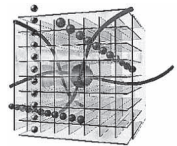


脂肪酸鎖長と病態制御

Takashi Matsuzaka ◎ 松坂 賢
Hitoshi Shimano ◎ 島野 仁

筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科



Summary

生体内の脂肪酸は炭素鎖長および二重結合の数と位置により多種類存在する。このような多様性は脂肪酸伸長酵素 (elongase) と不飽和化酵素 (desaturase) によって生み出される。脂肪酸伸長酵素は ELOVL1~7 の7つのアイソフォームが存在し、基質とする脂肪酸の鎖長や不飽和度、組織分布、発現調節がアイソフォームによって異なる。また、ノックアウトマウスの解析やヒトでの遺伝子変異の解析などにより、各脂肪酸伸長酵素の脂質ホメオスタシスや疾患における役割が明らかにされつつあり、脂肪酸伸長酵素がさまざまな疾患の新規治療標的として期待される。

Key words

- ◎脂肪酸伸長酵素
- ◎肥満
- ◎3型シュタルガルト病
- ◎インスリン抵抗性
- ◎X連鎖性副腎白質ジストロフィー

はじめに

生体内の脂肪酸は炭素鎖長および二重結合の数と位置により多種類存在する。哺乳類では、細胞質の脂肪酸合成酵素 (fatty acid synthase : FAS) が脂肪酸合成において主要な役割を担い、炭素数16の飽和脂肪酸であるパルミチン酸 (C16:0) まで合成される。FASによって合成されたパルミチン酸や摂取する食事から供給される脂肪酸は、小胞体膜上に存在する膜結合酵素により、2炭素の伸長 (elongation) あるいは不飽和化 (desaturation) といった、いわば長鎖脂肪酸の手直しを受ける。その目的は、生体の構造的・生理的機能に必要なある種の脂肪酸を既存の脂肪酸から誘導することである。1997年に Cig30 (Elovl3) が最初にクローニングされて以降、脂肪酸伸長酵素のクローニングが相次ぎ、培養細胞やマウス個体における gain-of-function やノックアウトマウスの利用による機能解析により、各脂肪酸伸長酵素の機能と鎖長や不飽和結合数による脂肪酸の機能特性と生理、病態における役割が明らかにされつつある。本稿では、各脂肪酸伸長酵素ファミリーの機能と病態との関わりに関する最近の知見を紹介する。