

報道関係者 各位

2021年9月22日
国立大学法人 東京農工大学

40 年来の謎 ビタミン D ラクトンの役割は 脂肪酸代謝の抑制だった ～冬眠の準備を促すか～

京都大学化学研究所の上杉志成教授、東京農工大学大学院工学研究院の長澤和夫教授、帝京大学薬学部の橋高敦史教授らの研究グループは、ケミカルバイオロジーの手法を駆使し、発見以来約 40 年間謎だったビタミン D ラクトンの役割を解明しました。ビタミン D ラクトンは、脂肪酸の β 酸化を触媒する酵素 HADHA と結合しカルニチンの生合成を抑制することで、重要なエネルギーの源である脂肪酸の代謝を抑制することを見出しました。生合成されるビタミン D 量は日光の曝露量と関連があることから、ビタミン D ラクトンは、高緯度地域に生息する哺乳類の季節で変動する脂肪酸代謝の変化、例えば冬眠などへの準備（脂肪酸を貯め込む）としての役割も考えられます。

本研究成果は、Cell press が発行する Cell Chemical Biology 誌の掲載に先立ち、web 上で 9 月 9 日に掲載されました。

URL : [https://www.cell.com/cell-chemical-biology/fulltext/S2451-9456\(21\)00397-4](https://www.cell.com/cell-chemical-biology/fulltext/S2451-9456(21)00397-4)

現状：ビタミン D は、日光を浴びることで体内で合成（生合成）され、骨代謝調節、筋肉、免疫調節等で重要な働きをします。ビタミン D ラクトンは、ビタミン D の主要な最終代謝物の一つとして約 40 年前から知られていましたが、その生物学的役割はわかっていませんでした。また、ビタミン D の生物機能と日光により生合成されることの関連性についても考えられてきませんでした。

研究体制：国立大学法人京都大学物質－細胞統合システム拠点／化学研究所の上杉志成教授ら、国立大学法人東京農工大学大学院工学研究院生命工学専攻 Shadi S. Masoud 博士、永田亜希子（博士課程 3 年）、坂本良太（博士課程 1 年）、小田木 陽助教、長澤和夫教授ら、帝京大学薬学部の橋高敦史教授ら、国立大学法人東京大学医学部附属病院の中川勇人助教、国立研究開発法人理化学研究所環境資源科学研究センターの長田裕之グループディレクターら、東京理科大学薬学部の東 達也教授らの共同研究チームによって実施されました。本研究は、日本医療開発機構（AMED）の支援を受けました。

研究成果：ビタミン D ラクトン（図 1 の 1）の生体内での役割を明らかにするために、まず標的となるタンパク質を探索しました。ビタミン D ラクトンと標的タンパク質は弱い結合で相互作用していると考えられます。これをより強い共有結合に替えて検出しやすくなるように、ビタミン D ラクトンの化学標識プローブ（図 1 の 2）を合成し、これを用いて探索したところ、ビタミン D ラクトンはミトコンドリア内で長鎖脂肪酸の β 酸化を触媒する酵素である HADHA と選択的に結合することがわかりました。ところがビタミン D ラクトンは不思議なことに、HADHA と相互作用するにも関わらず、HADHA の酵素活性に影響しないことがわかりました。そこでビタミン D ラクトンの役割をさらに調べたところ、HADHA に結合することで、HADHA と複合体を形成しているカルニチン生合成に不可欠な酵素であるトリメチルリジンジオキシングナーゼ（TMLD）を HADHA から解離させ、その酵素活性を不活性化することがわかりました。カルニチン^{註1}は、脂肪酸をミトコンドリアへ輸送するために必要な内因性代謝物です。従ってビタミン D ラクトンは、HADHA との結合を介してカルニチンの生合成を抑制し、重要なエネルギー源の一つである脂肪酸の代謝を抑制することがわかりました（図 2）。

今後の展開：ビタミンDは日光に当たることで、体内で生合成されます。ビタミンDは、骨や筋肉の代謝に重要な役割を果たすことがよく知られています。ビタミンDラクトンは、その主要な最終代謝物として生体内に比較的高濃度で存在すると考えられていますが、本研究により、脂肪酸の代謝を抑制する、すなわち脂肪酸を体内に貯めこむ働きがあることが初めてわかりました。生合成されるビタミンDの量は、日光の曝露量に影響されることから、日照時間が短くなると、生体内ではビタミンDの量に比較して、ビタミンDラクトンの量が相対的に多くなると考えられます。すなわちビタミンDラクトンは、季節で日照時間が大きく変わる高緯度地域に生息する哺乳類に対し、季節で脂肪酸代謝を変化させる、例えば冬眠などへの準備（脂肪酸を貯め込む）としての役割も考えられます。今後、ビタミンDラクトンの冬眠現象などの新たな視点での研究が期待されます。

用語解説：

注1) カルニチン

カルニチンは、ミトコンドリア内に脂肪酸を運搬する役割を担う。ミトコンドリアでは脂肪酸の酸化により、ATPとしてエネルギーを作り出す。

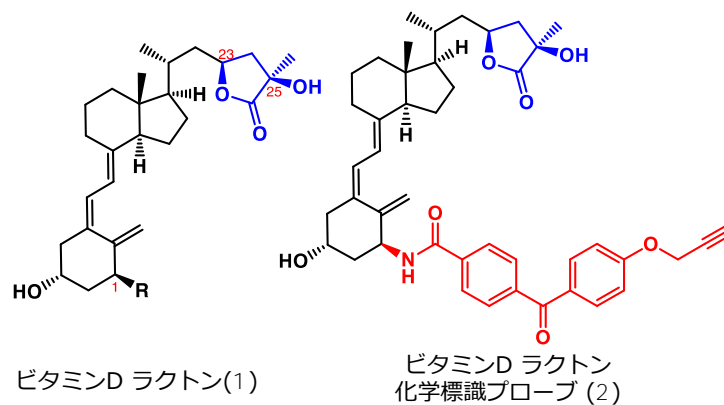


図1 ビタミンDラクトン(1)、化学標識プローブ(2)の構造

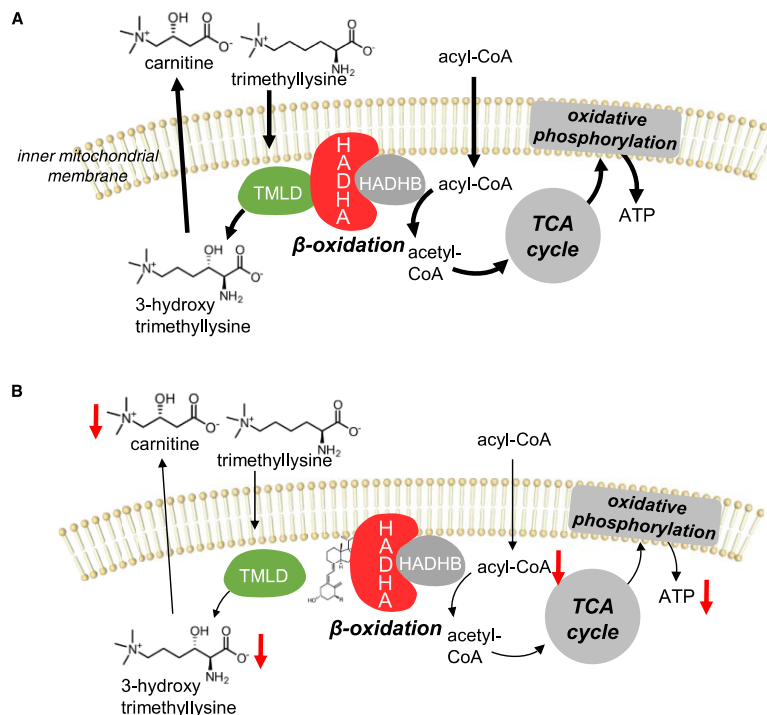


図2 ビタミンDラクトンのカルニチン生合成抑制のメカニズム。A：ビタミンDラクトンが存在しない場合は、HADHAがTMLDの活性を促進しカルニチンを生合成します。B：ビタミンDラクトンはHADHAに結合することで、HADHAからTMLDを解離させ、カルニチンの合成を抑制します。カルニチンレベルが下がることで脂肪酸のβ酸化が抑制され、脂肪酸が蓄積します。

◆研究に関する問い合わせ◆

東京農工大学大学院工学研究院

生命機能科学部門 教授

長澤 和夫 (ながさわ かずお)

<http://web.tuat.ac.jp/~nagasawa/>

TEL/FAX : 042-388-7295

E-mail : knaga@cc.tuat.ac.jp