

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 18 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21390275

研究課題名（和文）

脂肪酸伸長酵素 Elovl6 を標的とした臓器脂肪質の変容による代謝制御機構

研究課題名（英文）

Control of energy metabolism by changes of the organ lipid quality through fatty acid elongase Elovl6.

研究代表者 島野 仁 (SHIMANO HITOSHI)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：20251241

研究成果の概要（和文）：Elovl6 は炭素数 12～16 の飽和および一価不飽和脂肪酸を基質とする脂肪酸伸長酵素である。本研究では、肝臓特異的 Elovl6 欠損マウス、脳特異的 Elovl6 欠損マウス、骨髄移植による血球系細胞特異的 Elovl6 欠損マウスを作製し、それぞれ脂肪肝・インスリン抵抗性、食欲、動脈硬化への影響を検討した。肝臓特異的 Elovl6 欠損マウスは、高ショ糖食摂食下では、flox マウスに比べてインスリン感受性が亢進した。脳特異的 Elovl6 欠損マウスでは食餌嗜好性の変化が認められた。血球系細胞特異的 Elovl6 欠損マウスでは、マクロファージのコレステロール排出が亢進し、動脈硬化の発症が抑制された。今後、これら組織特異的 Elovl6 欠損マウスの機能解析を引き続き進めることで、脂肪酸の新たな生理機能の解明や脂肪酸の質の制御による生活習慣病の新規予防・治療法の開発が期待される。

研究成果の概要（英文）：Elovl6 is a microsomal enzyme involved in the elongation of saturated and monounsaturated FAs with 12, 14, and 16 carbons. In this research, we generated liver-specific Elovl6 deficient mice (LKO), brain-specific Elovl6 deficient mice (BKO), and *Elovl6*^{-/-} bone marrow cells-transplanted *LDLR*^{-/-} mice, and aimed to elucidate the physiological role of Elovl6 in the liver, feeding behavior, and atherosclerosis. High sucrose diet-feeding in LKO mice caused higher insulin sensitivity than those of flox mice. BKO mice showed the change of dietary preference. Aortic atherosclerotic lesion areas were significantly smaller in *Elovl6*^{-/-} bone marrow cells-transplanted *LDLR*^{-/-} mice than in wild-type. These results suggest that inhibiting Elovl6 activity may provide a novel therapeutic approach for treating insulin resistance, diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risks by circumventing obesity problems.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	6,200,000	1,860,000	8,060,000
2010 年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
2011 年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
年度			
年度			
総計	13,800,000	4,140,000	17,940,000

研究分野：代謝学、内分泌学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：脂肪酸、エネルギー代謝、インスリン感受性

1. 研究開始当初の背景

代謝性病態の多くは肥満と関連し、生活習慣病や動脈硬化リスク形成の根源的病態として、各臓器における脂質蓄積（脂肪毒性）が重要とされる。組織の脂質含量の増減に応じて、病態の悪化、改善が認められるため、治療の目的で血中や組織の脂肪量：脂肪酸やトリグリセリド、コレステロールの量的制御が試みられている。一方で、脂肪酸組成などの蓄積する脂質の質が生活習慣病に与える影響については十分に明らかにされていない。

我々は、エネルギーバランスの破綻、過栄養が生活習慣病をもたらす分子病態メカニズムの解明を目標に、栄養シグナルが脂肪酸合成を誘導する分子機序を生理、病態両面から解析してきた。特に転写因子 SREBP-1c を中心に、脂肪酸合成制御機構ならびにそれによるインスリン抵抗性やインスリン分泌障害への関与のメカニズムを解明してきた。トランスクリプトーム解析による新規 SREBP 標的遺伝子の探索過程において、代表者は新規長鎖脂肪酸伸長酵素 Elovl6 を単離同定し、Elovl6 が炭素数 12~16 の飽和および一価不飽和脂肪酸とする新規脂肪酸伸長酵素であり、炭素数 18 以上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、本酵素の生体内での酵素作用や生理的役割を解明するために Elovl6 欠損マウスを作製、解析した。生体内においても Elovl6 が炭素数 16 から 18 への鎖長伸長 (C16:0→C18:0, C16:1n-7→C18:1n-7) を担うことを確認し、これに伴い Elovl6 欠損マウスは炭素数 16 以下の脂肪酸の増加、炭素数 18 以上の脂肪酸の減少、不飽和/飽和脂肪酸比の増加など、種々の脂肪酸組成の変化を認めた。また、Elovl6 欠損マウスでは肝臓におけるエネルギー代謝関連遺伝子発現が変化し、高脂肪食負荷や肥満モデル ob/ob マウスとの交配により野生型マウスと同様に肥満・脂肪肝を呈するが、野生型マウスに比べて良好な耐糖能・インスリン感受性を示し、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)。したがって、細胞内の脂質の「量的変化」のみならず、Elovl6 活性による脂肪酸組成の変化という脂質の「質的变化」もエネルギーバランスの重要な決定因子であり、その詳細なメカニズムの解明と制御が、肥満の改善を必要としない生活習慣病の新しい治療法になる可能性があると考えられる。

2. 研究の目的

そこで本研究では、Elovl6 の組織特異的ノックアウトマウスを用い、組織に蓄積した

脂質について、脂肪酸伸長酵素 Elovl6 を介した「量」でなく「質」的側面に焦点をシフトし、エネルギー代謝の制御や病態に重要な脂肪酸やその組成を特定し、新しい視点からの生活習慣病、動脈硬化治療の立案を目指した。特に肝臓、脳特異的における脂肪酸組成変化の影響を、それぞれ脂肪肝・インスリン抵抗性病態、食欲の質的变化について検討する。臓器特異レベルで脂質の質的变化がもたらすエネルギー代謝、生活習慣病、動脈硬化への影響を確認し、さらにこれを規定する細胞内の脂質メディエーターあるいは脂肪酸組成を特定する。脂肪酸代謝酵素の阻害剤や脂肪酸アナログの利用による新規生活習慣病治療法開発の発端としたい。

3. 研究の方法

Elovl6 flox マウスを作製し、さらに組織特異的 Cre トランスジェニックマウスと交配することにより、肝臓特異的 Elovl6 欠損マウス、脳特異的 Elovl6 欠損マウス、骨髄移植による血球系細胞特異的 Elovl6 欠損マウスを作製した。それぞれ脂肪肝・インスリン抵抗性、食欲、動脈硬化への影響を検討した。

4. 研究成果

肝臓特異的 Elovl6 欠損マウスの肝臓では、パルミチン酸 (C16:0)、パルミトオレイン酸 (C16:1n-7) の増加やステアリン酸 (C18:0)、オレイン酸 (C18:1n-9) の減少が確認された。Elovl6 全身欠損マウスと異なり、肝臓特異的 Elovl6 欠損マウスでは高脂肪・高シヨ糖食負荷によるインスリン抵抗性が改善されなかった。一方、高シヨ糖食負荷では、flox マウスに比べて肝臓特異的 Elovl6 欠損マウスのインスリン感受性は亢進した。

脳特異的 Elovl6 欠損マウスでは食餌嗜好性の変化が認められ、脳の脂肪酸組成と食行動に関する新しい知見が得られつつある。

血球系細胞特異的 Elovl6 欠損マウスでは動脈硬化の発症が抑制され、これは Elovl6 の欠損によりマクロファージのコレステロール排出が亢進し、泡沫化が抑制されるためであることを見出した。

今後、これら組織特異的 Elovl6 欠損マウスの機能解析を引き続き進めることで、脂肪酸の新たな生理機能の解明や脂肪酸の質の制御による生活習慣病の新規予防・治療法の開発が期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

1. Iwasaki H, Naka A, Iida KT, Nakagawa Y, Matsuzaka T, Ishii KA, Kobayashi K, Takahashi A, Yatoh S, Yahagi N, Sone H, Suzuki H, Yamada N, Shimano H. TFE3 regulates muscle metabolic gene expression, increases glycogen stores, and enhances insulin sensitivity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 302(7), E896-902, 2012. 査読有

2. Shimano H. Novel qualitative aspects of tissue fatty acids related to metabolic regulation: Lessons from Elov16 knockout. *Prog Lipid Res.* 2012, in press. 査読有

3. Saito R, Matsuzaka T, Karasawa T, Sekiya M, Okada N, Igarashi M, Matsumori R, Ishii K, Nakagawa Y, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Sone H, Suzuki H, Yahagi N, Yamada N, Shimano H. Macrophage Elov16 deficiency ameliorates foam cell formation and reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 31(9), 1973-9, 2011. 査読有

4. Kumadaki S, Karasawa T, Matsuzaka T, Ema M, Nakagawa Y, Nakakuki M, Saito R, Yahagi N, Iwasaki H, Sone H, Takekoshi K, Yatoh S, Kobayashi K, Takahashi A, Suzuki H, Takahashi S, Yamada N, Shimano H. Inhibition of ubiquitin ligase F-box and WD repeat domain-containing 7a (Fbw7a) causes hepato steatosis through Krüppel-like factor 5 (KLF5)/peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 (PPAR γ 2) pathway but not SREBP-1c protein in mice. *J Biol Chem.*286(47), 40835-46, 2011. 査読有

5. Karasawa T, Takahashi A, Saito R, Sekiya M, Igarashi M, Iwasaki H, Miyahara S, Koyasu S, Nakagawa Y, Ishii K, Matsuzaka T, Kobayashi K, Yahagi N, Takekoshi K, Sone H, Yatoh S, Suzuki H, Yamada N, Shimano H. Sterol regulatory element-binding protein-1 determines plasma remnant lipoproteins and accelerates atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 31(8), 1788-95, 2011. 査読有

6. Amemiya-Kudo M, Oka J, Takeuchi Y, Okazaki H, Yamamoto T, Yahagi N, Matsuzaka K, Okazaki S, Osuga J, Yamada N, Murase T, Shimano H. Suppression of the pancreatic duodenal homeodomain transcription factor-1 (Pdx-1) promoter by sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-

1c). *J Biol Chem.* 286(32), 27902-14, 2011. 査読有

[学会発表] (計5件)

1. 島野仁 動脈硬化戦略における脂質管理の新しい視点: 臓器脂質の量的制御と質的制御 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 (札幌) 2011年5月20日

2. 島野仁 飢餓応答肝臓特異的転写因子CREBHの糖脂質代謝制御 第84回日本内分泌学会年次学術集会 (神戸) 2011年4月21日

3. Haruna Shinozaki, Takashi Matsuzaka, Yukio Nagasaki, Hitoshi Shimano, et al. A novel bile salt sequestering agent PEGylated and quaternized polyamine nanogel reduces VLDL and LDL cholesterol, raises HDL cholesterol, and prevents atherosclerosis in mice. 第34回日本分子生物学会年会 2011年12月14-15日

4. Rie Matsumori, Takashi Matsuzaka, Yukio Nagasaki, Hitoshi Shimano, et al. A novel bile salt sequestering agent "PEGylated and quaternized polyamine nanogel" reduces VLDL and LDL cholesterol, raises HDL cholesterol, and prevents atherosclerosis in mice. 第84回米国内臓協会学術集会 (AHA Scientific Sessions2011) 2011年11月15日

5. Rie Matsumori, Takashi Matsuzaka, Yukio Nagasaki, Hitoshi Shimano, et al. "PEGylated and quaternized polyamine nanogel" a novel bile salt sequestering agent, ameliorates dyslipidemia through reduction of VLDL and LDL cholesterol, and induction of HDL cholesterol. 第43回日本動脈硬化学会学術集会 2011年7月16日

[その他]

ホームページ等

<http://www.u-tsukuba-endocrinology.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

島野 仁 (SHIMANO HITOSHI)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号: 20251241

(2) 研究分担者

中川 嘉 (NAKAGAWA YOSHIMI)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号: 80361351

飯田 薫子 (IIDA KOARUKO)
お茶の水女子大学・人間文化創成科学研究科
ライフサイエンス専攻・准教授
研究者番号：50375458

松坂 賢 (MATSUZAKA TAKASHI)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：70400679

石井 清朗 (ISHII KIYOAKI)
筑波大学・医学医療系・助教
研究者番号：80419150