

大阪科学・大学記者クラブ 御中
(同時提供先：文部科学記者会、科学記者会)

2022年11月21日
大阪公立大学

肥満に関連する遺伝子のメカニズムを明らかに ～高カロリー食品の過食原因解明に期待～

<ポイント>

- ◇遺伝子転写補助因子である **CRTC1**^{*1} が、**MC4R**^{*2} の肥満抑制作用の一部を媒介していることや、血糖を調節する作用を持つことを明らかに。
- ◇**MC4R** を発現する神経細胞の **CRTC1** を欠損させたマウスを高脂肪食で飼育すると **CRTC1** を欠損していないマウスと比較して顕著に過食し肥満する。
- ◇**MC4R** を発現する神経細胞の **CRTC1** を欠損させたマウスは糖尿病も発症する。

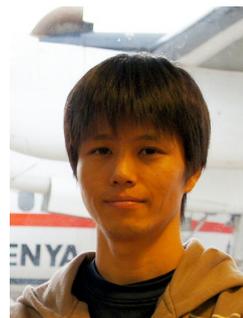
<概要>

大阪公立大学大学院 生活科学研究科 松村 成暢准教授らの研究グループは、遺伝子転写補助因子である **CRTC1** が **MC4R** の肥満抑制作用の一部を媒介していることや、油脂への欲求を調節するとともに高脂肪食に対して代謝を適応させ、血糖を調節していることを明らかにしました。

これまで、**CRTC1** を全身の細胞で欠損させるとマウスが肥満することが報告されていますが(Nature Medicine, 2008)、肥満を引き起こす詳細なメカニズムは不明でした。そこで本研究では、**MC4R** を発現する神経細胞中の **CRTC1** を欠損させたマウスを新たに作り、検討を行いました。その結果、**CRTC1** を欠損させたマウスと欠損していないマウスでは、標準飼料で飼育すると体重の増え方に違いはみられないものの、高脂肪食で飼育すると **CRTC1** を欠損させたマウスのみが顕著に過食し肥満するとともに、糖尿病も発症することが明らかとなりました。

本研究成果は、2022年11月9日(水)に、国際学術誌「FASEB Journal」に掲載されました。

本研究成果により、油脂や砂糖を多く含む高カロリー食品の過食を抑制する脳内機構の一部が明らかとなりました。また、**CRTC1** と呼ばれる遺伝子転写補助因子が過食を抑制する主要な因子であることがわかりました。本成果は、高カロリー食品を食べすぎてしまう原因の解明につながると期待されます。



松村 成暢准教授

<研究の背景>

遺伝子転写補助因子の **CRTC1** を全身の細胞で欠損させるとマウスが肥満することから、**CRTC1** は肥満を抑制する因子として考えられています。また、**CRTC1** は、遺伝子多型の大規模解析により、ヒトにおいても肥満に関連する因子であることが明らかになりました。しかしながら、**CRTC1** は脳の全ての神経細胞に発現するため、どの神経細胞に発現する **CRTC1** が肥満の抑制に寄与しているのか、詳細なメカニズムは不明でした。

<研究の内容>

CRTC1 が肥満を抑制するメカニズムの解明にあたり、本研究では **MC4R** を発現する神経細胞に着目しました。**MC4R** 遺伝子に変異があり機能が低下すると、顕著に肥満することは古くから知られています。このため、**MC4R** を発現する神経細胞中の **CRTC1** が肥満を抑制しているという仮説を立てました。そこで、**MC4R** を発現する神経細胞でのみ **CRTC1** を欠損させたマウスを新たに作出し、肥満や糖尿病発症に与える影響について検討を行いました。

その結果、**MC4R** 神経の **CRTC1** を欠損させたマウスを標準飼料で飼育しても、**CRTC1** を欠損していないコントロールマウスと比較して全く体重に変化がみられませんでした (図 1-A)。一方で、油脂を多く含む高脂肪食で飼育すると、過食となりコントロールマウスと比較して顕著に肥満するだけでなく (図 1-B)、糖尿病を発症することが明らかとなりました (図 2)。さらに、標準飼料に砂糖 (スクロース) やラードを混ぜ込んだ餌をこのマウスに与えても肥満することもわかりました。

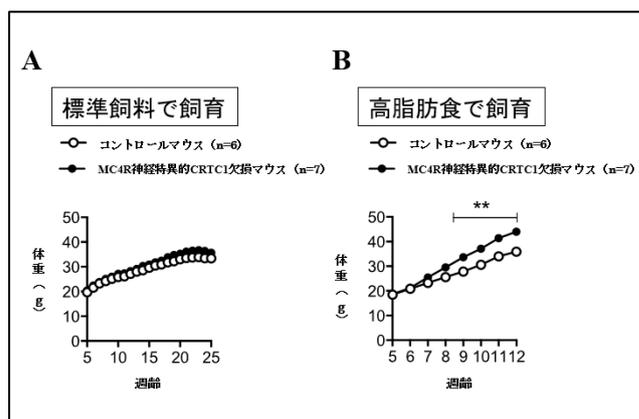


図 1. 標準飼料・高脂肪食で飼育した時の体重変化

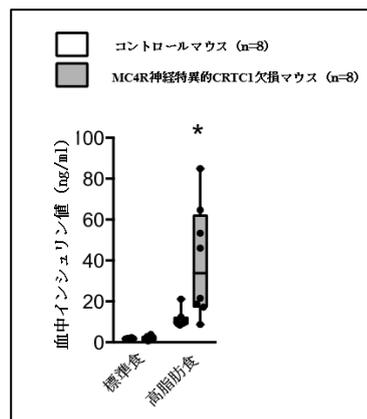


図 2. 高脂肪食摂取後の血中インシュリン値

これまで **CRTC1** による肥満の抑制機構は明らかになっていませんでしたが、今回の研究により、**CRTC1** は **MC4R** の肥満抑制作用の一部を媒介していること、および血糖を調節する作用を持つことが明らかとなりました。また、**CRTC1** は標準飼料 (バランスのとれた健康的な食事) の摂取量調節には大きく関わっておらず、高カロリーな食べ物 (砂糖や油脂を多く含む食べ物) の過食を抑制する機能を持っていることがわかりました。しかし、**MC4R** を発現する細胞における **CRTC1** がどのように作用して食欲を制御しているのかは不明であるため、さらなる研究が必要です (図 3)。



図 3. **CRTC1** による摂食抑制メカニズム (仮説)

<期待される効果・今後の展開>

現在、肥満と糖尿病は大きな社会問題となっており、肥満の大きな原因は運動不足と過食です。油脂や砂糖を多く含む高カロリーな食品は美味しく、過食してしまう傾向にあります。このような状態が継続している場合、CRTC1 の機能が低下している可能性が考えられます。CRTC1 を活性化もしくはその機能を薬理的にまたは食事療法などにより正常に戻すことができれば、過食を抑制することができるかもしれませんが、CRTC1 の活性化は、バランスのとれた健康的な食事の摂取量には影響を与えず、高カロリーな食べ物の摂取量のみを抑制するため、肥満の予防にも寄与することが期待されます。

<資金情報>

本研究は、文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(B)19H02909 の支援を受けて実施されました。

<用語解説>

※1 CRTC1 (CREB regulated transcription coactivator-1)は CREB (cAMP response element binding protein)の転写補助活性化因子であり、主に脳神経細胞で発現が多く見られる。CREB は細胞内 cAMP の上昇により活性化される転写因子であり、神経細胞において CRTC1 は CREB の遺伝子転写活性を促進することにより神経可塑性や神経ネットワーク構築、記憶の固定を強化する役割を持つ。

※2 Melanocortin-4 receptor (MC4R) は脳の中の一部の神経細胞群でのみ発現し、エネルギー消費を増加させ食欲を強力に抑制する機能を持つ受容体タンパク質である。MC4R 遺伝子に変異があり MC4R の機能が低下すると肥満が引き起こされることが齧歯類から霊長類まで広く報告されている。また、MC4R 遺伝子変異により引き起こされる肥満はヒトの単一遺伝子変異によるもので最も高頻度のものとされている。MC4R が活性化されるとアデニル酸シクラーゼが活性化され、細胞内セカンドメッセンジャーである cAMP レベルが上昇する。cAMP の上昇は様々な生理現象を引き起こすが、CREB/CRTC1 も活性化されると推測される。

<掲載誌情報>

【発表雑誌】 FASEB Journal

【論文名】 CRTC1 deficiency, specifically in melanocortin-4 receptor-expressing cells, induces hyperphagia, obesity, and insulin resistance

【著者】 Shigenobu Matsumura, Motoki Miyakita, Haruka Miyamori, Satomi Kyo, Fuka Ishikawa, Tsutomu Sasaki, Tomoki Jinno, Jin Tanaka, Kotomi Fujita, Takumi Yokokawa, Tsuyoshi Goto, Keiko Momma, Shigeo Takenaka, Kazuo Inoue

【掲載 URL】 <https://doi.org/10.1096/fj.202200617R>

【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院
生活科学研究科
准教授：松村 成暢 (まつむら しげのぶ)
TEL : 072-950-2837
E-mail : smatsumura@omu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課
担当：久保
TEL : 06-6605-3411
E-mail : koho-list@ml.omu.ac.jp