

2019年10月11日

報道関係者各位

国立大学法人 筑波大学  
国立大学法人 滋賀医科大学  
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

## 肝臓のインスリン感受性を制御する脂質を発見

### 研究成果のポイント

1. 肝臓のインスリン作用にはセラミド<sup>注1)</sup>と呼ばれる脂質の脂肪酸鎖長(炭素数)が重要であることを明らかにしました。
2. セラミドの脂肪酸鎖長(炭素数)の制御には、脂肪酸伸長酵素 Elovl6 が重要な役割を担っており、マウスにおいて肝臓だけで Elovl6 を欠損させると、炭素数 18 の脂肪酸を有するセラミドが肝臓で減少し、インスリン感受性が亢進しました。
3. セラミドの脂肪酸鎖長(炭素数)の適切な制御や肝臓における Elovl6 の阻害が、脂肪肝や糖尿病の予防・治療に対する標的として有用であると考えられます。

国立大学法人筑波大学 医学医療系 島野仁教授、松坂賢教授、高橋智教授、国立大学法人滋賀医科大学 動物生命科学研究センター 依馬正次教授らの研究グループは、肝臓のインスリン感受性の制御に、Elovl6を介したセラミドの脂肪酸鎖長(炭素数)の制御が関与していることを発見し、肝臓でElovl6を阻害することで、インスリン作用を阻害する脂質の蓄積を抑制し、脂肪肝においてもインスリン感受性が増す、すなわちインスリン抵抗性<sup>注2)</sup>になりにくくすることを明らかにしました。

炭水化物の過剰摂取や脂肪肝では肝臓における脂肪酸の合成系が活性化し、インスリン作用が阻害されることが知られていましたが、インスリン感受性を減弱させる脂質やその脂質が有する脂肪酸の種類や組成の意義は十分に解明されていませんでした。本研究グループは、パルミチン酸(炭素数16)からステアリン酸(炭素数18)への伸長を触媒する酵素Elovl6の肝臓における役割に着目し、肝臓で特異的にElovl6を欠損させたマウスでは、ステアリン酸を有するセラミドが減少し、インスリン感受性が亢進することを明らかにしました。肝臓におけるElovl6の阻害やセラミドの脂肪酸の質の管理が、脂肪肝や糖尿病に対する治療の標的として有用であると考えられます。

本研究の成果は、2019年9月17日付「Hepatology」で、Accepted Article versionが公開されました。

\* 本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の革新的先端研究開発支援事業(AMED-CREST)「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」研究開発領域(研究開発総括:横山信治)における研究開発課題「脂肪酸の鎖長を基軸とした疾患の制御機構と医療展開に向けた基盤構築」(研究開発代表者:島野仁、研究期間:平成27~令和2年度)、文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究(A)(研究代表者:島野仁、研究期間:平成27~29年度)、文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究(研究代表者:島野仁、研究期間:平成30~令和3年度)、文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究(B)(研究代表者:松坂賢、研究期間:平成27~29年度)、文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究(B)(研究代表者:松坂賢、研究期間:平成30~令和2年度)、文部科学省 テニュアトラック普及・定着事業・個人選抜型(研究代表者:松坂賢、研究期間:平成24~28年度)、公益財団法人 日本応用酵素協会研究助成、公益財団法人小野医学研究財団研究助成、公益財団法人武田科学振興財団研究助成、公益財団法人持田記念医学薬学進行財団研究助成、公益財団法人興和生命科学振興財団研究助成によって実施されました。

## 研究の背景

わが国では、食習慣の欧米化と運動不足にともない、メタボリックシンドロームが増加の一途にあります。非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD)<sup>注3)</sup>はメタボリックシンドロームの肝の表現型として知られ、NAFLDがあるとインスリンが効きにくくなる「インスリン抵抗性」や2型糖尿病になりやすいことが知られていますが、その発症メカニズムは完全には解明されていません。

炭水化物の過剰摂取や脂肪肝では、肝臓における脂肪酸の合成系が新たに活性化することが知られています。本研究グループはこれまでに、過栄養が生活習慣病を引き起こすメカニズムを、脂肪酸合成系に着目して研究し、パルミチン酸(炭素数16)からステアリン酸(炭素数18)への伸長を触媒する酵素Elovl6が過栄養状態で活性化すること(文献1)や、Elovl6を欠損させたマウスでは脂肪酸の組成が変化し、肥満や脂肪肝のままでもインスリン抵抗性が発症しにくいことを示していました(文献2)。しかし、肝臓におけるElovl6の生理的役割や、NAFLDの病態を促進する因子として脂肪肝に付随して働き、Elovl6を介して作られてインスリン抵抗性を惹起する脂質の解明はできていませんでした。

## 研究内容と成果

本研究では、Elovl6を肝臓で特異的に欠損させたマウス(以下、肝臓特異的Elovl6欠損マウス)を作製し、このマウスに高炭水化物を摂食させたり、肥満や脂肪肝を発症するモデルマウス(ob/obマウス)と交配すると、インスリン感受性が亢進することを明らかにしました。肝臓特異的Elovl6欠損マウスで、網羅的に肝臓の遺伝子発現を解析すると、このインスリン感受性の亢進には、Pnpla3と呼ばれる脂肪滴膜上に局在する、中性脂肪(トリグリセリド)の加水分解酵素(リパーゼ)の発現低下も寄与していることがわかりました。次に、Pnpla3の量を変化させた肝臓特異的Elovl6欠損マウスで、網羅的に肝臓の脂質を分析すると、肝臓特異的Elovl6欠損マウスの肝臓で減少し、インスリン感受性と負の相関を示す脂質分子種として、炭素数18のステアリン酸(C18:0)を有するセラミド(C18:0-セラミド)を特定しました。セラミドはプロテインホスファターゼ2A(protein phosphatase 2A: PP2A)と呼ばれる脱リン酸化酵素を活性化してインスリン作用を阻害することが知られていましたが、ヒト肝臓由来の細胞株を用いた解析から、C18:0-セラミドがI2PP2A(Inhibitor 2 of PP2A)と呼ばれる内因性のPP2A阻害因子に結合し、I2PP2AをPP2Aから解離させることでPP2Aを活性化させ、インスリン感受性を低下させるメカニズムを明らかにしました(図1)。したがって、Elovl6はセラミドの脂肪酸鎖長(炭素数)の重要な制御因子であり、肝臓におけるElovl6の阻害はC18:0-セラミドを減少させることにより、NAFLDに伴うインスリン抵抗性を改善すると考えられます。

## 今後の展開

今回の研究成果は、肝臓におけるElovl6の発現や活性の変化が、過栄養や脂肪肝にともなうインスリン感受性の制御に重要であることを示しています。このことから、肝臓におけるElovl6の阻害やセラミドの脂肪酸の質の管理による、脂肪肝や糖尿病の新しい予防法・治療法の開発が期待されます。

参考図

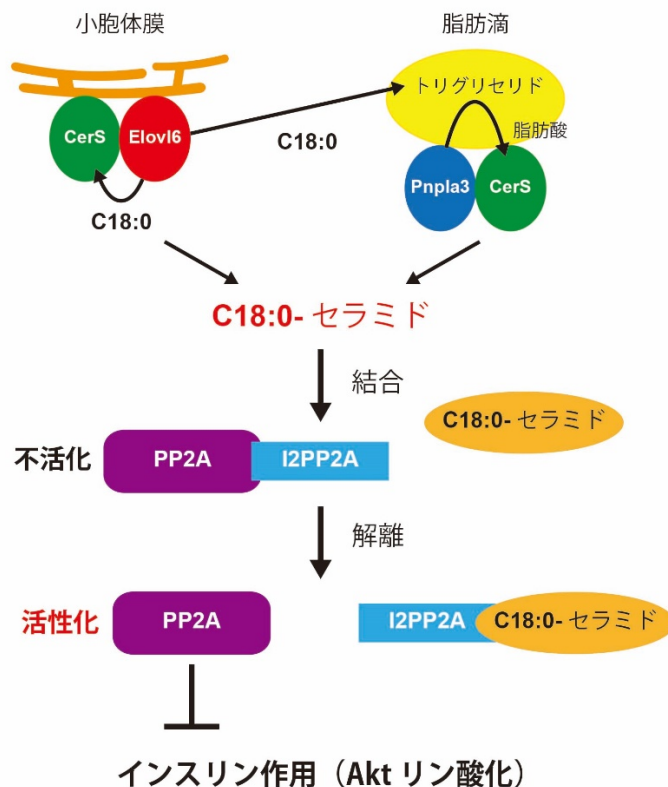


図 1 本研究で明らかになった、Elov6 を介した C18:0-セラミドの蓄積がインスリン作用を阻害する仕組み  
炭水化物の過剰摂取や血液中のインスリン値の上昇は肝臓の脂肪酸合成を活性化し、Elov6 と Pnpla3 の発現を増加させる。Elov6 の発現の増加はステアリン酸(C18:0)の合成を促進する。小胞体膜上では、Elov6 により合成されたステアリン酸(C18:0)はセラミド合成酵素(ceramide synthase: CerS, セラミドに含まれる脂肪酸の種類を決定する酵素)によってセラミドに組み込まれ、C18:0-セラミドが合成される。Elov6 により合成されたステアリン酸(C18:0)は、中性脂肪(トリグリセリド)として脂肪滴にも貯えられる。脂肪滴では、Pnpla3 により中性脂肪から切り出された脂肪酸がセラミド合成酵素によってセラミドに組み込まれ、C18:0-セラミドが合成される。このようにして脂肪酸合成が活性化した肝臓で増加した C18:0-セラミドは、脱リン酸化酵素プロテインホスファターゼ 2A (protein phosphatase 2A: PP2A)の内因性の阻害因子である I2PP2A(Inhibitor 2 of PP2A)に結合し、I2PP2A を PP2A から解離させることにより、PP2A を活性化させる。活性化した PP2A はインスリンシグナルの主要なシグナル伝達因子である Akt の活性化(リン酸化)を阻害することで、インスリン作用を低下させる。肝臓における Elov6 の阻害は C18:0-セラミドを減少させることによりインスリン作用を亢進させる。

用語解説

注1) セラミド

スフィンゴ脂質の一種であり、スフィンゴシンと脂肪酸がアミド結合した脂質。脂質二重層を構成する主要な脂質の一つであるとともに、生理活性脂質として、細胞の分化・増殖、細胞死、インスリン抵抗性を引き起こす。

注2) インスリン抵抗性

肝臓や筋肉、脂肪細胞などでインスリンが正常に作用しなくなった状態。インスリン抵抗性があると、膵臓からインスリンが分泌されても肝臓や筋肉で血液中のグルコースを十分に取り込まないため、血糖値が下がらず、糖尿病の発病につながる。

注3) 非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD)

明らかな飲酒歴がなく、肝臓の脂肪化を特徴とする肝疾患。肥満、2 型糖尿病、脂質異常症、インスリン抵抗性、高血圧等の全身の代謝異常を効率よく合併し、メタボリックシンドロームの肝の表現型と捉えられている。

#### 参考文献

1. Matsuzaka T, et al. J Lipid Res. 43(6):911-20, 2002.
2. Matsuzaka T, et al. Nat Med. 13(10):1193-202, 2007.

#### 掲載論文

- 【題名】 Hepatocyte Elovl6 determines ceramide acyl-chain length and hepatic insulin sensitivity in mice  
(マウスにおいて肝細胞の Elovl6 はセラミドの脂肪酸鎖長と肝臓のインスリン感受性を決定する)
- 【著者名】 松坂賢、久芳素子、小安さおり、山本雄太、本村香織、Sundaram Arulmozhiraja、大野博、Rahul Sharma、志村拓哉、岡島由佳、韓松伊、會田雄一、水之江雄平、大崎芳典、岩崎仁、矢藤繁、鈴木浩明、曾根博仁、武内謙憲、矢作直也、宮本崇史、関谷元博、中川嘉、依馬正次、高橋智、常盤広明、島野仁
- 【掲載誌】 Hepatology (DOI: 10.1002/hep.30953)

#### 問い合わせ先

島野 仁 (しまの ひとし)

筑波大学 医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科 教授

松坂 賢 (まつざか たかし)

筑波大学 医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科 教授

トランスポーター医学研究センター エネルギー代謝科学分野

依馬 正次 (えま まさつぐ)

滋賀医科大学 動物生命科学研究センター 教授

< AMED 事業に関するお問い合わせ先 >

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)基盤研究事業部 研究企画課

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1 読売新聞ビル

TEL:03-6870-2224 E-mail: kenkyuk-ask@amed.go.jp