

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390230

研究課題名(和文) 脂肪酸伸長酵素 Elovl6 による臓器脂質の質的変容と代謝病態の多臓器的展開

研究課題名(英文) Study for tissue specific change of lipid quality and metabolism by 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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000 円

研究成果の概要(和文)：本研究では、組織特異的ノックアウトマウスを用いて脂肪酸伸長酵素Elovl6の生理的役割を解析した。肝臓特異的Elovl6欠損マウスでは高シヨ糖食を与えるとコントロール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欠損マウスでは脳重量の増加、神経新生の減少、樹状突起スパインの減少、記憶学習障害、食嗜好性の変化が認められた。脂質メタボローム解析によりElovl6欠損マウスの肝臓や脳で変化する特定の脂質とその構成脂肪酸分子種を見出した。本研究をさらに進めることで、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) and brain-specific Elovl6 deficient mice (BKO), and aimed to elucidate the role of Elovl6 in the liver and brain. High carbohydrate diet-feeding in LKO mice caused lower blood glucose and higher insulin sensitivity than those of flox mice. BKO mice showed increased brain weight, decreased neural precursors, decreased spine density, and memory impairment. These results suggest that understanding of tissue or cell specific role of Elovl6 may provide a novel therapeutic approach for treating lifestyle-related disease and mental and neurological disorders based on control of fatty acid composition.

研究分野：代謝内分泌学

キーワード：脂肪酸 インスリン感受性 精神神経疾患

1. 研究開始当初の背景

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。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、脂肪酸伸長酵素 Elovl6 のクローニングおよびノックアウトマウスの解析から、それまで予想されていなかった脂肪酸の質と生活習慣病の関連を明らかにしてきた。さらに、Elovl6 欠損マウスでは膵β細胞機能が保護されて2型糖尿病の発症が抑制されることや、高次脳機能に障害が認められることを見出している。

2. 研究の目的

そこで、本研究では、Elovl6 欠損マウスおよび組織特異的 Elovl6 欠損マウスの表現型解析、トランスクリプトーム解析、脂質メタボローム解析を統合的に行い、Elovl6 を介した脂肪酸組成の変化に応じた細胞機能制御機構ならびにそれを制御する脂質メディエーターを解明し、脂肪酸組成の制御を基盤とした疾患治療の分子標的の同定や新規予防法・治療法開発の分子基盤を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

肝臓特異的 Elovl6 欠損マウス、脳特異的 Elovl6 欠損マウス、マクロファージ特異的 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。

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。このインスリン感受性亢進の原因を明らかにするため、高シヨ糖食を負荷した flox および肝臓特異的 Elovl6 欠損マウスの肝臓の脂質プロファイルを脂質メタボロームにより解析した。その結果、脂肪酸組成の変化が顕著な特定の脂質クラスを見出した。また、Elovl6 の欠損で肝臓で発現が変化しインスリン感受性を制御する遺伝子を見出した。今後、これら因子の関連性とインスリン感受性制御メカニズムを分子レベルで明らかにする。

Elovl6 欠損マウスに加えて中枢神経特異的 Elovl6 欠損マウスを作製し、高次脳機能における Elovl6 の生理的・病態生理的役割を解析した。Elovl6 欠損マウスおよび中枢神

経特異的 Elovl6 欠損マウスの海馬では神経新生の減少と樹状突起スパインの減少が認められた。脂質メタボローム解析により Elovl6 欠損マウスの脳で変化する脂質の種類とその構成脂肪酸分子種、局在を分析したところ、リン脂質構成脂肪酸分子種に Elovl6 酵素活性に伴う変化が認められた。Elovl6 欠損による脳重量増加の原因を調べるために、胎児海馬由来のニューロンとアストロサイトの共培養を行ったところ、中枢神経特異的 Elovl6 欠損マウスではコントロールである flox マウスに比べてアストロサイトの著明な増殖亢進とニューロンの樹状突起伸長が認められた。これらの結果から、Elovl6 による脂肪酸組成の制御が脳の発達・成熟や精神・神経疾患の発症にきわめて重要な役割を果たしていることが明らかとなった。また、Elovl6 欠損マウスおよび中枢神経特異的 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。

マクロファージ特異的 Elovl6 欠損マウスでは高脂肪食により惹起される肥満や脂肪組織の炎症には顕著な変化が認められなかった。他の肥満モデルやマクロファージが関与する様々な病態における Elovl6 の役割をこのモデルを用いて検討している。

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15件)

1. Nakagawa Y, Satoh A, Yabe S, Furusawa M, Tokushige N, Tezuka H, Mikami M, Iwata W, Shingyouchi A, Matsuzaka T, Kiwata S, Fujimoto Y, Shimizu H, Danno H, Yamamoto T, Ishii K, Karasawa T, Takeuchi Y, Iwasaki H, Shimada M, Kawakami Y, Urayama O, Sone H, Takekoshi K, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Yahagi N, Suzuki H, Yamada N, Shimano H. Hepatic CREB3L3 Controls Whole-Body Energy Homeostasis and Improves Obesity and Diabetes. *Endocrinology*. 2014 Dec; 155(12): 4706-4719.
2. Ehara T, Kamei Y, Yuan X, Takahashi M, Kanai S, Tamura E, Tsujimoto K, Tamiya T, Nakagawa Y, Shimano H, Takai-Igarashi T, Hatada I, Suganami T, Hashimoto K, Ogawa Y. Ligand-Activated PPAR-Dependent DNA Demethylation Regulates the Fatty Acid -Oxidation Genes in the

- Postnatal Liver. *Diabetes*. 2015 Mar; 64(3): 775-784.
3. Tang N, Matsuzaka T, Suzuki M, Nakano Y, Zao H, Yokoo T, Suzuki-Kemuriyama N, Kuba M, Okajima Y, Takeuchi Y, Kobayashi K, Iwasaki H, Yatoh S, Takahashi A, Suzuki H, Sone H, Shimada M, Nakagawa Y, Yahagi N, Yamada N, Shimano H. Ablation of Elovl6 protects pancreatic islets from high-fat diet-induced impairment of insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Jul; 450(1): 318-323.
 4. Horie T, Nishino T, Baba O, Kuwabara Y, Nakao T, Nishiga M, Usami S, Izuhara M, Nakazeki F, Ide Y, Koyama S, Sowa N, Yahagi N, Shimano H, Nakamura T, Hasegawa K, Kume N, Yokode M, Kita T, Kimura T, Ono K. MicroRNA-33b knock-in mice for an intron of sterol regulatory element-binding factor 1 (Srebf1) exhibit reduced HDL-C in vivo. *Sci Rep*. 2014 155: 301-303.
 5. Nakakuki M, Kawano H, Notsu T, Imada K, Mizuguchi K, Shimano H. A novel processing system of sterol regulatory element-binding protein-1c regulated by polyunsaturated fatty acid. *J Biochem*. 2014 May; 155(5) : 301-303.
 6. Hamada M, Nakamura M, Tran MT, Moriguchi T, Hong C, Ohsumi T, Dinh TT, Kusakabe M, Hattori M, Katsumata T, Arai S, Nakashima K, Kudo T, Kuroda E, Wu CH, Kao PH, Sakai M, Shimano H, Miyazaki T, Tontonoz P, Takahashi S. MafB promotes atherosclerosis by inhibiting foam-cell apoptosis. *Nat Commun*. 2014 Jan; 5: 3147.
 7. Han SI, Komatsu Y, Murayama A, Steffensen KR, Nakagawa Y, Nakajima Y, Suzuki M, Oie S, Parini P, Vedin LL, Kishimoto H, Shimano H, Gustafsson JA, Yanagisawa J. Estrogen receptor ligands ameliorate fatty liver through a nonclassical estrogen receptor/Liver X receptor pathway in mice. *Hepatology*. 2014 May; 59(5): 1791-1802.
 8. Horie T, Nishino T, Baba O, Kuwabara Y, Nakao T, Nishiga M, Usami S, Izuhara M, Sowa N, Yahagi N, Shimano H, Matsumura S, Inoue K, Marusawa H, Nakamura T, Hasegawa K, Kume N, Yokode M, Kita T, Kimura T, Ono K. MicroRNA-33 regulates sterol regulatory element-binding protein 1 expression in mice. *Nat Commun*. 2013 Dec; 4: 2883.
 9. Wada T, Miyashita Y, Sasaki M, Aruga Y, Nakamura Y, Ishii Y, Sasahara M, Kanasaki K, Kitada M, Koya D, Shimano H, Tsuneki H, Sasaoka T. Eplerenone ameliorates the phenotypes of metabolic syndrome with NASH in liver-specific SREBP-1c Tg mice fed high-fat and high-fructose diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013 Dec; 305(11): E1415-1425.
 10. Sunaga H, Matsui H, Ueno M, Maeno T, Iso T, Syamsunarno MR, Anjo S, Matsuzaka T, Shimano H, Yokoyama T, Kurabayashi M. Deranged fatty acid composition causes pulmonary fibrosis in Elovl6-deficient mice. *Nat Commun*. 2013; 4: 2563.
 11. Izumida Y, Yahagi N, Takeuchi Y, Nishi M, Shikama A, Takarada A, Masuda Y, Kubota M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Iizuka Y, Itaka K, Kataoka K, Shioda S, Niijima A, Yamada T, Katagiri H, Nagai R, Yamada N, Kadowaki T, Shimano H. Glycogen shortage during fasting triggers liver-brain-adipose neurocircuitry to facilitate fat utilization. *Nat Commun*. 2013; 4: 2316.
 12. Fujimoto Y, Nakagawa Y, Satoh A, Okuda K, Shingyouchi A, Naka A, Matsuzaka T, Iwasaki H, Kobayashi K, Yahagi N, Shimada M, Yatoh S, Suzuki H, Yogosawa S, Izumi T, Sone H, Urayama O, Yamada N, Shimano H. TFE3 Controls Lipid Metabolism in Adipose Tissue of Male Mice by Suppressing Lipolysis and Thermogenesis. *Endocrinology*. 2013 Oct; 154(10): 3577-3588.
 13. Ishida T, Ohta M, Nakakuki M, Kami H, Uchiyama R, Kawano H, Notsu T, Imada K, Shimano H. Distinct regulation of plasma LDL cholesterol by eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in high fat diet-fed hamsters: Participation of cholesterol ester transfer protein and LDL receptor. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2013 Apr; 88(4): 281-288.
 14. Naka A, Iida KT, Nakagawa Y, Iwasaki H, Takeuchi Y, Satoh A, Matsuzaka T, Ishii KA, Kobayashi K, Yatoh S, Shimada M, Yahagi N, Suzuki H, Sone H, Yamada N, Shimano H. TFE3 inhibits myoblast differentiation in C2C12 cells via down-regulating gene expression of myogenin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Jan; 430(2): 664-669.
 15. Matsuzaka T, Atsumi A, Matsumori R, Nie T, Shinozaki H, Suzuki-Kemuriyama N, Kuba M, Nakagawa Y, Ishii K, Shimada

M, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Takekoshi K, Sone H, Yahagi N, Suzuki H, Murata S, Nakamuta M, Yamada N, Shimano H. Elovl6 promotes nonalcoholic steatohepatitis in mice and humans. *Hepatology*. 2012 Dec; 56(6): 2199-2208.

[学会発表](計20件)

1. 島野 仁: 脂質酸の量と質からみた脂肪毒性病態と糖尿病(レクチャー) 第49回糖尿病学の進歩(岡山)2015.2.20(金)
2. 島野 仁: 脂質の質に視点を置いた生活習慣病治療戦略(ワークショップ) つくば医工連携フォーラム 2015~食と農から医療・健康を科学する(農林水産技術会議筑波事務所内 農林ホール) 2015.1.23(金)
3. 島野仁: 新たな脂質の質的指標: 脂肪酸鎖長を介した生体制御と病態の臓器的展開、Elovl6KO マウス解析を通じて(シンポジウム) 第87回日本生化学会大会(国立京都国際会館) 2014.10.16(木)
4. Hitosh Shimano: A new aspect of organ lipids in metabolic diseases, lessons from Elovl6. Homeodynamics in Clocks, Sleep and Metabolism Tokyo Translational therapeutics meeting (at Ito Hall, Ito International Research Center, The University of Tokyo) 2014.9.24.
5. Hitosh Shimano: New Aspect of Organ Lipids in Metabolic Diseases and Atherosclerosis from Quantity to Quality: Lessons from Elovl6. 9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress (Kyoto International Conference Center, Kyoto), 2014.9.12(金)-9.14(日)
6. 島野仁: 脂質の質に視点を置いた臓器障害予防戦略、第7回レドックス・ライフイノベーションシンポジウム(東京大学大学院農学生命科学研究科中島董一郎記念ホール) 2014.3.6(木)-7(金)
7. 島野仁: 動脈硬化を新しい視点から見つめなおす(教育講演) 第14回動脈硬化教育フォーラム(日本動脈硬化学会) 仙台国際センター) 2014.2.2(日)
8. 島野 仁: 脂質の質に視点を置いた代謝異常と心血管病治療戦略(シンポジウム臨床「代謝異常と心血管病」) 第21回日本血管生物医学学会学術集会(千里阪急ホテル) 2013.9.28(土)
9. Hitoshi Shimano: Quality control of lipids: a novel aspect in metabolic risks and atherosclerosis. (English Session)、第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会(京王プラザホテル) 2013.7.19(金)
10. 島野 仁: 実験動物研究から見えてくる生活習慣病の基礎から治療・予防~脂質の質に視点を置いた新たな戦略~(市民公開講座) 第60回日本実験動物学会総会(つくば国際会議場) 2013.5.15(水)~17(金)
11. 島野 仁: 脂質の質に視点を置いた生活習慣病治療戦略(ランチョンセミナー) 第86回日本内分泌学会学術総会(仙台青葉城本丸会館) 2013.4.27(土)
12. Hitoshi Shimano: Journey for sightseeing energy metabolism from metabo to brain. The 1st Annual IIS Symposium(Tsukuba International Congress Center) 2013.3.27(水)
13. 島野 仁: リピッドサイエンスからみた動脈硬化性疾患予防の展望(教育講演) 日本動脈硬化学会 第13回動脈硬化教育フォーラム(国立京都国際会館) 2013.2.3(日)
14. 島野 仁: 糖脂質代謝ネットワークにおける 3系脂肪酸の役割 - SREBP と Elovl-6の病態生理(シンポジウム) 第10回日本機能性食品医用学会総会(東京慈恵会医科大学大学1号館) 2012.12.16(日)
15. 島野 仁: A new role of tissue fatty acids in obesity and lipotoxicity: from quantity to quality.(特別講演) 日本レチノイド研究会第23回学術集会(米子コンベンションセンター) 2012.10.20(土)
16. 島野 仁: 糖尿病薬物治療~基礎から臨床へ~ 糖尿病へのアプローチ: 病態メカニズムオリエンテッドとエネルギー代謝ネットワーク的視点(基調講演) 第1回くすりと糖尿病学会学術集会(星薬科大学 新星館) 2012.9.23(日)
17. Hitoshi Shimano, Quantity control and quality control of fatty acids: new aspects of metabolic syndrome and atherosclerosis. China-Japan International Conference on Atherosclerosis 2012 (Lanzhou University, China) July 24-July 26, 2012
18. 島野 仁: 動脈硬化の残余リスクに対する治療戦略 - 多価不飽和脂肪酸代謝と脂肪酸の質的制御の重要性 - (ランチョンセミナー) 第44回日本動脈硬化学会(ヒルトン福岡シーホーク) 2012.7.19(木)
19. Hitoshi Shimano: Atherosclerosis and SREBP-1(動脈硬化と転写因子)(シンポジウム) 第44回日本動脈硬化学会(ヒルトン福岡シーホーク) 2012.7.19(木)
20. 島野 仁: 脂質の質に視点を置いた脂質代謝疾患治療戦略(教育講演) 第85回日本内分泌学会学術総会(名古屋国際会議場) 2012.4.21(土)

〔図書〕(計9件)

1. 島野仁：序(第1章 転写因子 1.エネルギー代謝と転写因子 他)p27-33、「疾患モデルの作製と利用 脂質代謝異常と関連疾患<上巻>」(series モデル動物利用マニュアル)(尾池雄一、佐々木雄彦、村上誠、矢作直也編集、エル・アイ・シー(東京))2015年1月31日発行
2. 矢作直也、島野仁：SREBP(第1章 転写因子 第1節 1.SREBP とは?他)p34-40、「疾患モデルの作製と利用 脂質代謝異常と関連疾患<上巻>」(series モデル動物利用マニュアル)(尾池雄一、佐々木雄彦、村上誠、矢作直也編集、エル・アイ・シー(東京))2015年1月31日発行
3. 松坂賢、島野仁：脂肪酸合成(DGAT, ELOVL6, SCD1)(第2章 コレステロール・脂肪酸代謝関連因子 第2節 1.はじめに他)p146-150、「疾患モデルの作製と利用 脂質代謝異常と関連疾患<上巻>」(series モデル動物利用マニュアル)(尾池雄一、佐々木雄彦、村上誠、矢作直也編集、エル・アイ・シー(東京))2015年1月31日発行
4. 島野仁：エネルギーの栄養生化学(第6章)p123-140、酵素の栄養生化学(第7章)p141-148、「栄養生化学(新体系看護学全書 人体の構造と機能)」(脊山洋右、山田信博、島野仁、松島照彦編、メヂカルフレンド社(東京)、123-148、2014年11月(第4版発行)
5. 鈴木浩明、島野仁：第18章. 脂質異常症、「糖尿病専門医研修ガイドブック改訂第6版」(日本糖尿病学会編、診断と治療社、東京)、2014年6月
6. 島野仁：内分泌・代謝疾患、「ガイドラインに基づく臨床指針(改訂第11版)」(福井次矢監修、第一三共株式会社発行)271-294、2014年4月
7. 島野仁：第6章-B 脂肪酸の生合成とその酸化、「人体の構造と機能及び疾病の成り立ち 改訂第2版」(香川靖雄、近藤和雄、石田均、門脇孝編集、南江堂、東京)151-154、2013年9月
8. 島野仁：療養指導各論(III章 1~4、1 診断と治療に関する知識、2 食事療法、3 運動療法、4 薬物療法)「日本糖尿病療養指導士受験ガイドブック 2013」(日本糖尿病療養指導士認定機構編、メディカルレビュー社)33-68、2013年4月
9. 島野仁：エネルギーの栄養生化学(第6章)p123-140、酵素の栄養生化学(第7章)p141-148、「栄養生化学(新体系看護学全書 人体の構造と機能)」(脊山洋右、山田信博、島野仁、松島照彦編、メヂカルフレンド社(東京)、123-148、2012年12月

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

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

(2)研究分担者

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

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

矢作 直也(NAOYA YAHAGI)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：60420246

(3)連携研究者

()

研究者番号：