

平成 29 年 5 月 2 日

報道関係者各位

国立大学法人 筑波大学  
国立研究開発法人日本医療研究開発機構

## 脂肪酸のバランスの異常が糖尿病を引き起こす

### 研究成果のポイント

1. 糖尿病の発症には脂肪酸のバランスが関与しており、このバランスを制御することで糖尿病の発症が抑制されることを明らかにしました。
2. 脂肪酸バランスの変化には脂肪酸伸長酵素 Elovl6 が重要な役割を担っており、糖尿病モデルマウスで Elovl6 を欠損させると、膵臓の  $\beta$  細胞が増え、インスリンの分泌量が増加して血糖値が低下し、糖尿病の発症が抑制されました。
3. 脂肪酸バランスの適切な制御や Elovl6 活性の阻害が、糖尿病の予防・治療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、松坂賢准教授らの研究グループは、肥満にともなう糖尿病の発症に脂肪酸伸長酵素Elovl6を介した脂肪酸バランスの変化が関与していることを発見し、Elovl6を阻害することで脂肪酸バランスを改善し、糖尿病の発症を抑制できることを明らかにしました。

肥満にともなう脂肪酸代謝の異常や臓器における脂肪酸の過剰蓄積が、糖尿病を引き起こすことはすでに知られていましたが、脂肪酸の質(種類や組成)の異常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(C16:0)からステアリン酸(C18:0)への伸長を触媒する酵素Elovl6に着目し、糖尿病モデルマウスでこの酵素を欠損させると、インスリンを産生する膵臓の $\beta$ 細胞の量とインスリン分泌が増加し、糖尿病の発症・進展が抑制されることを明らかにしました。本研究結果から、Elovl6の阻害や脂肪酸バランスの管理が、糖尿病の治療標的として有用であると考えられます。

本研究の成果は、2017年5月1日付米国科学誌「Diabetes」のオンライン速報版で公開されました。

\* 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27~32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 テニユアトラック普及・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によって実施されました。

## 研究の背景

糖尿病の大部分を占める2型糖尿病の発症と進展には、肥満などによるインスリン抵抗性(インスリンが効きにくい状態)と、それに対する膵臓の $\beta$ 細胞<sup>1)</sup>の代償性インスリン分泌の破綻(膵 $\beta$ 細胞機能不全)が関与すると考えられています。さらに、2型糖尿病では膵 $\beta$ 細胞量が減少することが報告されていますが、その病態や発症機序は未だ不明な点が多く残されています。

肥満にともなう脂肪酸代謝の異常や臓器における脂肪酸の過剰蓄積が糖尿病を引き起こすことは「脂肪毒性」という概念として提唱されていますが、脂肪毒性における脂肪酸の質(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(C16:0)からステアリン酸(C18:0)への伸長を触媒する酵素Elovl6(図1)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を発症しにくいことを示していました(文献2)。しかし、Elovl6の阻害が2型糖尿病の発症を抑制するかどうかについては明らかにされておりました。

## 研究内容と成果

本研究では、肥満・2型糖尿病モデルマウス(db/dbマウス)においてElovl6を欠損させると、肥満には影響されずに高血糖と耐糖能異常が改善されることを明らかにしました(図2)。Elovl6欠損db/dbマウスでは膵 $\beta$ 細胞の増殖の亢進とアポトーシス<sup>2)</sup>の減少により膵 $\beta$ 細胞量が著明に増加し(図3)、インスリン分泌量が增大するために、血糖値が低下しました。db/dbマウスに比べて、Elovl6欠損db/dbマウスの膵臓ランゲルハンス島では、オレイン酸(C18:1n-9)とトリグリセリド<sup>3)</sup>の蓄積が減少し、膵 $\beta$ 細胞の減少を引き起こすとされている炎症と小胞体ストレス<sup>4)</sup>が抑制されました(図4)。さらに、野生型マウスとElovl6欠損マウスから単離した膵臓ランゲルハンス島に脂肪酸をふりかけた解析により、オレイン酸(C18:1n-9)が膵 $\beta$ 細胞のインスリン含量やグルコースに応答したインスリン分泌能を減少させること、またパルミチン酸(C16:0)により引き起こされる膵 $\beta$ 細胞の炎症、小胞体ストレス、アポトーシスがElovl6の欠損により抑制されることを明らかにしました(図4)。したがって、Elovl6の阻害は、インスリン分泌を抑制するオレイン酸の過剰蓄積を抑制することと、パルミチン酸による脂肪毒性を軽減することにより、肥満にともなう代償性インスリン分泌を維持し、糖尿病を予防・改善すると考えられます。

## 今後の展開

今回の研究成果は、Elovl6の発現や活性の変化が肥満にともなう膵 $\beta$ 細胞量の調節に重要であることを示しています。このことから、Elovl6の阻害や脂肪酸の質の管理による、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

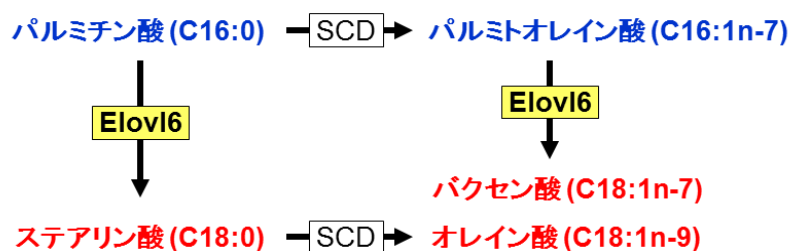


図1. 脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の機能

Elovl6 は、炭素数 16 の脂肪酸 [パルミチン酸(C16:0)とパルミトオレイン酸(C16:1n-7)] から炭素数 18 の脂肪酸 [ステアリン酸(C18:0)、バクセン酸(C18:1n-7)、オレイン酸(C18:1n-9)]を合成する際に重要な脂肪酸伸長酵素である。SCD: stearyl-CoA desaturase (脂肪酸に二重結合を導入する酵素)

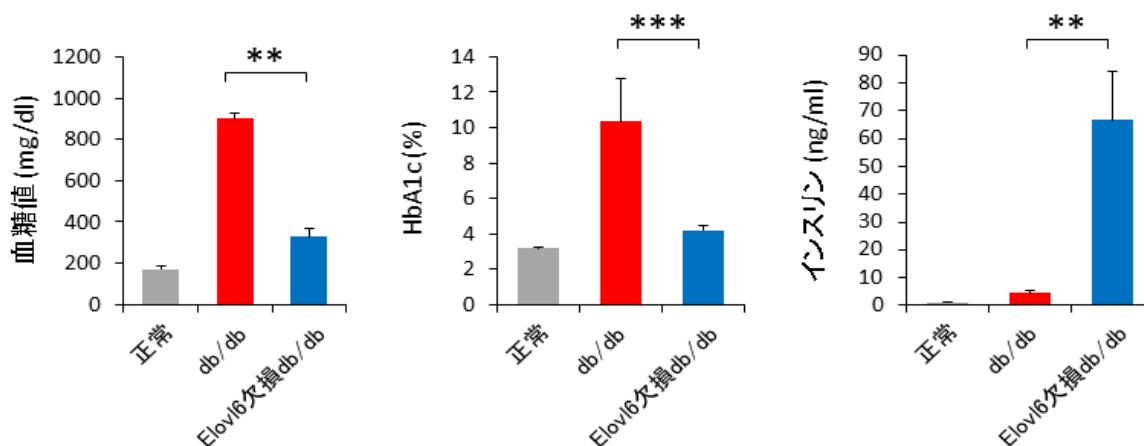


図2. 肥満・2型糖尿病モデルマウス(db/db マウス)において Elovl6 を欠損させたマウス(Elovl6 欠損 db/db マウス)の血糖値(左)、ヘモグロビン A1c(糖尿病の指標、中央)、血中インスリン値(右).

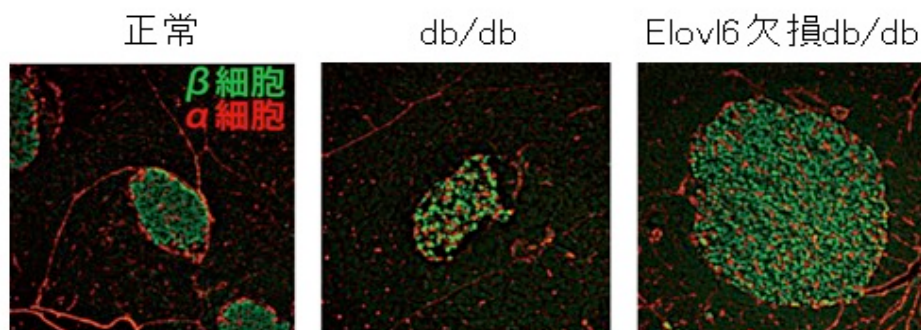


図3. 正常マウス(左)、db/db マウス(中央)、Elovl6 欠損 db/db マウスの膵臓ランゲルハンス島の免疫染色像. db/db マウスに比べて Elovl6 欠損 db/db マウスの膵臓ランゲルハンス島ではインスリンを合成・分泌するβ細胞(緑)の量が増加している.

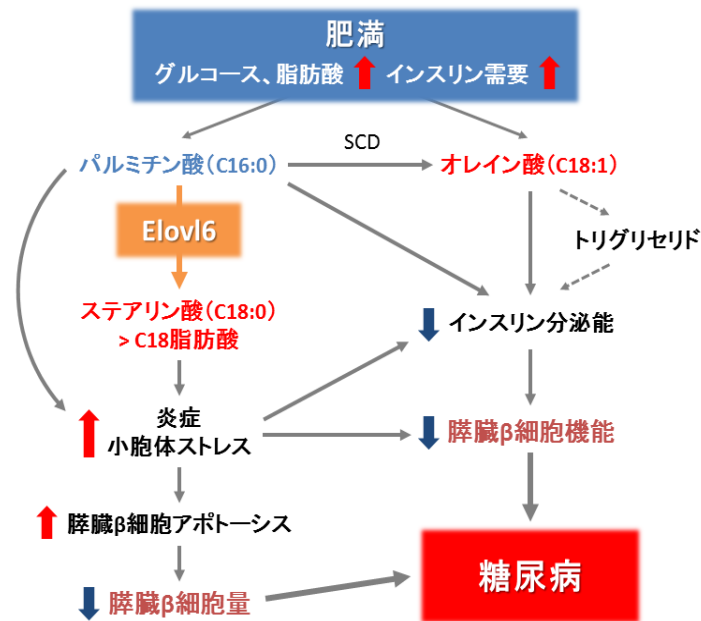


図4. 本研究で明らかになった、Elovl6 を介した脂肪酸バランスの変化が糖尿病を引き起こす仕組み。

### 用語解説

注1)  $\beta$  細胞

膵臓ランゲルハンス島にあり、インスリンを合成・分泌する細胞。

注2) アポトーシス

細胞死の1つであり、生体の必要に応じた細胞死や生体はその細胞を死に至らせる場合などの細胞死。

注3) トリグリセリド

1 分子のグリセリンが脂肪酸 3 分子と結合してエステル化された脂質で、中性脂肪ともいう。

注4) 小胞体ストレス

高次構造の異常なタンパク質や正常な修飾を受けていないタンパク質が小胞体内腔に蓄積し、それにより細胞への悪影響(ストレス)が生じること。細胞はこのストレスを回避し、正常な生理機能を維持する仕組みが備わっている。小胞体ストレス応答が正常に機能しない場合や過度の小胞体ストレスが負荷された場合、アポトーシスにより細胞は死に至る。

### 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】 Elovl6 deficiency improves glycemic control in diabetic db/db mice by expanding  $\beta$ -cell mass and increasing insulin secretory capacity

(Elovl6 の欠損は糖尿病モデル db/db マウスにおいてベータ細胞量とインスリン分泌能を増大させることで血糖コントロールを改善する)

【著者名】 趙会、松坂賢、中野雄太、本村香織、唐寧、横尾友隆、岡島由佳、韓松伊、武内謙憲、會田雄一、岩崎仁、矢藤繁、鈴木浩明、関谷元博、矢作直也、中川嘉、曾根博仁、山田信博、島野仁

【掲載誌】 Diabetes

問合わせ先

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 准教授

<AMEDに関すること>

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

TEL:03-6870-2224 FAX:03-6870-2243

E-mail: kenkyuk-ask@amed.go.jp