

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：
2. 研究開発課題名：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
3. 研究開発代表者： 島野 仁（筑波大学 医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科）
4. 研究開発の成果

脂肪酸は生体にとって必要不可欠な栄養素であり、エネルギー源、生体膜の構成成分、脂質メディエーターの前駆体としての機能を持ち、あらゆる生命現象に関与する。我々は、脂肪酸伸長酵素 Elovl6 遺伝子のクローニングおよび欠損マウスの解析から、脂質の「量」だけでなく「質」（脂肪酸の種類やバランス）が生理機能や病態に大きな影響を与えるという新しい視点を提言してきた。本研究では、脂肪酸の鎖長に着目し、その変化に応じた細胞機能制御機構とそれを制御する脂質の特性を解明し、脂肪酸組成の制御を基盤とした病因の新しい理解、新規治療標的分子の同定、および新規治療法開発の分子基盤の確立を目指している。

各臓器と様々な疾患における脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の生理的・病態生理的意義を明らかにするために、様々な組織特異的 Elovl6 欠損マウスの作製と疾患モデルマウスとの交配に着手した。作製が進んでいる一部の遺伝子改変マウスでは表現型の解析を開始した。

動物実験および細胞実験から得られる脂肪酸の多様性ならびに様々な病態メカニズムに関するヒトでの Proof of Concept を得るために、まずは疾患患者の臓器サンプルにおける脂肪酸鎖長制御因子の遺伝子発現解析に着手した。予備検討により、ある疾患で特徴的な遺伝子発現パターンを示す脂肪酸伸長酵素を見出した。

また、本研究開発計画の目的を達成するためのショットガンリポドミクスプラットフォームの開発のための予備検討を実施した。具体的には、今後のリポドミクスに必要なデータベースなどの情報の整理、サンプル前処理法の検討、補正定量化方法の検討を行い、安定的な測定データの取得と今後の大規模解析を進める上での重要な成果を得た。

さらに、X 線構造解析が困難な膜タンパクである脂肪酸伸長酵素の理論構造を解明するために、第一原理計算に基づく高精度分子シミュレーションならびにアミノ酸配列解析を基盤とするバイオインフォマティクス手法を有機的に融合させた新規アプローチによる解析を行う。そのための予備検討として、安定かつ高発現な脂肪酸伸長酵素類似の人工タンパク質を合成し、高精度分子シミュレーション法の検討に着手した。また、筑波大学計算機センターの共同運用申請の認証を取得し、スーパーコンピューターHA-PACS を活用しながら、多変量解析やアミノ酸配列解析などのバイオインフォマティクス手法を用いて、脂肪酸伸長酵素の膜内モデル構造の理論的構築を開始した。