

動脈硬化症の発症・進展における 長鎖脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の役割

筑波大学 医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科
松坂 賢

1. 背景・目的

我々は脂質合成転写因子SREBPの標的遺伝子として脂肪酸伸長酵素Elovl6をクローニングし、本酵素が炭素数12-16の飽和・一価不飽和脂肪酸を基質とする長鎖脂肪酸伸張酵素であり、炭素数18以上の長鎖脂肪酸の合成に重要なリポジェニック酵素であることを明らかにした。さらに、Elovl6欠損マウスでは組織の脂肪酸組成が変化し、高脂肪食負荷および遺伝的肥満モデルマウスにおいてインスリン抵抗性が抑制されることを報告し、本酵素が生活習慣病の発症に重要な役割を果たしていることを明らかにした。本研究では、脂肪酸の重要な標的細胞であるマクロファージ、および脂質代謝の中心臓器である肝臓に着目し、Elovl6が生活習慣病の終末像である動脈硬化症の発症・病態に及ぼす影響を解明することを目的とした。

2. 方法

Elovl6欠損マウス腹腔マクロファージの機能解析、動脈硬化モデルLDL受容体欠損マウスへのElovl6欠損マウス骨髄の移植、Elovl6欠損マウスとLDL受容体欠損マウスとの交配により、Elovl6欠損による脂肪酸組成の変化が動脈硬化の発症・進展に及ぼす影響について検討した。

3. 結果

野生型 (WT) マウスとElovl6欠損マウスから採取した腹腔マクロファージでの脂肪酸組成を調べたところ、Elovl6欠損マクロファージではElovl6の基質であるC14:0, C16:0, C16:1n-7が増加し、生成物であるC18:0, C18:1n-9が減少した。WTおよびElovl6欠損マウスから採取した腹腔マクロファージにアセチル化LDL (AcLDL) をふりかけて泡沫化におけるElovl6の役割を検討したところ、WTに比べてElovl6欠損マクロファージではAcLDLによる細胞内コレステロール含量増加および泡沫化が抑制された。このコレステロール含量の低下はコレステロールエステルの減少によるもので、遊離コレステロールには差がなかった。

また、放射線照射したLDL受容体欠損マウスにWTおよびElovl6欠損マウスの骨髄を移植し、*in vivo*においてマクロファージにおけるElovl6の欠損が動脈硬化におよぼす影響を検討した。WTおよびElovl6欠損マウスの骨髄を移植したLDL受容体欠損マウスに高脂肪食を16週間負荷した後に、大動脈の脂肪染色を行ったところ、WTに比べてElovl6欠損マウスの骨髄を移植したLDL受容体欠損マウスの動脈硬化病変は抑制された。

さらに、LDL受容体欠損マウスとElovl6欠損マウスの交配によりLDL受容体/Elovl6ダブル欠損マウスを作製し、ウェスタンダイエット負荷による動脈硬化形成を検討した。LDL受容体/Elovl6ダブル欠損マウスでは血中LDLコレステロールの減少およびHDLコレステロールの増加が認めら

れた。しかし、LDL受容体/Elov16ダブル欠損マウスでは摂食量が増加してLDL受容体欠損マウスに比べてより顕著な肥満を呈し、動脈硬化の程度には両群に差が認められなかった。Elov16欠損マウスではショ糖嗜好性の亢進があり（未発表データ）、ウェスタンダイエットにはショ糖が豊富に含まれていることからダブル欠損マウスで摂食量が増加したと考えられる。

4. まとめ

本研究の結果から、Elov16はマクロファージの泡沫化において重要な機能を持ち、動脈硬化の発症・進展に関与していると考えられる。現在、肝臓特異的Elov16欠損マウスとLDL受容体欠損マウスの作製を進めており、肝臓のElov16とリポタンパク代謝、動脈硬化との関連についても解析する予定である。

5. 発表論文

Saito R, Matsuzaka T, Karasawa T, Sekiya M, Okada N, Igarashi M, Matsumori R, Ishii K, Nakagawa Y, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Sone H, Suzuki H, Yahagi N, Yamada N, Shimano H.

Macrophage Elov16 deficiency ameliorates foam cell formation and reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 31(9):1973-9, 2011.