

平成 27 年 2 月 20 日
東京医科大学

**リウマチ発症に関与するシノビオリン遺伝子をノックアウトしたマウスで
体重と脂肪の顕著な減少を確認**

シノビオリン阻害剤による、肥満、糖尿病などのメタボリックシンドロームに対する
革新的治療法開発に期待

<概要>

- シノビオリン遺伝子をノックアウトすると、体重と脂肪組織の劇的な減少が認められました。
- 同マウスではミトコンドリアが活性化し、エネルギー代謝が亢進していました。
- 分子細胞生物学的解析によりシノビオリンによる新規ミトコンドリア/エネルギー代謝調節の分子メカニズムが明らかとなりました。
- 中島教授の研究グループが開発したシノビオリン阻害剤投与により遺伝的肥満モデルマウスの体重増加と糖尿病が改善されました。
- シノビオリン阻害剤による肥満、糖尿病などのメタボリック症候群に対する革新的治療法開発が期待されます。

東京医科大学 医学総合研究所 藤田英俊 講師、中島利博 教授らは、リウマチ発症に関与するシノビオリン遺伝子^{注 1)}が、エネルギー代謝に重要な Peroxisome proliferator-activated receptors coactivator-1 β (PGC-1 β)^{注 2)}を分解制御する新規のエネルギー調節機構を明らかにしました。

メタボリックシンドロームは、糖尿病、高脂血症、高血圧を重複して発症する病態であり、メタボリックシンドロームの基盤病態である肥満を抑制することは、非常に重要である。中島教授らは、これまで、転写統合装置の研究(参考文献 1-6)、シノビオリン遺伝子の研究を行い、シノビオリンがリウマチや線維症、肝硬変発症に関与すること(参考文献 7-10)を明らかとしてきました。

今回、藤田らは、シノビオリン遺伝子を成獣マウスからノックアウト^{注 3)}すると、体重とともに白色脂肪が顕著に減少することを見出しました。詳細な解析の結果、シノビオリンノックアウトマウスでは、エネルギー産生に重要な細胞内小器官であるミトコンドリア^{注 4)}が増加し、かつ機能亢進していることがあきらかとなりました。個体レベルでも、摂餌量は変わらず、基礎代謝が増大し、エネルギー消費の亢進が認められました。さらに、中島教授らが開発したシノビオリンの阻害剤をマウスに投与することにより、遺伝的肥満マウスの体重増加、ならびに糖尿病が抑制されることが見出されました。

これらの結果は、シノビオリンがリウマチや線維症のみならず、肥満や糖尿病の病態に深く関与し、これら難治性疾患の治療法開発の新規分子標的となる可能性が示されました。

本研究成果は、2015年2月19日(木) 12:00(米国東部時間)に欧州科学雑誌「The EMBO Journal」のオンライン速報版に掲載されます。

<研究の背景と経緯>

これまで人類が経験したことのない超高齢化社会と飽食の時代を迎え、国民の大きな関心は健康的で活動的な生活であります。それを阻む代表的な病態の基礎が生活習慣病であることは明白であります。肥満に関しては成人の男性約 30%、女性約 20% と推定され、飽食や運動不足など生活スタイルの変化によってもたらされる肥満を基盤するメタボリックシンドロームは、医療政策上今世紀の最大の問題となっています。

タンパク質分解酵素であるシノビオリンは関節リウマチ患者の滑膜組織^{注5)}より中島教授らにより同定された遺伝子であり、関節リウマチ滑膜細胞に過剰発現し、関節リウマチの発症因子であることが明らかです。さらに、同研究グループによりリウマチの終末像だけでなく肝臓や肺の線維化、つまり慢性炎症の分子基盤であることが示されてきました。今回、時期特異的/組織特異的ノックアウトマウスを作製し、シノビオリンの個体レベルの機能を明らかとしました。

<研究の内容>

薬剤投与により成獣マウスからシノビオリン遺伝子を時期特異的にノックアウトできるマウスを作製しました。その結果、シノビオリン遺伝子をノックアウトすると成獣マウスの体重は減少し(図1)、かつ、白色脂肪組織も減少する(図2)ことが明らかになりました。興味深いことに、代表的な遺伝的肥満のモデルマウスである*ob/ob*, *db/db* マウス^{注6)}からシノビオリン遺伝子をノックアウトしても同様の現象が確認されました。さらに、脂肪組織特異的なノックアウトマウスを作製してもやはり同様な結果を確認できました。

体重と脂肪組織が減少するメカニズムとして、脂肪組織を調べたところ、エネルギー産生器官であるミトコンドリアの数と大きさがノックアウトマウスで増大していることがわかり、かつ、ミトコンドリアの機能が亢進していることが明らかとなりました。細胞や組織のみならず、マウス個体の基礎代謝もノックアウトマウスではコントロールマウスと比較して高くなっていました。これらの結果は、シノビオリンをノックアウトすることでエネルギー代謝が亢進し、痩せていくことを示しています。

分子メカニズムを探索した結果、シノビオリンがエネルギー代謝に機能する PGC-1 β と結合し、分解することを見出しました。PGC-1 β はエネルギー代謝を正に制御する転写コアクチベータであり(参考文献 11, 12)、シノビオリンは PGC-1 β を分解することでエネルギー代謝を負に制御していることが考えられました。実際、肥満モデルマウスである *ob/ob*, *db/db* マウスでは、シノビオリンの発現量が増大していることを見出しています。

シノビオリン遺伝子をノックアウトすることにより体重が減少する結果から、シノビオリン阻害剤^{注7)}により人為的に体重の増加を抑制できないかと考え、シノビオリン阻害剤を*db/db*マウスに投与しました。その結果、体重の増加を抑制するとともに、血糖値も改善することを見出しました(図3)。

<今後の展開>

本研究では、シノビオリンが PGC-1 β を分解制御することでエネルギー代謝を負に制御するというシノビオリンの新たな機能を発見し、その分子メカニズムを明らかにしました（図 4）。さらに、シノビオリン阻害剤の有効性も明らかとなりました。今回解明したシノビオリン機能の抑制による種々の効果は、肥満治療のみならず糖尿病などの肥満を基礎とする様々な疾患の新たな治療法開発につながることを期待できます。

【参考図】

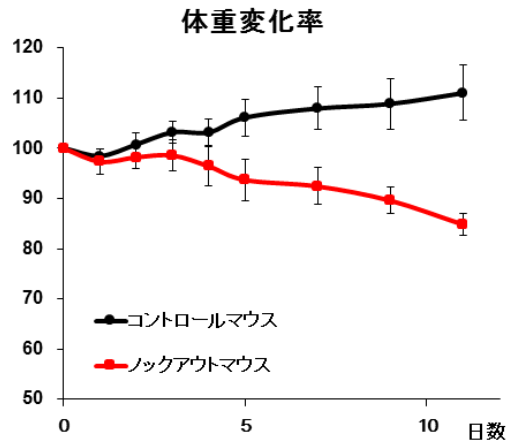


図 1. シノビオリン遺伝子ノックアウトマウスの体重変化

薬剤投与により、シノビオリン遺伝子をノックアウトすると、体重の減少が認められた。



図 2. シノビオリン遺伝子ノックアウトマウスの脂肪

シノビオリン遺伝子をノックアウト後の皮下脂肪、精巣上体の脂肪。シノビオリン遺伝子をノックアウトすることにより、脂肪の減少が認められた。

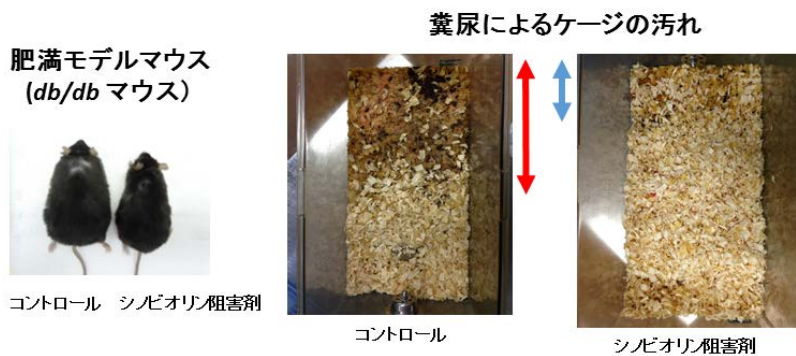


図 3. シノビオリン阻害剤投与後の *db/db* マウス写真

肥満モデルマウスである *db/db* マウスにコントロール (DMSO) またはシノビオリン阻害剤を投与した。シノビオリン阻害剤の投与により、体重の増加が抑制され、かつ、血糖値の改善が認められた。

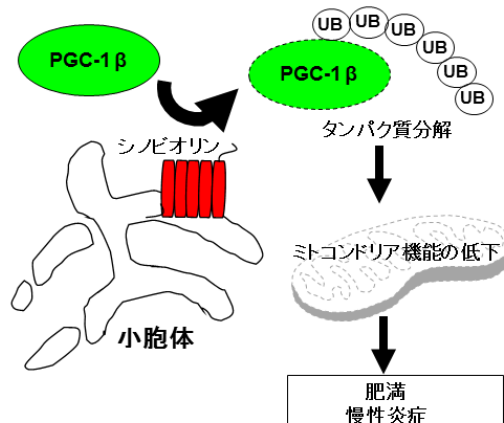


図 4. シノビオリンによる新規エネルギー代謝調節機構

PGC-1 β はミトコンドリアの活性を制御することによりエネルギー代謝を正に調節している。小胞体に局在するシノビオリンは PGC-1 β をユビキチン化することにより、分解制御している。その結果、ミトコンドリアの機能が低下し、エネルギー代謝が悪くなると考えられる。シノビオリンのノックアウトや阻害剤投与は、シノビオリンによる PGC-1 β の分解制御を解除することにより、エネルギー代謝が更新すると考えられる。

<論文名と著者>

論文名

“The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1 β ”

ジャーナル名

The EMBO Journal

<http://dx.doi.org/10.15252/emj.201489897>

The DOI: 10.15252/emj.201489897

著者

Hidetoshi Fujita¹, Naoko Yagishita², Satoko Aratani¹, Tomoko Saito-Fujita³, Saori Morota⁴, Yoshihisa Yamano², Magnus J. Hansson⁵, Masato Inazu¹, Hiroko Kokuba¹, Katsuko Sudo⁶, Eiichi Sato¹, Ko-ichi Kawahara⁷, Fukami Nakajima¹, Daisuke Hasegawa², Itsuro Higuchi⁸, Tomoo Sato², Natsumi Araya², Chie Usui⁹, Kenya Nishioka¹⁰, Yu Nakatani¹, Ikuro Maruyama¹¹, Masahiko Usui¹, Naomi Hara⁴, Hiroyuki Uchino⁴, Eskil Elmer⁵, Kusuki Nishioka¹, Toshihiro NAKAJIMA^{1, 7, 12}

著者の所属機関

1. 東京医科大学 医学総合研究所
2. 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
3. 東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科
4. 東京医科大学 麻酔科
5. Lund University
6. 東京医科大学 動物実験センター
7. 大阪工業大学 工学部
8. 鹿児島大学 医学部
9. 順天堂大学医学部附属練馬病院
10. 順天堂大学 医学部
11. 鹿児島大学 医歯(薬)学総合研究科
12. 海里マリン病院

<本研究への支援>

本研究は、下記機関より資金的支援を受けて実施されました。

日本学術振興会 科研費 (基盤研究 A、挑戦的萌芽研究、若手研究 B、基盤 C)
文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

<用語解説>

注1) シノビオリン

関節リウマチ患者にて同定された遺伝子。小胞体におけるタンパク質のクオリティコントロールに中心的な役割を果たすタンパク質分解酵素。

注2) PGC-1 β

特定の DNA 配列に結合して遺伝子の発現を制御するタンパク質である転写因子 Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) のコアクチベータ。エネルギー産生に重要なミトコンドリアの活性や脂質代謝を制御している。

注3) ノックアウト

遺伝子工学的手法を用いて、マウス個体より遺伝子を欠失させること。

注4) ミトコンドリア

エネルギー産生に機能する細胞小器官の一つ。

注5) 滑膜組織

関節において、関節が滑らかに動くように機能している。関節リウマチにおいて、過増殖が認められる。

注6) *ob/ob, db/db* マウス

摂食抑制作用をもつホルモンである レプチン遺伝子 (*ob/ob*)、およびその受容体であるレプチン受容体遺伝子 (*db/db*) に変異が入っているため、肥満を呈するマウス

注7) シノビオリン阻害剤

シノビオリンに結合してその機能を低下または消失させる物質。

<参考文献>

1. Nakajima T, Fukamizu A, Takahashi J, Gage FH, Fisher T, Blenis J, Montminy MR (1996) The signal-dependent coactivator CBP is a nuclear target for pp90RSK. *Cell* **86**: 465-474
2. Chakravarti D, LaMorte VJ, Nelson MC, Nakajima T, Schulman IG, Juguilon H, Montminy M, Evans RM (1996) Role of CBP/P300 in nuclear receptor signalling. *Nature* **383**: 99-103
3. Nakajima T, Uchida C, Anderson SF, Lee CG, Hurwitz J, Parvin JD, Montminy M (1997) RNA helicase A mediates association of CBP with RNA polymerase II. *Cell* **90**: 1107-1112
4. Nakajima T, Uchida C, Anderson SF, Parvin JD, Montminy M (1997) Analysis of a cAMP-responsive activator reveals a two-component mechanism for transcriptional induction via signal-dependent factors. *Genes Dev* **11**: 738-747
5. Aratani S, Fujii R, Oishi T, Fujita H, Amano T, Ohshima T, Hagiwara M, Fukamizu A, Nakajima T (2001) Dual roles of RNA helicase A in CREB-dependent transcription. *Mol Cell Biol* **21**: 4460-4469
6. Fujita H, Fujii R, Aratani S, Amano T, Fukamizu A, Nakajima T (2003) Antithetic effects of MBD2a on gene regulation. *Mol Cell Biol* **23**: 2645-2657
7. Amano T, Yamasaki S, Yagishita N, Tsuchimochi K, Shin H, Kawahara K, Aratani S, Fujita H, Zhang L, Ikeda R, Fujii R, Miura N, Komiyama S, Nishioka K, Maruyama I, Fukamizu A, Nakajima T (2003) Synoviolin/Hrd1, an E3 ubiquitin ligase, as a novel pathogenic factor for arthropathy. *Genes Dev* **17**: 2436-2449
8. Yagishita N, Yamasaki S, Nishioka K, Nakajima T (2008) Synoviolin, protein folding and the maintenance of joint homeostasis. *Nature clinical practice Rheumatology* **4**: 91-97
9. Hasegawa D, Fujii R, Yagishita N, Matsumoto N, Aratani S, Izumi T, Azakami K, Nakazawa M, Fujita H, Sato T, Araya N, Koike J, Tadokoro M, Suzuki N, Nagata K, Senoo H, Friedman SL, Nishioka K, Yamano Y, Itoh F, Nakajima T (2010) E3 ubiquitin ligase synoviolin is involved in liver fibrogenesis. *PLoS One* **5**: e13590
10. Wu, T., Zhao, F., Gao, B., Tan, C., Yagishita, N., Nakajima, T., Wong, P.K., Chapman, E., Fang, D., and Zhang, D.D. (2014) Hrd1 suppresses Nrf2-mediated cellular protection during liver cirrhosis. *Genes Dev* **28**: 708-722.
11. Scarpulla RC (2006) Nuclear control of respiratory gene expression in mammalian cells. *J Cell Biochem* **97**: 673-683
12. Liu C, Lin JD (2011) PGC-1 coactivators in the control of energy metabolism. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* **43**: 248-257

【本件に関するお問い合わせ】

東京医科大学

経営企画・広報室

日高・田崎

TEL:03-3351-6141 (代表) (内線 298) FAX: 03-6302-0289

E-mail:keiei@tokyo-med.ac.jp