

インスリンによる3大栄養素間のバランス維持機構を解明 ～インスリン発見から100年の節目に～

3大栄養素(タンパク質・糖質・脂質)はヒトの身体を動かす主要なエネルギー源であり、エネルギー産生栄養素とも呼ばれます。肥満・糖尿病など過栄養病態では、糖質から脂質へのエネルギーフローが亢進し、サルコペニアやフレイル(加齢による筋肉量の減少や活動量の低下)など低栄養病態ではタンパク質から糖質へのエネルギーフローが増加します。しかし、脂質から糖質への流れも、糖質からタンパク質への流れも逆流することはありません。すなわち、3大栄養素のエネルギーフローは一方向性であり、そのバランスは本来、厳密に制御されているはずですが、過栄養病態や低栄養病態においては、そこに何らかの異常を来しているものと考えられ、生活習慣病対策や高齢者の介護予防などの観点からも注目されてきました。

インスリンは、タンパク質分解を抑制し、脂質合成を促進することでその制御に関与していることが古くから知られてきましたが、そのメカニズムの詳細はよく分かっていませんでした。

本研究では、インスリンが3大栄養素(タンパク質・糖質・脂質)間のバランスを制御する仕組みを初めて解明しました。その仕組みとは、インスリンが遺伝子の発現を制御する転写因子 FoxO を介して別の転写因子 KLF15 を制御し、その FoxO-KLF15 経路の働きによって、タンパク質代謝と脂質代謝の両方が協調的に制御されるというものです。本研究チームが独自に開発した、マウス体内の遺伝子の発現状況を可視化する解析系と転写因子のスクリーニング法を用いた成果です。

今年、インスリンが発見された1921年から100周年となる節目の年です。本研究はインスリンが関与する、肥満・糖尿病などの過栄養病態とサルコペニア・フレイルなどの低栄養病態の双方の病態解明に寄与するものと期待されます。

研究代表者

筑波大学医学医療系

矢作 直也 准教授

武内 謙憲 助教

研究の背景

3 大栄養素(タンパク質・糖質・脂質)は、ヒトの身体を動かす主要なエネルギー源であり、エネルギー産生栄養素とも呼ばれます。肥満・糖尿病などの過栄養病態では、糖質から脂質へのエネルギーフローが亢進し、サルコペニア・フレイルなどの低栄養病態ではタンパク質から糖質へのエネルギーフローが増加します。しかし、脂質から糖質へのフローも、糖質からタンパク質へのフローも逆流することはありません。すなわち、3 大栄養素間のエネルギーフローは一方向性であり、ゆえにそれらの間のバランス維持は厳密に制御されているはずですが、インスリンは、タンパク質の分解を抑制し、脂質合成を促進することでその制御に関与していることが古くから知られてきましたが、そのメカニズムの詳細はよく分かっていませんでした。

この 3 大栄養素間のバランス維持機構は、肥満・糖尿病などの過栄養病態においても、サルコペニア・フレイルなどの低栄養病態においても、なんらかの異常を来しているものと考えられるため、生活習慣病対策や高齢者の介護予防などの観点からも大いに注目されてきました。また今年 2021 年は、インスリンの発見(1921 年)から 100 周年に当たり、これまでの 100 年間のインスリンと糖尿病治療の進歩を振り返る節目の年となっています。

研究内容と成果

本研究グループは、転写因子 KLF15 を中心とする転写複合体がタンパク質ならびに脂質代謝制御において重要な役割を担っていることを以前、報告しました(*Cell Rep* 2016)。

転写因子 KLF15 はタンパク質分解経路と脂質合成経路全体の遺伝子の発現をレシプロカルに制御するスイッチの働きをしており、インスリンによって ON・OFF(インスリン欠乏時に ON、インスリン存在時に OFF)されますが、その切り替えの仕組みは未解明のままです。今回、*in vivo* イメージング装置を用い、KLF15 遺伝子の ON・OFF の様子を生きたマウスの肝臓内で可視化することにまず成功しました(*in vivo* Ad-luc 法¹⁾(図 1)。

この実験系をベースに詳細な検討を重ねた結果、KLF15 遺伝子上流のプロモーター領域の中に、肝臓でこの ON・OFF 切り替えに重要な機能を持つ DNA 配列が存在することが判明しました。さらに、その DNA 配列に結合する転写因子が FoxO1/3 であることを、独自開発の解析ツールである TFEL (Transcription Factor Expression Library) を用いたスクリーニング法(TFEL scan 法^{*2)}により同定しました。

FoxO1/3 は、Forkhead 転写因子ファミリーのサブグループ FoxO (Forkhead Box O) の四つの遺伝子(FoxO1/3/4/6)うち肝臓で機能する二つの遺伝子であり、インスリン欠乏時に肝細胞の核内でタンパク質発現が誘導され、糖新生系の遺伝子の転写に関与することが知られていました。今回、分子メカニズムを詳細に検討した結果、FoxO は KLF15 遺伝子プロモーター上に結合することが分かりました。そしてインスリン欠乏時に ON になる FoxO-KLF15 経路は 脂質合成系(SREBP-1)を抑制すると同時に、タンパク質分解経路を活性化することが判明しました。また逆にインスリン存在下では、FoxO の減少を介して KLF15 の発現が低下し、タンパク質分解系が OFF になるとともに脂質合成系が ON になることが分かりました(図 2)。

以上をまとめると、今回の研究により、インスリンによる 3 大栄養素間のバランス制御の仕組みは FoxO-KLF15 経路を介することが初めて解明され、過栄養/低栄養病態のどちらにもこの機序が深く関わることが明らかとなりました。

今後の展開

今後さらに、肝臓における KLF15 の遺伝子発現を制御する仕組みについて解明を進めていきます。筑波大学医学医療系のニュートリゲノミクスリサーチグループでは、ニュートリゲノミクス(遺伝子栄養学)の観点から栄養素と遺伝子の相互作用解明全般に取り組んでいます。インスリンのようなホルモンを介するメカニズム以外にも、栄養素やその代謝物自体が遺伝子の発現変動をもたらす機序を明らかにすることを目指しています。これらの仕組みの全体像が分かれば、肥満と低栄養の双方に対する直接的な治療法の開発に役立つことが期待されます。

参考図

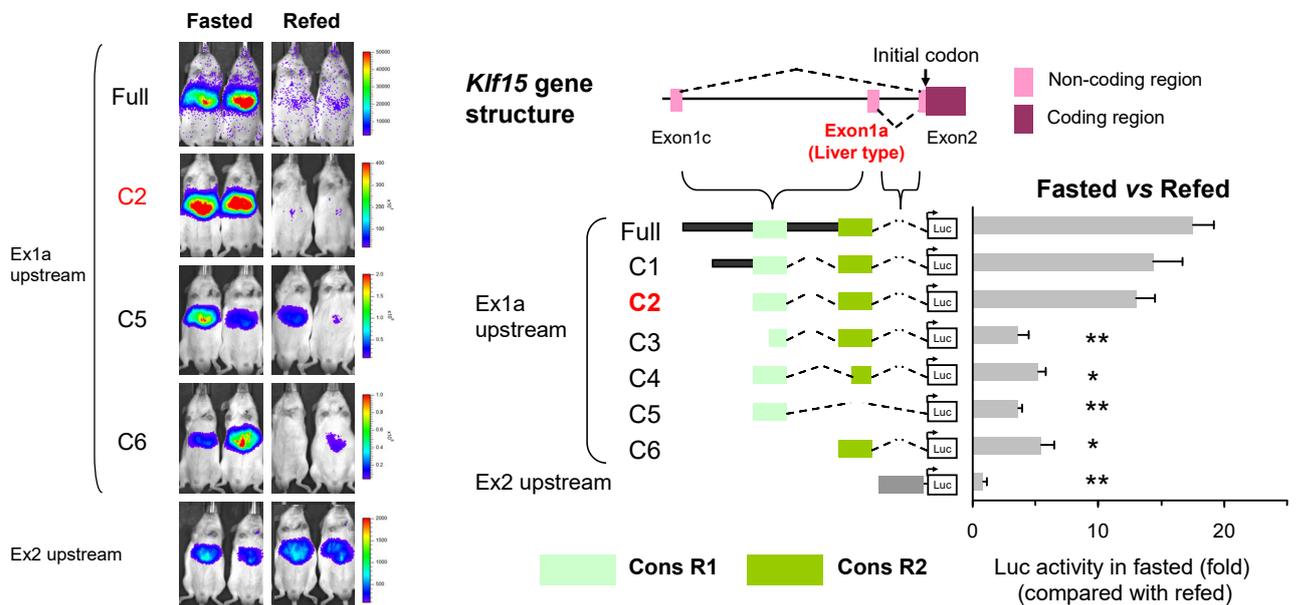


図 1. in vivo イメージング装置による個体レベルでの KLF15 遺伝子転写活性の測定
in vivo イメージング装置を用い、生きたマウスの臓器(肝臓)内でのレポーター遺伝子発現を可視化している。KLF15 遺伝子の転写活性はインスリン欠乏時(絶食時=Fasted)に顕著に誘導される。

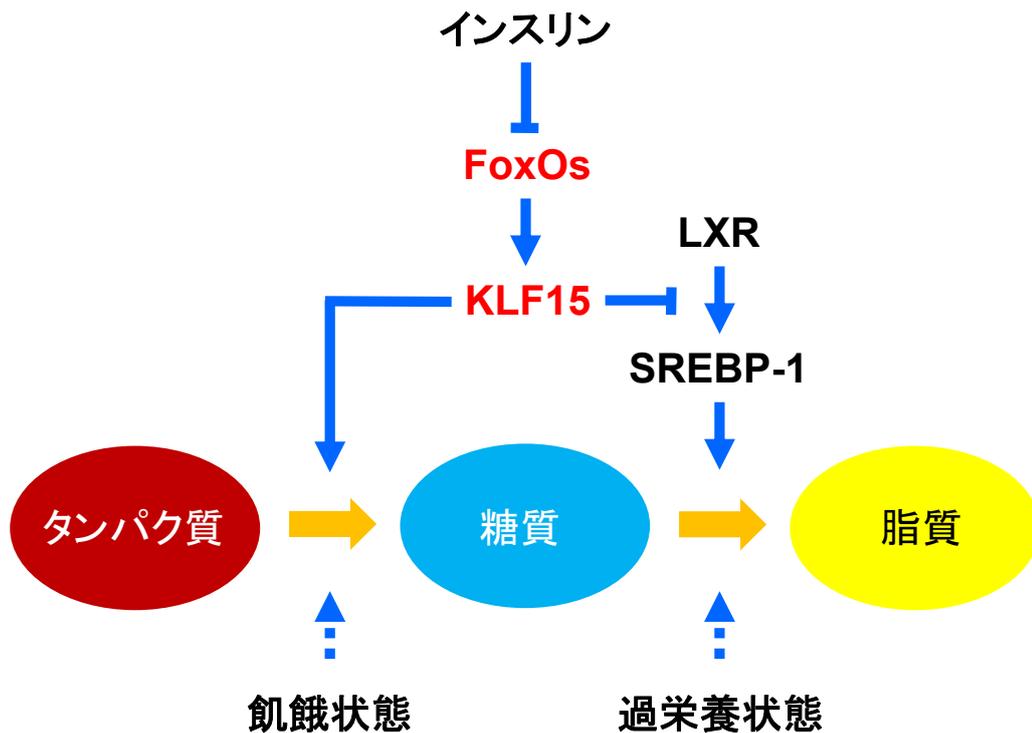


図 2. 今回の研究から明らかになった、インスリンと FoxO-KLF15 経路によるタンパク質/脂質代謝制御機構

インスリン存在時：肝臓で FoxO と KLF15 の発現が抑制される。タンパク質分解系は OFF、脂質合成系 (SREBP-1) は ON になる。

インスリン欠乏時：FoxO と KLF15 の発現が亢進する。タンパク質分解系は ON、脂質合成系 (SREBP-1) は OFF になる。

用語解説

注 1) in vivo Ad-luc 法

アデノウイルスを用い、ホタルの発光酵素であるルシフェラーゼレポーター遺伝子を臓器に導入後、生きたままの状態で生体からの発光を in vivo イメージング装置によって可視化し、遺伝子転写活性を定量する方法。

注 2) TFEL scan 法

TFEL (Transcription Factor Expression Library) は本研究グループによって独自に開発された網羅的な転写因子 (DNA 結合部位を持ち、プロモーターやエンハンサー領域に結合して遺伝子発現を調節するタンパク質) の発現プラスミドライブラリ。マウスゲノム上に存在する約 1600 種類の全転写因子を理化学研究所の FANTOM1/2/3 ライブラリから集め、発現カセット入りのベクターにクローニングしたもの。TFEL scan 法はこのライブラリを活用した、細胞への共発現による転写因子のスクリーニング法で、転写複合体の解析に威力を発揮する。

研究資金

本研究は、文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究「転写代謝システム」の計画研究「代謝シグナルが投射されるゲノム領域の同定と転写環境調節機構の解明」(研究代表者：矢作直也 准教授) の助成等を得て実施されました。

掲載論文

【題名】 FoxO-KLF15 pathway switches the flow of macronutrients under the control of insulin
(FoxO-KLF15 経路はインスリンによるマクロ栄養素間のフロー制御を行う)

【著者名】 武内 謙憲 矢作 直也 他

【掲載誌】 iScience

【掲載日】 2021 年 11 月 14 日

【DOI】 10.1016/j.isci.2021.103446

問合わせ先

【研究に関すること】

矢作 直也 (やはぎ なおや)

筑波大学医学医療系 准教授 (ニュートリゲノミクスリサーチグループ代表)

URL: <https://plaza.umin.ac.jp/nutrigenomics/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp