

解禁日時（テレビ、ラジオ、インターネット）：平成19年10月1日（月）午前2時
（新聞）：平成19年10月1日（月）付け朝刊

平成19年9月28日
筑波大学

肥満誘導性インスリン抵抗性における長鎖脂肪酸伸長酵素Elovl6の重大な役割を発見

Crucial role of a long-chain fatty acid elongase, Elovl6, in obesity-induced insulin resistance

筑波大学附属病院 内分泌代謝・糖尿病内科診療グループ

病院教授（准教授） 島野 仁

助教 松坂 賢

教授（附属病院長） 山田 信博

インスリン抵抗性はしばしば肥満に合併し、2型糖尿病を発症要因となる。これまでのところ知られているインスリン抵抗性を改善する治療法のほとんどでは、肥満や脂肪肝の改善が先行します。今回我々は、この法則が必ずしも必須ではないことを示します。すなわち、インスリン抵抗性と高血糖は、肥満と脂肪肝が持続的に存在していても肝臓の脂肪酸組成を変化させることにより改善されることがわかりました。パルミチン酸からステアリン酸への変換を触媒する伸長酵素をコードする遺伝子 $\langle I \rangle$ *Elovl6* $\langle /I \rangle$ を欠損するマウスを作製しました。この欠損マウスと正常マウスを高脂肪食で飼育したり、レプチンが欠損する肥満モデル $\langle I \rangle$ *ob/ob* $\langle /I \rangle$ マウスと交配させると、ともに肥満になり脂肪肝を呈しました。ところが、Elovl6欠損マウスのみは正常マウスと異なり高インスリン血症、高血糖、および高レプチン血症を発症しませんでした。このインスリン抵抗性の改善は、肝臓において、インスリンシグナル分子IRS-2の回復と阻害分子プロテインキナーゼC ϵ 活性の抑制を伴っており、結果としてAktリン酸化の回復が見られました。得られた結果を総合すると、肝臓の脂肪酸組成は、細胞のエネルギーバランスやストレスとは独立して作用するインスリン感受性の新たな決定因子であると考えられます。この伸長酵素の阻害は、肥満が持続した状態においてもインスリン抵抗性、糖尿病、心血管病リスクを改善する新たな治療法となる可能性があります。

（以上論文要旨の訳）

現在メタボリックシンドロームや糖尿病の治療の中心は、肥満の改善すなわち脂肪組織の量の低下におかれています。今回の結果は、蓄積する脂肪の質を改善すれば太ったままでも病気にならない可能性を示し、肥満や代謝疾患の新しい概念を示唆します。

Crucial role of a long-chain fatty acid elongase, *Elovl6*, in obesity-induced insulin resistance

Takashi Matsuzaka, Hitoshi Shimano, & Nobuhiro Yamada

Insulin resistance is often associated with obesity and can precipitate type 2 diabetes. To date, most known approaches that improve insulin resistance must be preceded by the amelioration of obesity and hepatosteatosis. Here, we show that this provision is not mandatory; insulin resistance and hyperglycemia are improved by the modification of hepatic fatty acid composition, even in the presence of persistent obesity and hepatosteatosis. Mice deficient for *Elovl6*, the gene encoding the elongase that catalyzes the conversion of palmitate to stearate, were generated and shown to become obese and develop hepatosteatosis when fed a high-fat diet or mated to leptin-deficient *ob/ob* mice. However, they showed marked protection from hyperinsulinemia, hyperglycemia and hyperleptinemia. Amelioration of insulin resistance was associated with restoration of hepatic insulin receptor substrate-2 and suppression of hepatic protein kinase C ϵ activity resulting in restoration of Akt phosphorylation. Collectively, these data show that hepatic fatty acid composition is a new determinant for insulin sensitivity that acts independently of cellular energy balance and stress. Inhibition of this elongase could be a new therapeutic approach for ameliorating insulin resistance, diabetes and cardiovascular risks, even in the presence of a continuing state of obesity.

○ 発表者

- 筑波大学 大学院人間総合科学研究科 准教授 島野 仁 (しまの ひとし)
(附属病院 病院教授 内分泌代謝・糖尿病内科診療グループ長)
- 筑波大学 大学院人間総合科学研究科 助教 松坂 賢 (まつざか たかし)
(代謝・内分泌制御医学分野)

○ 取材に関する窓口

- 筑波大学 総務・企画部広報課
電話：029-853-2040 FAX：029-853-2014

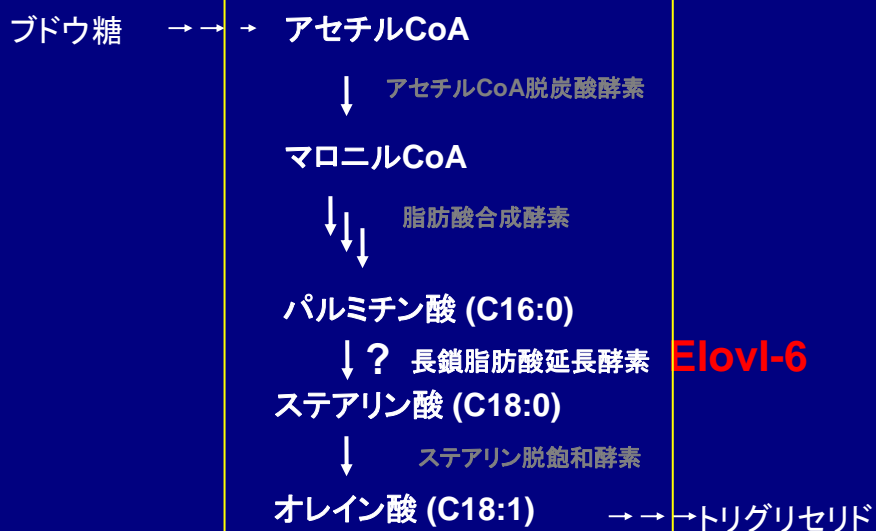
肥満により引き起されるインスリン抵抗性における長鎖脂肪酸延長酵素Elovl-6の重大な役割

筑波大学
大学院人間総合科学代謝内分泌糖尿病内科

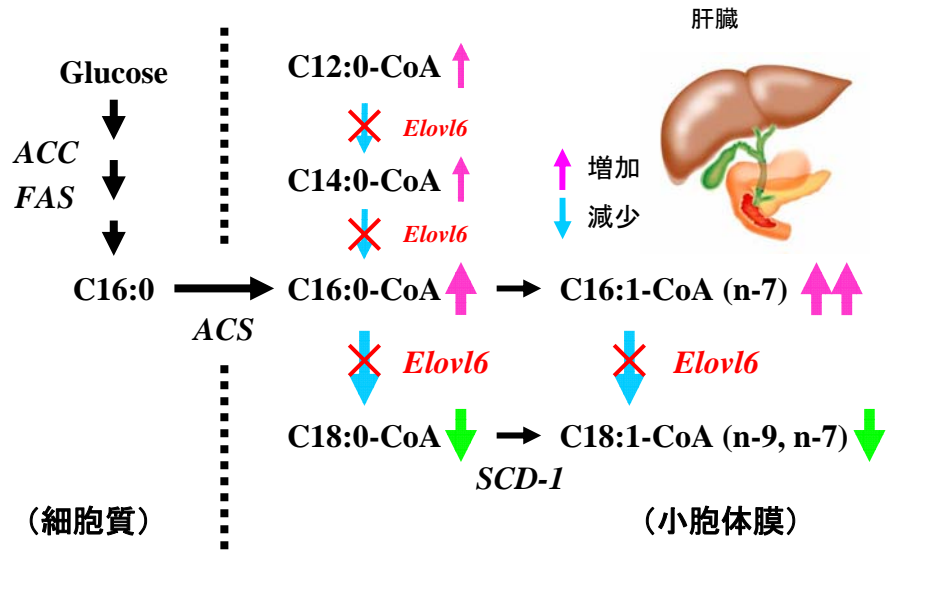
松坂賢 島野仁 山田信博

肥満における
脂質の量的でなく質的影響

脂肪酸合成経路

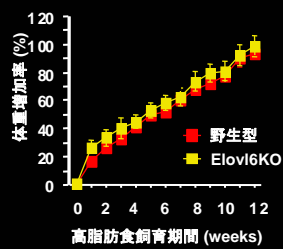


Elovl6酵素活性とノックアウトマウスにおける脂肪酸組成の変化



Elovl-6^{-/-} マウスは高脂肪食負荷では正常マウスと同様に肥満にも脂肪肝にもなる

体重増加率



脂肪肝

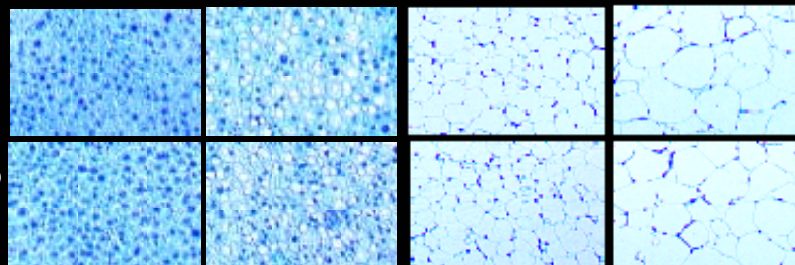
普通食 高脂肪食

脂肪細胞の増大

普通食 高脂肪食

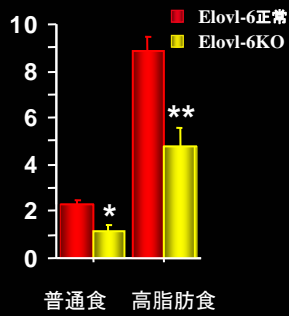
正常

Elovl-6KO

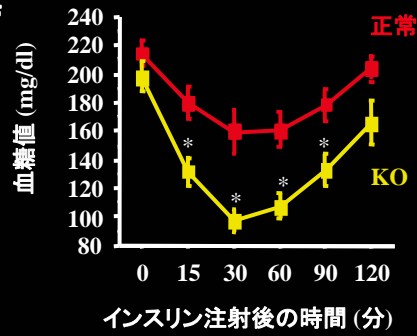


しかし太ったにもかかわらずこのマウスは インスリン抵抗性にならず血糖も正常

血中インスリン値

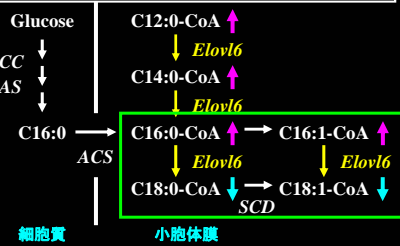


インスリン感受性テスト



脂肪酸伸長酵素Elov6欠損マウスは高脂肪食により 肥満になるがインスリン抵抗性にならない (Nature Med 2007 in press)

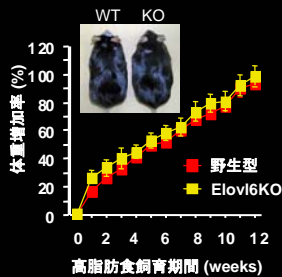
Elov6の酵素活性と脂肪酸組成の変化



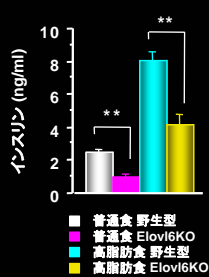
肝臓



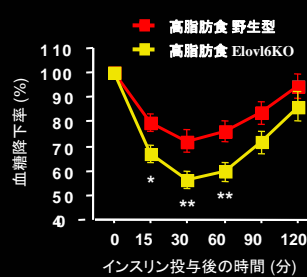
高脂肪食による肥満



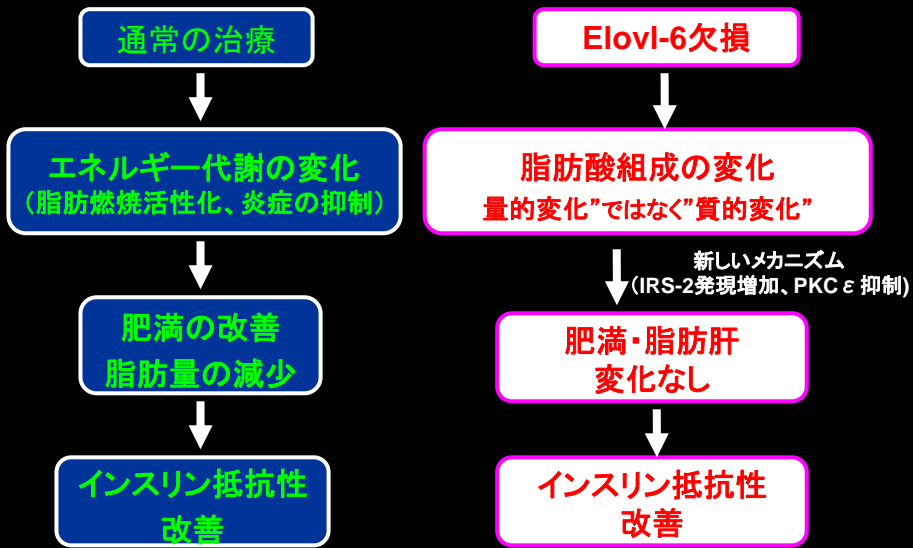
血漿インスリン値



インスリン感受性



旧来のコンセプト: "メタボ"の治療には肥満の改善が必要



肥満の改善を必要としない新しい生活習慣病治療薬の可能性

(Nature Med 2007 in press)