

## 年末年始の食べ過ぎに朗報！? — 最新遺伝子研究で脂肪を燃焼しやすくすることが可能に —

### 概要

沖縄科学技術大学院大学(OIST)細胞シグナルユニットの高橋明格博士らは産業技術総合研究所の研究者たちとともに、肥満の原因を遺伝子レベルで解析し、その結果、ある特定の遺伝子が代謝を下げ、脂肪を熱エネルギーに変換し燃焼させる過程を妨げることで、肥満を進行させることを発見しました。つまり、この研究成果を応用すれば、運動や食事制限を行わずとも、脂肪を燃焼できる可能性が遺伝子レベルの研究で示唆されたこととなります。本研究成果は、*Cell Press* のオープンアクセス電子ジャーナル、*Cell Reports* (セルリポーツ)誌に掲載されました。

### 背景

肥満は糖尿病、高血圧、心疾患、癌など生活習慣病の危険因子であり、世界的な問題となっています。近年の日本でも食生活や生活習慣の変化などにより、肥満人口は急激に増加しており、肥満対策は喫緊の課題となっています。しかしながら、これまでに安全で効果的な治療法は確立されておらず、対策は健康的な生活習慣や運動、食事制限などの個人努力に限られています。

そこで研究者らは、肥満のメカニズムを遺伝子レベルで解明することで、現代社会の問題解決に貢献することを目指しました。

### 研究手法と成果

私たちは食物から摂取したエネルギーを基礎代謝や運動に活用していますが、これまでの研究で特定の遺伝子が基礎代謝の調節を司っていることが分かっています。このようなエネルギー消費に関与する有力な候補分子の一つが、ミトコンドリア脱共役蛋白質 (uncoupling protein: UCP) で、細胞内ミトコンドリア内膜に局在します。

体型・代謝に関係する遺伝子は、これまで 100 種類近く確認されていますが、本研究では、Ucp1<sup>\*1</sup> という、脂肪を熱へと変換させる働きのある遺伝子に着目し、マウス実験を行いました。これまで Ucp1 は肥満に伴い減少し、その減少により熱が発生しにくくなることで、脂肪蓄積が進み、肥満が進行することが知られています。しかし、Ucp1 の増減がどのように行われているのか、詳しいメカニズムは分かっていませんでした。

## 脂肪燃焼を妨げる遺伝子の働きを解明

マウスの脂肪組織を用いて研究を進める中で、マウスの肥満に伴い遺伝子 *Cnot7* と *Tob*\*<sup>2</sup> の発現が増えることを新たに発見しました。逆に、これら *Cnot7* と *Tob* の遺伝子を欠損したマウスは、通常のマウスと比べて同じ量の高カロリー食を食べても、肥満になりにくい傾向を示しました。

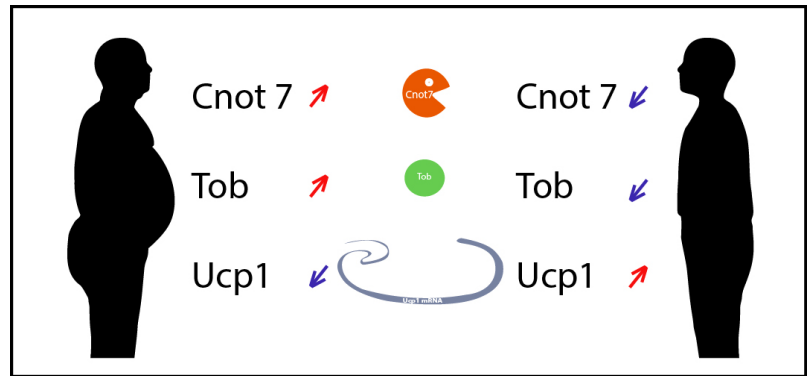
また、*Cnot7* と *Tob* 遺伝子欠損マウスの脂肪組織を調べたところ、脂肪を熱エネルギーとして燃焼させる *Ucp1* 遺伝子の発現量が顕著に増加していることが分かりました(図1)。遺伝子欠損マウスではなぜ熱エネルギーの発生が増えるのかそのメカニズムを分子レベルで調べたところ、*Cnot7* ならびに *Tob* 遺伝子が *Ucp1* のメッセンジャーRNA (mRNA)\*<sup>3</sup> を分解することで、発現が抑えられていることが分かりました(図2)。

mRNA とは、遺伝子の発現量をコントロールする重要な物質です。遺伝子は、私たちの体の設計図である DNA より遺伝情報が mRNA にコピーされ(転写)、この mRNA の情報をもとにタンパク質が合成されるわけですが、*Cnot7* ならびに *Tob* 遺伝子が *Ucp1* 遺伝子の転写後にその発現を調節することで肥満を抑制していることが明らかになりました。

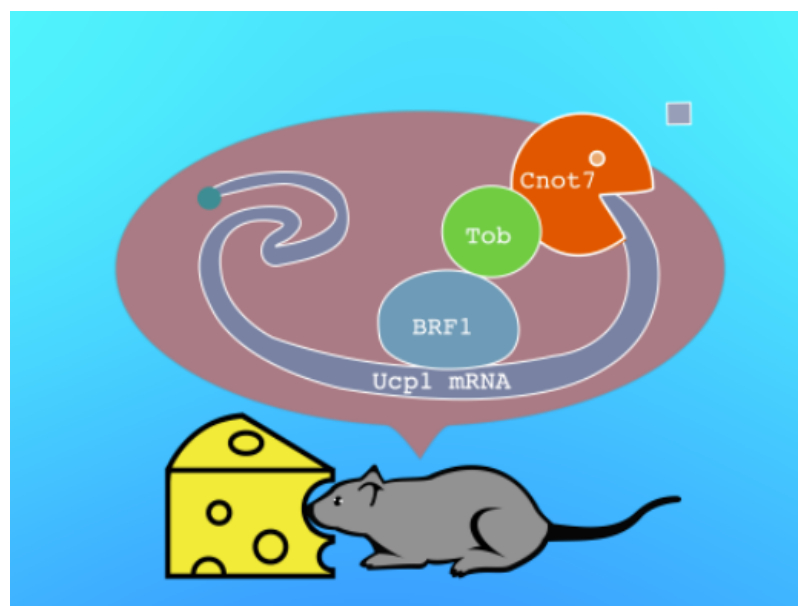
### 研究の意義・今後の展開

本研究は遺伝子 *Cnot7* と *Tob* が *Ucp1* mRNA 分解を通じて脂肪燃焼を妨げるということを新たに発見したという点で意義があります。また、これまでは *Ucp1* 遺伝子の mRNA の発現調節メカニズムは、転写の段階での研究成果がほとんどであり、転写後の mRNA が分解されることでその発現量が調節されるという報告は本研究が初めてです。

本研究をリードした高橋研究員は、「今回の研究で分かった脂肪の熱エネルギーへの変換抑制経路を適切に阻害することで、脂肪を燃えやすくし、抗肥満薬の創成につながる可能性があります。実際にこの経路の阻害剤を探索する研究も行われており、いくつかの候補化合物が得られています。今後の臨床応用に向けて、さらなる検証に取り組む必要があると思います。」と述べています。



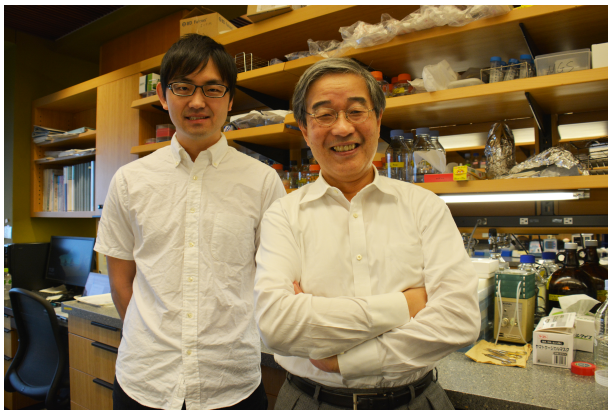
(図1) 肥満に伴い遺伝子 *Cnot7* と *Tob* の量が増加し、*Ucp1* 遺伝子の量は減少する。このことは、痩せた人においては *Cnot7* と *Tob* の量が少なく、*Ucp1* の量が多いということが言える。(提供：OIST)



(図2) *Ucp1* mRNA の減少は、*Cnot7* と *Tob* の両遺伝子によって仲介されることが、OIST 研究グループにより解明された。BRF1 は *Ucp1* mRNA に *Cnot7* と *Tob* を引き連れてくる。(提供：OIST イラスト：Letizia Diamante、Juna Kurihara)

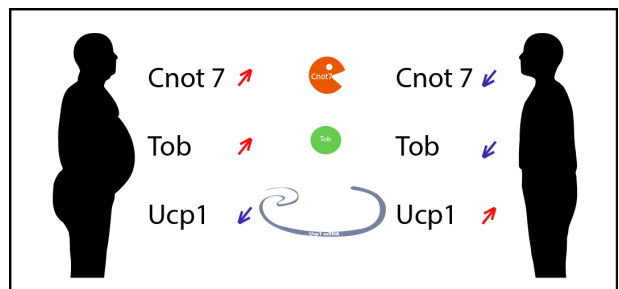
## 用語説明

- ※1 Ucp1 : Uncoupling protein 1. 脂肪組織のミトコンドリアの中で、蓄えられた脂肪を原料として熱を発生させる遺伝子。Ucp1の変異は遺伝子解析などで簡単に検知できることから研究が進んでおり、肥満遺伝子検査でも使われる。
- ※2 Cnot7とTob: CCR4-NOT複合体を構成する少なくとも10種のタンパク質があり、その1つがCnot7。Cnot7は細胞増殖抑制活性を持つTobに結合し、これらの遺伝子がUcp1メッセンジャーRNA (mRNA)の分解を導く。
- ※3 mRNA: メッセンジャーRNA (リボ核酸) 。 mRNA は DNA から写し取られた遺伝情報に従い、タンパク質を合成する。

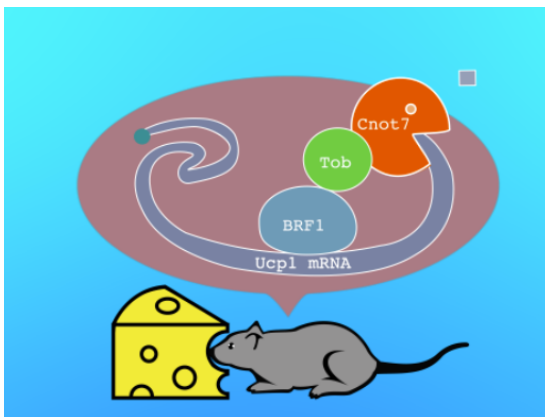


(写真1) 筆頭論文著者の高橋明格博士(左)と、細胞シグナルユニットを率いる山本雅教授(右)

(提供: OIST)



(図1) 肥満に伴い遺伝子 Cnot7 と Tob の量が増加し、Ucp1 遺伝子の量は減少する。このことは、痩せた人においては Cnot7 と Tob の量が少なく、Ucp1 の量が多いといえる。(提供: OIST)



(図2) Ucp1 mRNA の減少は、Cnot7 と Tob の両遺伝子によって仲介されることが、研究グループにより解明された。BRF1 は Ucp1 mRNA に Cnot7 と Tob を引き連れてくる。(提供: OIST)

イラスト: Letizia Diamante、Juna Kurihara)