

## 肝臓発転写因子 CREBH による脂質代謝と成長制御

富山大学 和漢医薬学総合研究所 複雑系解析分野  
教授 中川 嘉

**Keywords:** CREBH、FGF21、脂質代謝、成長

### はじめに

肝臓は脂肪酸の合成・酸化、トリグリセリドおよびコレステロールの合成・輸送、胆汁酸生成など、主要な脂質代謝経路を包括的に担う中枢臓器である。肝臓で制御される脂質代謝は、VLDLを介した血中脂質輸送やケトン体産生による末梢組織へのエネルギー供給調節を通じ、全身の脂質利用を支えている。また FGF21

(fibroblast growth factor 21) や GDF15 など肝臓由来ホルモン (ヘパトカイン) は、脂肪組織や骨格筋に作用して代謝適応を促進し、エネルギー恒常性維持に寄与する。このように肝臓は全身エネルギー代謝の統括的調節ハブとして機能しており、その機能破綻は脂肪肝、脂質異常症、インスリン抵抗性など多様な代謝疾患を引き起こす。特に絶食などの代謝ストレス下では、肝臓は PPAR $\alpha$  依存経路を介して脂肪酸酸化およびケトン体産生を促進し、全身の代謝適応を維持する (Nakagawa and Shimano, 2018)。

近年、肝臓に高発現する小胞体膜結合型転写因子 CREBH (cAMP-responsive element-binding protein H、遺伝子名: CREB3L3) が、脂質代謝制御の重要因子として注目されている。CREBH 欠損は脂質異常症や動脈硬化を増悪させる一方 (Nakagawa et al., 2021b; Shimizu-Albergine et al., 2021)、CREBH 過剰活性化は成長ホルモン抵抗性を介した成長遅延を引き起こすことが報告されている (Nakagawa et al., 2021a)、このことから、CREBH は生活習慣病と成長制御の両側面を結びつける新規制御因子として位置づけられつつある。

### FGF21 による代謝制御

FGF21 は肝臓を主要産生臓器とする内分泌性代謝調節因子で、FGFR1c/ $\beta$ -Klotho 複合体を介して作用する。絶食や低タンパク食、ケトン体産生などの栄養ストレスにより発現が著しく誘導され、そ

の転写制御には PPAR $\alpha$ 、CREBH、ATF4 など複数の転写因子が関わる (Nakagawa et al., 2021a)。分泌された FGF21 は白色脂肪組織での脂肪分解促進、褐色およびベージュ脂肪組織での熱産生亢進を誘導し、脂質蓄積抑制やインスリン感受性改善に寄与する。また、摂食行動を制御し糖質嗜好性およびアルコール摂取量を低下させることが報告されている (Talukdar et al., 2016)。さらに絶食時には成長ホルモン (GH) シグナル抑制を介して低栄養下での代謝適応に貢献する (Inagaki et al., 2008)。臨床試験においても FGF21 アナログは血糖・脂質代謝を改善し、トリグリセリド低下や HDL 上昇を介して動脈硬化を抑制することが示されている (Shao and Jin, 2022)。さらに、マウスでは加えて、寿命延長効果も報告されており (Hill et al., 2022)、糖尿病や NASH など代謝疾患の治療標的として期待される。以上より FGF21 は、代謝ストレス応答ホルモンとして全身のエネルギー恒常性維持に中心的役割を果たす。

### CREBH による脂質代謝調節

CREBH (CREB3L3) は肝臓および小腸に限局して発現する小胞体膜結合型転写因子である。絶食や低栄養などの刺激により小胞体からゴルジ体へ移行し、切断を経て核内へ移行することで活性化される。CREBH は FGF21 と協調して脂肪酸酸化、ケトン体代謝、リポタンパク代謝に関連する遺伝子群を直接制御し、脂質代謝改善作用を示す (Nakagawa and Shimano, 2018)。さらに、また、脂質異常症治療薬フィブラートの標的である PPAR $\alpha$  と機能的連動を示し、互いの転写活性を増強することが報告されている (Nakagawa et al., 2014)。

### CREBH と動脈硬化 (Nakagawa et al., 2021b)

CREBH の動脈硬化形成への関与を検討するため、CREBH 欠損 (CREBH KO) マウスを LDLR 欠損 (LDLR KO) マウスと交配し解析を行った。その結果、LDLR KO 背景における全身性 CREBH 欠損は、高トリグリセリド血症および高コレステロール血症をもたらし、動脈硬化進行を著明に増悪させた (図 1A)。さらに、肝臓特異的あるいは小腸特異的 CREBH 欠損マウスにおいても動脈硬化の悪化が認められ、CREBH が両臓器を介して動脈硬化抑制に寄与することが示唆された。CREBH 欠損肝臓では、PPAR $\alpha$  低下に伴う脂

脂肪酸酸化酵素群の発現低下に加え、**SREBP** 活性化による脂肪酸・コレステロール合成酵素の発現増加が認められ、肝臓での脂質恒常性維持機能が破綻していた。また、アポリポタンパクの発現変化によりリポ蛋白リパーゼ (**LPL**) 活性が低下し、血中脂質上昇に寄与すると考えられた。さらに、**FGF21** 発現および血中濃度が著明に低下しており、これら一連の変化が血中脂質異常の主因と推察された (図 1C)。一方、血中コレステロール吸収マーカーの上昇から、小腸における食事性コレステロール吸収亢進も血中コレステロール増加に関与することが示された。**LDLR KO CREBH KO** マウス肝臓では、**SREBP** の mRNA 量は大きく変化しないものの、活性型 **SREBP** タンパクが増加していた。**CREBH** および **SREBP** はいずれも小胞体膜結合型転写因子であり、**CREBH** 欠損に伴う **SREBP** のゴルジ体移行・膜切断亢進がその原因と考えられる (図 1D)。一方、肝臓特異的 **CREBH** 過剰発現は **LPL** 活性を増強し、脂質代謝異常および動脈硬化を改善した (図 1B)。この効果は **FGF21** 上昇を伴うものの、**FGF21** 欠損マウスとの交配でも改善効果は維持されており、**CREBH** の抗動脈硬化作用は基本的に **FGF21** 非依存的であると考えられた。ただし、**FGF21** が部分的に関与している可能性は否定できない。なお、ヒトにおいても **CREB3L3** 遺伝子変異が家族性高トリグリセリド血症や早発性動脈硬化のリスクと関連することが報告されており、**CREBH** が動脈硬化抑制因子として機能することが支持される (Shimizu-Albergine et al., 2021)。

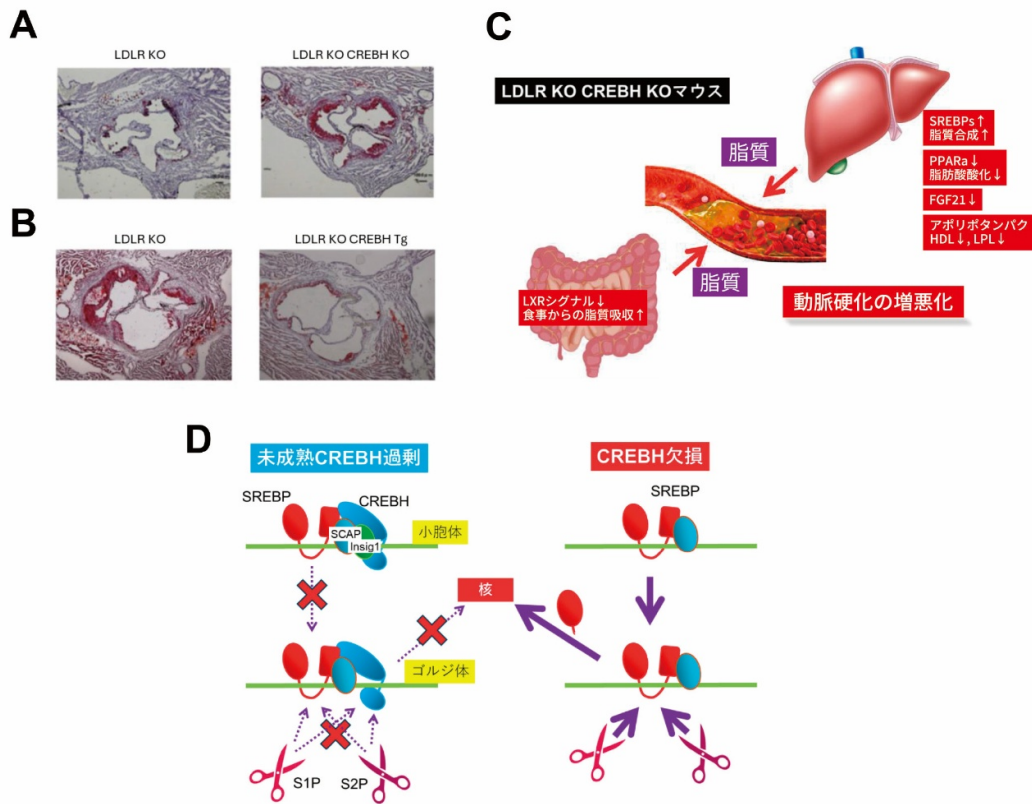


図 1 CREBH の抗動脈硬化作用

- (A) 雌 LDLR KO マウスと LDLR KO CREBH マウスにウェスタンダイエットを 5 週間負荷した時の大動脈起始部の脂質沈着
- (B) 雄 LDLR KO マウスと LDLR KO CREBH Tg マウスにウェスタンダイエットを 12 週間負荷した時の大動脈起始部の脂質沈着
- (C) LDLR KO CREBH KO マウスで生じる肝臓、小腸での脂質代謝異常のメカニズム
- (D) CREBH 欠損による SREBP の活性化メカニズム

### CREBH と成長遅延 (Nakagawa et al., 2021a)

成長ホルモン (GH) は下垂体前葉から分泌されるペプチドホルモンであり、肝臓に作用してインスリン様成長因子-1 (IGF-1) の産生を促進することで、骨・筋肉など末梢組織の成長を制御する。GH-IGF-1 軸は生体の主要な成長調節系である一方、脂肪分解促進、糖利用抑制、タンパク質合成促進など多様な代謝作用を介してエネルギー恒常性維持にも寄与する。標的組織が GH に反応しなく

なる「成長ホルモン抵抗性」が生じると、血中 GH 高値にもかかわらず IGF-1 産生が低下し、成長障害や代謝異常を引き起こす。FGF21 過剰発現マウスでは、JAK2 以降の GH シグナルが抑制され、成長遅延を呈することが報告されている (Inagaki et al., 2008)。一方、CREBH 肝臓特異的過剰発現 (L-Tg) マウスでは、生後早期から体長・体重増加が著しく抑制され、明瞭な成長遅延が認められる (図 2A)。この際、血中 GH 濃度は上昇しているにもかかわらず血中 IGF-1 濃度は著しく低下しており、明確な GH 抵抗性を示す (Nakagawa et al., 2021a)。さらに、肝臓における FGF21 発現および血中濃度も顕著に上昇していた。L-Tg マウス肝臓では GH 受容体 (GHR) 発現が低下し、JAK2-STAT5 経路が抑制されており、これが IGF-1 産生低下の主要因と考えられる。また CREBH は IGF 結合タンパク質 1 (IGFBP1) 発現を強力に誘導し、IGF-1 の受容体結合を阻害することで作用減弱にも寄与すると推察される (Nakagawa et al., 2021a)。FGF21 過剰発現マウスでも成長遅延が生じるものの、作用点は主として JAK2 以降のシグナル阻害であり (Inagaki et al., 2008)、CREBH の作用とは一部異なる。以上より、CREBH は GHR 発現抑制、IGFBP1 誘導、さらに FGF21 増加を介した多段階的な GH-IGF-1 軸阻害により、成長遅延を引き起こすことが示唆される (図 2B)。

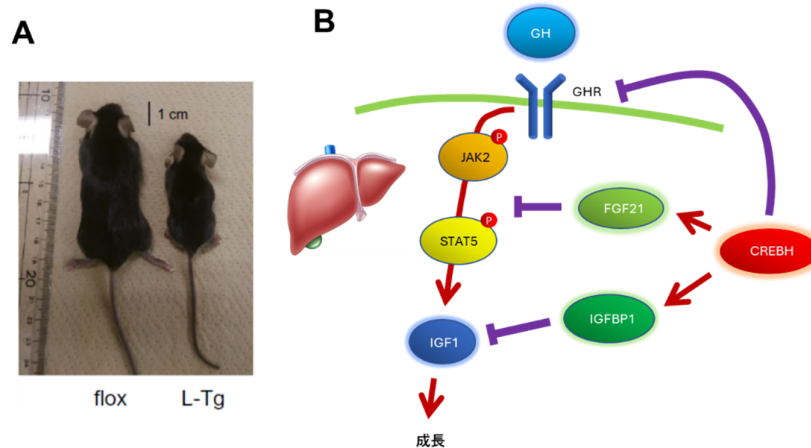


図 2 CREBH 過剰発現による成長阻害

(A) 4週令オスコントロール (flox)マウスと肝臓特異的 CREBH

過剰発現 (L-Tg)マウス。

- (B) CREBH の肝臓での成長ホルモンシグナル抑制と成長抑制のメカニズム。1)CREBH は成長ホルモン受容体の発現を抑制、2)FGF21 を活性化することによる JAK2 以降のシグナルの抑制、3) IGFBP1 を上昇させることで IGF-1 の機能を抑制。

#### まとめ

CREBH は代謝ストレスに応答して活性化し、脂質代謝恒常性と血中脂質維持に中心的役割を果たすとともに、FGF21 発現を介して末梢臓器の代謝適応も制御する。さらに、CREBH 欠損は動脈硬化および脂質代謝異常を増悪させ、逆に CREBH 過剰活性化は成長ホルモン抵抗性を介した成長遅延を引き起こすという二面的性質を持つことが明らかとなってきた。今後、CREBH 活性化機構や標的遺伝子ネットワークの詳細を明らかにすることで、肝臓起点の全身代謝制御メカニズムの理解が一層進むと期待される。さらに CREBH/FGF21 経路を標的とした創薬開発は、生活習慣病および成長異常に対する新規治療戦略確立に寄与する可能性がある。

## 参考文献

- Hill, C.M., Albarado, D.C., Coco, L.G., Spann, R.A., Khan, M.S., Qualls-Creekmore, E., Burk, D.H., Burke, S.J., Collier, J.J., Yu, S., et al. (2022). FGF21 is required for protein restriction to extend lifespan and improve metabolic health in male mice. *Nat Commun* *13*, 1897.
- Inagaki, T., Lin, V.Y., Goetz, R., Mohammadi, M., Mangelsdorf, D.J., and Kliewer, S.A. (2008). Inhibition of growth hormone signaling by the fasting-induced hormone FGF21. *Cell metabolism* *8*, 77-83.
- Nakagawa, Y., Kumagai, K., Han, S.I., Mizunoe, Y., Araki, M., Mizuno, S., Ohno, H., Matsuo, K., Yamada, Y., Kim, J.D., et al. (2021a). Starvation-induced transcription factor CREBH negatively governs body growth by controlling GH signaling. *FASEB J* *35*, e21663.
- Nakagawa, Y., Satoh, A., Yabe, S., Furusawa, M., Tokushige, N., Tezuka, H., Mikami, M., Iwata, W., Shingyouchi, A., Matsuzaka, T., et al. (2014). Hepatic CREB3L3 Controls Whole-Body Energy Homeostasis and Improves Obesity and Diabetes. *Endocrinology* *155*, 4706-4719.
- Nakagawa, Y., and Shimano, H. (2018). CREBH Regulates Systemic Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci* *19*.
- Nakagawa, Y., Wang, Y., Han, S.I., Okuda, K., Oishi, A., Yagishita, Y., Kumagai, K., Ohno, H., Osaki, Y., Mizunoe, Y., et al. (2021b). Enterohepatic Transcription Factor CREB3L3 Protects Atherosclerosis via SREBP Competitive Inhibition. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* *11*, 949-971.
- Shao, W., and Jin, T. (2022). Hepatic hormone FGF21 and its analogues in clinical trials. *Chronic Dis Transl Med* *8*, 19-25.
- Shimizu-Albergine, M., Basu, D., Kanter, J.E., Kramer, F., Kothari, V., Barnhart, S., Thornock, C., Mullick, A.E., Clouet-Foraison, N., Vaisar, T., et al. (2021). CREBH normalizes dyslipidemia and halts atherosclerosis in diabetes by decreasing circulating remnant lipoproteins. *The Journal of clinical investigation* *131*.
- Talukdar, S., Owen, B.M., Song, P., Hernandez, G., Zhang, Y., Zhou, Y., Scott, W.T., Paratala, B., Turner, T., Smith, A., et al. (2016). FGF21 Regulates Sweet and Alcohol Preference. *Cell metabolism* *23*, 344-349.

## 肝臓発転写因子 CREBH による脂質代謝と成長制御

2026年1月16日発行

公益財団法人山口内分泌疾患研究振興財団

〒105-0014 東京都港区芝2丁目28-11

*E-Mail*: [office@yamaguchi-endocrine.org](mailto:office@yamaguchi-endocrine.org)