

NCGG SEMINAR

『脂質の量と質に視点を置いた臓器病態 lessons from SREBP/CREBH/Elov16』

筑波大学医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科 教授
AMED-CREST研究開発代表者



島野 仁 先生

平成30年9月14日(金) 17:00~18:00
第1研究棟2階 大会議室

臓器脂質の量的制御は、肥満、インスリン抵抗性、脂肪肝など脂肪毒性病態に重要である、我々は従来より、細胞内脂質合成と分解の視点から、飽食時に活性化する脂質合成転写因子SREBP-1, 飢餓時に活性化する脂質燃焼系転写因子CREBHを軸に解析してきた (Nat Rev Endocrinol 2017)。臓器の過剰な脂質蓄積は多くの場合慢性炎症を介して、線維化、がん化と臓器障害につながるが、SREBP-1は種々の臓器において様々なメカニズムを介して生理と病態を形成する。一方、脂質の質的側面として、脂肪酸の不飽和度が生体の機能や病態に重要な影響を与える事はよく知られている。我々は脂肪酸の鎖長もエネルギー代謝、インスリン感受性制御に重要な影響を与えることを示してきた。SREBP-1の標的遺伝子としてクローニングしたElov16は内因性脂肪酸合成の最終ステップ：パルミチン酸(C16)からステアリン酸(C18)に変換する酵素である(JLR 2002)。Elov16欠損マウスは高エネルギー食による食事誘導性肥満あるいはleptin欠損obobマウスとの交配実験で、肥満はコントロール群に比べ同程度であったがインスリン抵抗性が免れていた(Nat Med 2007)。さらにElov16欠損マクロファージは泡沫化が起こりにくく骨髄移植や内皮障害を用いた動脈硬化モデルでは、インフラマゾームや動脈硬化が抑制された(ATVB 2011、JAHA2017)。逆に、Eステアリン酸の分布が特異的な肺サーファクタントの機能にElov16が重要でKOでは、実験的肺線維症を起こしやすい(Nat Commun 2013)。また脳のElov16は、神経新生やニューロンの分化に重要でKOでは空間記憶障害や不安などの行動異常や食餌嗜好性の変化を認める。このように鎖長という新しい脂質の質的モダリティが生命現象と病態に深く関与しているようであり、メカニズムや構造的理解を含めてその意義について議論したい。

【島野仁先生ご略歴】

島野先生は、1984年東京大学医学部医学科をご卒業後、翌年、LDL受容体の発見を含むコレステロール代謝と関連疾患の研究の功績でノーベル賞を受賞した米国テキサス大学サウスウェスタンメディカルセンターのゴールドスタイン・ブラウン研究室へ1993年から5年間ご留学され、脂肪酸・トリグリセリド・コレステロール合成を制御する転写因子SREBP-1,2について著名な業績を残しておられ、帰国後も多くの素晴らしい研究成果を挙げておられます。今回は、脂質代謝の基礎から疾患との関係に至るまでお話下さる予定ですので、医師、研究者だけでなく、皆様方の参加をお待ちしております。

連絡先：統合加齢神経科学研究部 田口(内線5602)