

脂質の量的および質的変容による代謝制御機構の解明と 生活習慣病治療への応用

島野 仁

【背景】

我々は脂質合成制御転写因子SREBPの標的遺伝子としてElongation of very long-chain fatty acids family member 6 (Elovl6)をクローニングし、Elovl6が炭素数12-16の飽和・一価不飽和脂肪酸を基質とする新規脂肪酸伸長酵素であり、炭素数18の長鎖脂肪酸の合成に重要なリポジェニック酵素であることを明らかにした(J Lipid Res. 43:911, 2002)。さらにElovl6ノックアウト(KO)マウスを作製、解析し、このマウスでは肝臓において脂肪酸組成が顕著に変化するとともにエネルギー代謝関連遺伝子発現が変化し、高脂肪食負荷により野生型マウスと同様に肥満と脂肪肝を呈するが野生型マウスに比べて耐糖能異常・インスリン抵抗性を惹起しにくく、生活習慣病病態の改善が認められることを明らかにした(Nat Med. 13:1193, 2007)。すなわち、Elovl6による細胞内脂肪酸組成の変化が生活習慣病発症の鍵を握ると考えられる。

【目的】

本研究では、Elovl6KOマウスと生活習慣病モデルマウスであるob/obマウスおよびdb/dbマウスの交配動物を作製し、Elovl6欠損による脂肪酸組成の変化がエネルギー代謝および生活習慣病に及ぼす影響と、その鍵を握る脂質性因子を解明することを目的とした。

【結 果】

Elovl6KOマウスと肥満・高血糖・高インスリン血症モデルであるレプチン欠損ob/obマウスとの交配を行った結果、ob/obマウスに比べてElovl6KO-ob/obマウスでは体重の低下が認められた。これは主に脂肪組織重量の低下によるものであった。またob/obマウスに比べてElovl6KO-ob/obマウスでは血糖値、インスリン値、血清トリグリセリド値の有意な低下、耐糖能、インスリン感受性の亢進が認められた。肝臓、白色脂肪組織、および血漿中の脂肪酸組成を分析したところ、ob/obバックグラウンドでは、Elovl6欠損によりC16:0、C16:1の増加、C18:0、C18:1の減少が肝臓、白色脂肪組織、血漿いずれにおいても顕著に認められた。エネルギー代謝に重要な組織である肝臓、白色脂肪組織、骨格筋での遺伝子発現を検討したところ、白色脂肪組織で糖・脂質代謝関連遺伝子の発現変化が認められた。レプチン受容体欠損db/dbマウスとElovl6KOマウスのダブルミュータントマウスにおいても、体重の低下と血糖値の低下が認められた。

【考 察】

本研究により、食餌性肥満モデルのみならず、遺伝性肥満モデルにおいてもElovl6欠損により生活習慣病病態の改善が認められることが明らかとなった。Elovl6KO-ob/obマウスでは白色脂肪組織での脂肪酸組成の変化が鍵となっているようであり、白色脂肪組織を中心に、遺伝子発現パターン、糖取り込み機能、インスリンシグナル、炎症性変化などの評価と詳細な脂質分析により、生活習慣病発症の鍵を握る脂質性因子の特定を行う予定である。