatin は SCAP と結合することにより SREBP-SCAP 複合体の小胞体からゴルジへの移行過程を阻害することにより SREBP の活性化を抑制することが判明した。さらに申請者は肥満モデルマウスである ob/ob マウスに fatostatin を投与して個体レベルでの生理活性を解析した。その結果、fatostatin 投与により体重増加が抑制され、血中のコレステロールおよび血糖値が低下することが明らかになった。また組織レベルの解析では、肝臓のコレステロールおよび脂肪酸が低下し、脂肪肝が抑制されることがわかった。この結果から fatostatin あるいはその構造類似体が抗コレステロール薬や抗肥満薬として発展する可能性があることが示唆された。審査委員会では、申請者が未知であった fatostatin の標的分子と脂肪合成阻害の分子機構を明らかにしたこと、肥満モデルマウスを用い、脂肪蓄積を抑制する生理作用があることを実証し、fatostatin の治療薬としての可能性を示したことを評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	北川 雅敏		
	副査	瀬藤 光利	副査	中村 浩淑