

脂質代謝を制御するアミノ酸の新たな機能

東京大学大学院農学生命科学研究科 佐藤隆一郎

生活習慣病を構成する肥満症、糖尿病、脂質異常症、高血圧症は、いずれもその原因の多くの部分は脂質代謝制御破綻が引き金となっている。脂質代謝は糖代謝と接点を持ち、糖代謝はアミノ酸代謝と接点を持つものの、脂質代謝とアミノ酸代謝の接点は限られたものしかない。体内において個々のアミノ酸が固有の薬理様作用を持つ事が報告されている事からも、アミノ酸が積極的に脂質代謝と接点を有する事も想定される。脂質代謝改善を介した生活習慣病予防という観点から、個々のアミノ酸の持つ脂質代謝制御作用の有無を追跡した。

我々がその発見から十数年来、研究を続けている転写因子 SREBP(sterol regulatory element-binding protein)は、脂肪酸・コレステロール代謝を包括的に制御し、さらに脂肪細胞分化過程においても重要な働きをする(1,2)。肥満モデルマウスの肝臓において活性型 SREBP が過剰になり、脂肪酸合成等を促進すること、さらにはインスリンシグナル経路を遮断してインスリン抵抗性を惹起することなど、メタボリックシンドローム発症の有力なリスクファクターとして位置づけられる(3,4)。SREBP は転写因子としては稀なことに小胞体膜タンパク質として合成され、細胞内のコレステロール量が減少したことを感知し、ゴルジ体へと移行し、そこで2種類の切断酵素による切断を受け、N末端の活性型が遊離され、核へと移行し、そこで転写因子として働く。従って、切断酵素の阻害剤による活性阻害は SREBP による転写調節を強く抑制する(5)。さらに核内において SREBP はポリユビキチン化修飾を受け、速やかに分解される。同時に、ユビキチンと類似した SUMO 化修飾も受け、活性が負に制御される(6-8)。

我々はアミノ酸代謝と脂質代謝のクロストークを明らかにする試みとして、複数の分子細胞生物学的なアッセイ系を構築し、20種類のアミノ酸の機能を解析した。その結果、培養細胞レベルで Gln 過剰投与が SREBP 活性を大きく変動させることを認め、その詳細な分子機構を明らかにする解析を進めてきた。アミノ酸の持つ新たな生理機能として、最近の知見を紹介したい。

参考文献

- (1) Sato, R., Yang, J., Wang, X., Evans, M.J., Ho, Y.K., Goldstein, J.L. and Brown, M.S. (1994) Assignment of the membrane attachment, DNA binding, and transcriptional activation of sterol regulatory element binding protein-1(SREBP-1). *J.Biol.Chem.* 269, 17267-17273.
- (2) Wang, X., Sato, R., Brown, M.S., Hua, X. and Goldstein, J.L. (1994) SREBP-1, a membrane-bound transcription factor released by sterol-regulated proteolysis. *Cell* 77, 53-62.
- (3) Shimomura, I., Bashmakov, Y. and Horton, J.D. (1999) Increased levels of nuclear SREBP-1c associated with fatty livers in two mouse models of diabetes mellitus. *J.Biol.Chem.* 274, 30028-30032.
- (4) Ide, T., Shimano, H., Yahagi, N., Matsuzaka, T., Nakakuki, M., Yamamoto, T., Nakagawa, Y., Takahashi, A., Suzuki, H., Sone, H., Toyoshima, H., Fukamizu, A. and Yamada, N. (2004) SREBPs suppress IRS-2-mediated insulin signalling in the liver. *Nat.Cell Biol.* 6, 351-357.
- (5) Okada, T., Haze, K., Nadanaka, S., Yoshida, H., Seidah, N. G., Hirano, Y., Sato, R., Negishi, M. and Mori, K. (2003) A serine protease inhibitor prevents endoplasmic reticulum stress- induced cleavage but not transport of the membrane-bound transcription factor ATF6. *J.Biol.Chem.* 278, 31024-31022.
- (6) Hirano, Y., Yoshida, M., Shimizu, M. and Sato, R. (2001) Direct demonstration of rapid degradation of nuclear sterol regulatory element-binding proteins by the ubiquitin-proteasome pathway. *J.Biol.Chem.* 276, 36431-36437.
- (7) Hirano, Y., Murata, S., Tanaka, K., Shimizu, M. and Sato, R. (2003) SREBPs are negatively regulated through SUMO-1 modification independent of the ubiquitin/26S proteasome pathway. *J.Biol.Chem.* 278, 16809-16819.
- (8) Arito, M., Horiba, T., Hachimura, S., Inoue, J. and Sato, R. (2008) Growth factor-induced phosphorylation of SREBPs inhibits sumoylation, thereby stimulating the expression of their target genes, LDL uptake and lipid synthesis. *J.Biol.Chem.* 283, 15224-15231.