

# I. 中性脂肪代謝の分子機構と臓器障害

## 1. 脂肪酸合成と臓器障害

筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科  
テニュアトラック准教授

松坂 賢

同 内分泌代謝・糖尿病内科 教授

島野 仁

### [Summary]

細胞内の脂肪酸の供給は、食事や血中遊離脂肪酸以外に、糖質からの脂肪酸合成によっても行われる。内因性脂肪酸合成系は過栄養状態で活性化され、細胞・臓器への脂質の過剰蓄積によりインスリン抵抗性、小胞体ストレス、酸化ストレスといった機能障害を引き起こし、生活習慣病の原因となると考えられてきた。しかし最近、内因性脂肪酸合成を介した脂肪酸の変化が、エネルギー源としての役割を超えてエネルギー代謝やシグナル伝達を制御することが明らかになりつつあり、脂肪酸合成系への適切な介入による脂肪酸の「量」と「質」の制御が、生活習慣病の新規治療標的として期待される。

### はじめに

脂肪酸は生体膜の構成成分、生体膜の流動性の調節、ホルモンや生理活性脂質の原料、エネルギー源などとして細胞の生命活動に必須である。しかし一方で、脂肪酸の過剰な蓄積は臓器・細胞の重篤な機能障害を招く。肥満の状態では、栄養の過剰摂取、インスリンの作用不足によるリポリシスの亢進、肝臓での脂肪酸の過剰産生などにより、血中・細胞内に脂質の過剰蓄積が生じる。それによる各臓器での機能障害・インスリンシグナル伝達障害を、Ungerらは脂肪毒性(lipotoxicity)と定義した<sup>1,2)</sup>。脂肪酸代謝異常により引き起こされる臓器障害は各々の臓器によってその病態が異なり、最近では脂肪酸の種類や組成によってもその作用に違いがあることも知られるようになってきた。本稿では、脂肪酸合成系遺伝子のノックアウトマウスの結果に焦点を当て、脂肪酸合成系の役割とその破綻による臓器障害に関する最近の知見を概説する。

### 脂肪酸の合成

哺乳動物の生体内の脂肪酸は、新規合成系(*de novo* synthesis)と摂取する食事の両方から供給される。哺乳動物では肝臓が主要な脂肪酸合成の場となり、過栄養の状態

### Key Words:

*de novo lipogenesis* □ *fatty acid synthase* □

*Elovl6* □ *stearoyl-CoA desaturase*