

癌転移促進因子Twist1の新規エネルギー代謝制御機構の解析

千葉大学 医学部附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科
藤本 昌紀

1. はじめに

細胞や個体レベルでの代謝環境が転写因子の発現、活性変化を引き起こし、ヒストンのアセチル化やDNAのメチル化等のエピジェネティックな変化を介して、細胞のエネルギー代謝自身を緻密にコントロールしている。メタボリックシンドローム (Mets) は、代謝環境の劇的な変化により、エピジェネティックなコントロール機構に破綻を来した状態と考えられる。もしも、Metsによる転写因子群の発現、活性変化に介入することができれば、Metsの根本的な治療を可能にすると考えられるが、残念ながらこれまでブレークスルーとなる発見は少ない。最近、我々のグループは、褐色脂肪組織に多く発現する転写因子Twist1が、個体のエネルギー消費の新規抑制因子であることを報告した (Fujimoto M. and Pan D. et al., Cell. 2009)。そのメカニズムは、PGC-1 α とTwist1が直接結合し、HDAC5 (ヒストン脱アセチル化酵素5) をプロモーター領域に呼び込み、ヒストンを脱アセチル化することによって、PGC-1 α の抑制因子として機能していた。本発見は、Twist1の新たなエネルギー代謝作用の存在を明らかにしたものの、これだけでは全ての説明がつかない。その理由は、①PGC-1 α の遺伝子改変マウスが成熟個体を得られるのに対し、Twist1の遺伝子改変マウスは早期胎生致死であること、②PGC-1 α ノックアウトマウスが (予想に反して) 肥満傾向を示さないのに、その抑制因子であるTwist1トランスジェニックマウスは易肥満性であること、③Twist1はインスリンの主要シグナル分子であるAktによりリン酸化されることである。(未発表データ)。これらは、Twist1が様々な活性調節を受け、PGC-1 α 以外の因子とも相互作用して、エネルギー代謝抑制作用を発揮している可能性を示唆する。また、Twist1をMets治療薬のターゲットとして考えた場合、直接遺伝子の転写活性に作用することによる強力な薬効を期待できることに加え、発現臓器が限局しているため、副作用が少ないことが期待できる。Twist1の活性制御は、エネルギー基礎代謝への介入を通じて、Metsに対する全く新しい根本的治療法を生み出す可能性がある。なお、Twist1は、骨分化抑制 (Bialek P. et al, Dev. Cell. 2004) や抗炎症作用を示し (Sosic D et al., Cell. 2003)、癌の転移に必須な因子 (Yang J et al, Cell. 2004) として、既に癌研究の分野では注目を集めている。

2. 方法

そこで、エネルギー代謝制御因子としてのTwist1の役割を解明する。具体的な目的としては、①Twist1自身の活性調節機構を明らかにするため、Aktによるリン酸化がTwist1の転写抑制活性に及ぼす影響を明らかにしたい。②プロテオミクスを用いて、Twist1と

相互作用する新規クロマチン会合分子群を網羅的に同定し、その機能解析を行いたい。

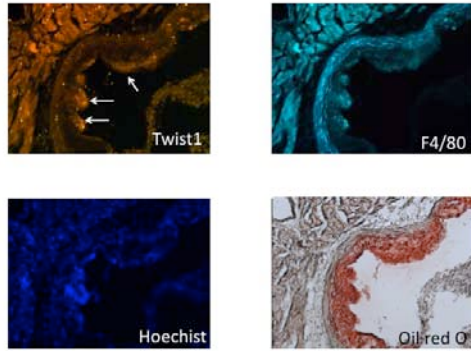
3. 結果

動脈硬化症及びその原因である肥満、メタボリックシンドローム(Mets)の病態解明、発症予防と治療法の確立は、人類のために重要と考えられるが、これまでの治療法は効果的とは言い難い。最近、我々は転写因子Twist1が新規代謝抑制因子であることを報告した(Fujimoto M. et al., Cell, 2009)。これまでの研究は、Twist1が肥満形成過程に於いて重要な役割を担っていることを明らかにしたが、肥満、メタボリックシンドロームに代表される代謝性疾患の最終病態である動脈硬化症における役割は未だ明らかではない。一つの可能性として、Twist1は炎症性サイトカインであるTNF α の抑制因子として働くことが報告されている(Sosic et al, Cell, 2003)。現在、動脈硬化病変では、慢性炎症が起きており、Twist1がもしも抗炎症性に働くのであれば、動脈硬化病変形成抑制的に働いていることが予想される。一方、Twist1はがん細胞の転移メカニズムに於いて、EMT (Endothelial-Mesenchymal Transition) に必須な因子として報告 (Cell, 2005)されており、粥状動脈硬化病変を不安定化させる可能性も考えられる。

そこで、本研究の目的は、エネルギー代謝抑制因子として働くTwist1が動脈硬化において、どのような働きを担っているかを解析し、そして、Twist1を介した治療介入の可能性を検討することである。その為、これまでの研究で作成したap2-Twist1トランスジェニックマウスを用いて、代表的な粥状動脈硬化モデルマウスである ApoE ノックアウトマウスとのダブル遺伝子改変マウスを作成し、①動脈硬化病変におけるTwist1の働きを解析することとした。また、②Twist1の活性化物質を探索し、更に③Twist1の新規会合分子をクロマチン沈降法を用いて、網羅的に解析することとした。

そしてこれまでに、1. ApoEノックアウトマウスの粥状動脈硬化病変において、Twist1が高発現していること、2マクロファージのマーカーであるF4/80と同じように染色される事を見いだした(下図参照)。即ち、動脈硬化病変のマクロファージにTwist1は発現しており、病態形成に何らかの役割を果たしていることが示唆される。現在、ApoEヘテロap2-Twist1トランスジェニックマウスまで継代されており、今後本マウスを交配し、解析をすすめる予定です。また、3. インスリン-PI3キナーゼ、Akt経路により、Twist1がリン酸化され、その転写活性が上昇することを見いだした。そして、4. Twist1の会合分子群を同定するため、Flag及びHAでラベルしたTwist1アデノウイルス を作成し、現在培養中である。

我々が発見した新規エネルギー代謝制御因子Twist1の機能解明を通じ、肥満の病態解明に新しい切り口を得ると共に、エネルギー代謝の面から癌化や転移の病態にも新知見をもたらす可能性がある。例えば、現在の肥満治療は、患者の自助努力を強要する。そのため、多くの症例が治療抵抗性である。もしも、Twist1の発現、活性制御が可能となれば、食べても太らない体質を獲得することが可能となり、現在の肥満、肥満治療は根底から覆る可能性がある。本研究は、代謝病学からみた動脈硬化(血管細胞の増殖・遊走)の形成機構の解明にも一石を投じるであろう。



4. まとめ

以上より、エネルギー代謝抑制因子であるTwist1は、肥満促進的に働く。そして、肥満、メタボリックシンドローム、2型糖尿病といった代謝異常により引き起こされる動脈硬化病変において、発現していることを明らかにした。Twist1は、代表的な炎症性サイトカインであるTNF- α の転写活性を抑制し、抗炎症作用を示し、抗アポトーシス作用を示す。動脈硬化を慢性炎症としてとらえた場合、Twist1は病態保護的に働く可能性がある。今後の可能性が待たれる。

最後に、本研究助成により、研究の機会を与えていただき、関係各位に厚く御礼申し上げます。

5. 発表論文、参考文献

現在の所、発表論文無し。