

脂質の多様性と臓器病態そして創薬

～Lipid Medicine をめざして～

筑波大学医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科 客員教授

島野 仁

30年にわたり一貫して臓器脂質の『量と質』に視点をおいた脂質研究を生体の疾患病態で展開してきた。

臓器脂質の『量的制御』は、いわゆる肥満関連疾患、特にインスリン作用障害病態の基盤とされる脂肪毒性病態の予防、治療に重要である。とくに脂質合成の生理的視点から摂食あるいは糖質、インスリン、飽和脂肪酸負荷により活性化する栄養制御機構を詳細に解析し、この転写因子が肝臓での脂肪酸や中性脂肪の合成を量的に支配し(Shimano JCI 1966, Shimano JBC 2000)、脂質異常症、脂肪肝、(Ide, Nature Cell Biology 2004, Nakagawa Nat Med 2006)、糖尿病 (Takahashi Diabetes 2005)、動脈硬化 (Karasawa ATVB 2011) など様々なメタボ病態にも深く関与していることを示してきた(総説 Shimano Nat Rev Endocrinol. 2017)。血中トリグリセリド低下、抗炎症作用など心血管リスクに予防的効果のある多価不飽和脂肪酸が肝臓の lipogenesis を抑制することは古くから知られていたがその分子機序が SREBP-1c を介していることやその分子機構詳細に解明し、そのひとつに膜の流動性を検知する RHBDL4 を介した SREBP-1c 切断システムの存在を示した (Yahagi JBC 2000, Han PNAS nexus 2023)。このことは SREBP-1c が単に栄養依存性に lipogenesis、脂質蓄積に働くだけでなく、飽和脂肪酸やコレステロールのような脂肪毒性シグナルに抗して、多価不飽和脂肪酸による生体膜の流動性を保持するシステムを担うことを示唆する。脂肪酸合成の絶食摂食制御機構解明をめざした SREBP-1c のプロモーター解析は、その他の栄養関連転写因子 PPAR α 、CREBH との拮抗関係や上流制御因子として LXR、KLF15 の発見などエネルギー代謝転写ネットワークの主要な事例を示し、栄養制御のエピジェネティックあるいは内分泌的制御の一端を解明してきた (Amemiya JBC 2000, Hasty JBC 2000, Yoshikawa MBC 2004, Nakagawa Endocrinology 2014 Takeuchi Cell Rep 2016)。

一方、SREBP-1 新規標的遺伝子として脂肪酸伸長酵素 Elovl6 を発見し、炭素鎖 C16 から C18 という特定の脂肪酸鎖長への伸長を担い主要長鎖脂肪酸組成を特徴的に制御していることを明らかにした (Matsuzaka JLR 2004)。この遺伝子欠損マウスは、

肥満や脂肪肝を誘導して臓器脂質が蓄積していても、インスリン抵抗性(Matsuzaka Nat Med 2007)や糖尿病 (Zhao Diabetes 2017)、脂肪肝炎(Matsuzaka Hepatology 2012, 2020)、動脈硬化 (Saito ATVB 2011) を免れることから、肥満関連病態の治療に肥満の解消だけでなく蓄積した臓器脂質の『質的制御』が重要であるという新しいパラダイムを確立した。この肥満関連疾患治療の新基軸に加えて、血管内皮肥厚、心不全、肺線維症、肺気腫、軟骨形成不全、喘息、がん、白血病、免疫炎症性疾患、アトピー性皮膚炎、神経変性疾患、脳高次機能など広範な慢性臓器病態にわたって、Elov16 による脂肪酸鎖長による制御の重要性を共同研究で示しつつある。さらにエネルギーハブ分子 NADH を自身の分子内に受容し広範に遺伝子制御を行う転写調節共因子 CtBP2 が脂肪酸 CoA も拮抗受容し栄養バランスで機能制御に与ることから脂肪酸の量と質のエネルギーセンサーとしての機能が示唆された (Sekiya Nat Commun 2021)。

このように脂質合成を介した臓器脂質の量及び質的制御や感知が、様々なシグナル分子と脂質分子の相互作用や種々のオルガネラ膜脂質の組成、形態、機能の変容を介して、ひろく生命現象や疾患病態に関与している新しい生命基軸を示した。俯瞰的に捉えれば、脂肪酸の多様性の二次元を担う不飽和度と鎖長、脂質分子機能を決める極性基が併せてオルガネラ膜での空間的多様性を形成する。さらに分化や病態経過に伴う継時変化を含め多次元生物学的な情報 Lipid Code を形成し、これがオルガネラレベルで、生物のかたち、病理を体現し、病態シグアチュアを規定すると確信するに至った。生命の機能やありようは、ゲノム設計図情報だけでなく、リポドミクスが織りなす多次元情報に隠れていると思われ、その意味でリポドミクスは他のオミクスと一線を画する。また Elov16 が制御する鎖長 C16C18 は次元を超えた機能の特異点なのかもしれない。

そもそも臓器の正常と異常を病理として捉えた時、膜脂質の多様性は“かたちとはたらき”の高相関の意義にわかりやすい根拠を与えてくれる。今後その理解には分子相互作用や膜の可視化、シミュレーションや多様性において、複雑さを数理的に捉える発想が必要と思う。unmet needs あるいは希少疾患の臨床応用にむけた Elov16 核酸治療薬の開発に取り組んでいるが、こういった脂質のあたらしい理念のもとづく Lipid Medicine の創生をめざしている。

上記のように Lipid Medicine は、従来の分子生物学のセントラルドグマとは、違う理念軸を有する点で、一点攻撃に基づく西洋医学と一線を画する東洋医学、漢方医学となにやら共通点を感じる。本講演では、基礎医学と臨床医学さらに情報学など他領域との融合など学際的研究に興味ある若手と、このように自由な発想で議論したい。

略歴

2025年 4月15日現在

しまのひとし

氏名 島野 仁 (医博)

現職 筑波大学医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科 客員教授

学歴および職歴

昭和59年 東京大学医学部卒業

昭和61年 東京大学医学部附属病院第三内科入局

平成4年 日本学術振興会特別研究員

平成5年 東京大学医学部附属病院第三内科助手

同 5年 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
分子遺伝学部 留学

平成10年 東京大学医学部糖尿病代謝内科
医薬品機構特別研究員

平成12年 筑波大学臨床医学系内科講師

平成14～19年筑波大学先端学際領域研究(タラ)センタープロジェクトリーダー

平成16～24年 筑波大学附属病院病態栄養部長

平成17年 筑波大学大学院人間総合科学研究科助教授

平成18年 筑波大学附属病院教授

平成20年 筑波大学大学院人間総合科学研究科教授

平成22年 筑波大学院人間総合科学研究科 内分泌代謝・糖尿病内科教授

平成23年～令和6年 筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科教授(組織改名)

平成24～25年筑波大学学長補佐

平成22年～25年文部科学省科学官

平成27年～令和2年 AMED-CREST 研究開発代表者

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

平成29年～令和3年 科研費 新学術領域研究(炎症細胞社会) 代表者

令和7年～ 筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科 客員教授

東京理科大学客員教授、Biochemical Journal 編集員

学会評議員 日本動脈硬化学会(理事長)、日本臨床分子医学会、日本糖尿病合併症学会(理事)、
日本糖尿病学会(評議員)、日本内分泌学会(評議員)、日本内科学会(評議員)、日本臨床栄養学
会(評議員)、日本病態栄養学会(学術評議員)、日本血管生物医学会(評議員)、日本脂質生化学
会(幹事)

受賞 日本糖尿病合併症学会 young investigator award

日本内分泌学会研究奨励賞

日本臨床分子医学会学会賞

日本医師会研究助成賞

日本動脈硬化学会五島雄一郎賞

International Atherosclerosis Society Jean-Charles Fruchart Prize

小野医学研究財団 第8回早石修記念賞