

# 論 文 概 要

○ 論 文 題 目                    栄養飢餓で活性化する転写因子CREB3L3は  
   生活習慣病を予防・改善する

○ 指 導 教 員

人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻      島野 仁 教授

(所 属)    筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻

(氏 名)    佐藤 葵

目的：

生活習慣病の原因として、糖・脂質代謝に関与する遺伝子発現制御の破綻が考えられ、長期的な遺伝子発現を制御する転写因子が重要であることが推測される。そこで、本研究では転写因子 **CREB3L3** に着目している。**CREB3L3** は主に肝臓で発現が多く、栄養飢餓時に活性化し、血中・肝臓中の脂質代謝を制御することが報告されている。一方で、肥満に関する報告はなく、糖尿病に関しても **CREB3L3** の過剰発現により *Pck1*、*G6pc* の発現上昇により、血糖値が上昇するという報告にとどまっている。そこで本研究は **CREB3L3** による肥満・糖尿病への効果を明らかにし、生活習慣病の治療および予防へ応用することを目的とする。

対象と方法：

肝臓における **CREB3L3** の機能を明らかにするため、*Pck1* プロモーターを用いて活性型 **CREB3L3** を発現させたトランスジェニック (**CREB3L3-Tg**) マウスを作製した。さらに、作製した **CREB3L3-Tg** マウスと **CREB3L3** の直接的なターゲット因子であり、生活習慣病の改善効果が注目されている FGF21 の欠損 (*Fgf21*<sup>-/-</sup>) マウスとの交配 (**CREB3L3-Tg**, *Fgf21*<sup>-/-</sup>) マウスに、高脂肪・高ショ糖 (HFHS) 食を負荷し、食餌誘導性肥満や糖尿病への効果を検討した。肥満に対する **CREB3L3** の効果に関しては、エネルギー収支を検討し、糖尿病においては、糖負荷試験やインスリン負荷試験にて評価した。詳細なメカニズムは遺伝子発現や蛋白質量の検討を行った。また、**CREB3L3** の新たなターゲット因子として、異なるデータセットの網羅的遺伝子発現解析を統合し、*Kiss1* を見出し、そのプロモーター解析を行った。

結果：

**CREB3L3-Tg** マウスに HFHS 食を負荷すると、野生型 (WT) マウスに比べ脂肪組織重量の増加抑制により体重の増加が顕著に抑制された。**CREB3L3-Tg** マウスは体温が増加傾向にあり、酸素消費量が顕著に増加した。酸素消費量の増加と体温の増加傾向より、熱産生が亢進していることが示唆され、熱産生に関わる *Ucp1* の遺伝子発現を検討した。すると、褐色脂肪組織ではなく、皮下白色脂肪組織において WT マウスに比べ **CREB3L3-Tg** マウスで *Ucp1* の発現および、蛋白質量が顕著に増加した。皮下白色脂肪組織の *Ucp1* の発現を上げる因子の一つとして FGF21 があげられ、**CREB3L3** は直接 *Fgf21* の発現を誘導するので、**CREB3L3-Tg** マウスでは血中の FGF21 濃度が顕著に高い。FGF21 の関与を明らかにするために、**CREB3L3-Tg**, *Fgf21*<sup>-/-</sup> マウスで検討すると、体重増加の抑制がキャンセルされ、酸素消費量も WT マウスと同等に戻った。また、皮下白色脂肪組織の *Ucp1* 発現および、蛋白質量の増加も解除された。

糖尿病においては、HFHS 食を負荷することで WT マウスは高血糖・高インスリン血症となり、耐糖能・インスリン感受性が悪化する。しかしながら、**CREB3L3-Tg** マウスは血糖

値、インスリン値ともに普通食負荷マウスと同等であり、耐糖能・インスリン感受性の悪化も抑制した。さらに、対照マウスと同等の体重増加が観察された、**CREB3L3-Tg**, **Fgf21**<sup>-/-</sup>マウスにおいても、インスリン値は低く、インスリン感受性の悪化も抑制した。インスリン感受性の悪化抑制メカニズムの一つとして、**CREB3L3-Tg** マウスの内臓白色脂肪組織では炎症関連遺伝子の発現低下がみられた。

インスリン感受性の悪化抑制に関しては、**FGF21** 以外の因子が関与することが示唆されるので、新たな因子を探索した。網羅的遺伝子発現解析の結果から、絶食と **CREB3L3-Tg** マウスの肝臓で発現が増加し、糖代謝に影響を与える可能性のある **Kiss1** に着目した。**Kiss1** にコードされる蛋白質 **KISSPEPTIN** は、肝臓から血中に分泌され、膵臓の  $\beta$  細胞に作用しグルコース応答性のインスリン分泌を抑制することが報告されている。**CREB3L3** による **Kiss1** の発現制御機構を明らかにするため、プロモーター解析を行ったところ、**CREB3L3** が **Kiss1** プロモーターに直接作用することが明らかとなった。

#### 考察：

**CREB3L3** は肥満や糖尿病の悪化を抑制することが示された。そのメカニズムとしては、**CREB3L3** が **FGF21** を介して基礎代謝を増加させることで肥満を抑制し、基礎代謝の増加は、皮下白色脂肪組織での **Ucp1** 発現増加による熱産生の増加によることが示唆された。糖尿病においては、**FGF21** に依存しないメカニズムが存在することが示され、**FGF21** とは独立した新たな因子として、**Kiss1** を見出した。**KISSPEPTIN** はインスリン分泌を抑制することが知られているが、**CREB3L3** によるインスリン感受性の悪化抑制に関与するのかは、現在解析中である。可能性として、①**KISSPEPTIN** が内臓白色脂肪組織の炎症を抑制した結果インスリン感受性の悪化を抑制する。②**KISSPEPTIN** のインスリン分泌抑制作用により高インスリン血症を抑制することにより、インスリン感受性の悪化を抑制する。などが考えられる。

#### 結論：

**CREB3L3** は脂質代謝を制御するだけでなく、肥満や糖尿病を予防する効果があることが明らかとなった。今後 **CREB3L3** による糖尿病抑制メカニズムを明らかにし、**CREB3L3** を誘導・活性化することで、新たな生活習慣病の治療および予防へと応用することが期待できる。