



群馬大学  
GUNMA UNIVERSITY



筑波大学  
University of Tsukuba

報道関係者各位

平成 25 年 10 月 11 日

国立大学法人 群馬大学

国立大学法人 筑波大学

## 肺線維症の発症に脂質バランスが関与することを発見 ～ 肺疾患の予防・治療に向けた新しいメカニズムの解明 ～

### 研究成果のポイント

1. 肺線維症のモデルマウスや肺線維症患者の病理検体において、脂質、特に脂肪酸の生成に関与する Elovl6 という酵素が著しく減少していることを突き止めました。
2. この Elovl6 を欠損させたマウスに、肺線維症を引き起こす薬剤を投与すると、脂肪酸中の特定成分が顕著に増加し、肺線維症が明らかに悪化することを確認しました。
3. 肺線維症などの肺疾患と脂質との関わりに関しては、これまでほとんど明らかにされてきませんでした。本研究成果から肺疾患予防・治療の新しいアプローチの可能性が期待されます。

国立大学法人群馬大学(高田 邦昭学長)大学院保健学研究科(渡邊 秀臣研究科長)横山知行教授、医学系研究科 前野敏孝講師、倉林正彦教授および国立大学法人筑波大学(永田 恭介学長)医学医療系 松坂賢准教授、島野仁教授らの研究グループは、肺線維症の発症に脂質、特に脂肪酸のバランスが重要であり、この組成が変化することで肺線維症の症状が悪化することを発見しました。

本研究グループは、肺線維症のモデルマウスや肺線維症患者の病理検体において、肺機能の維持に重要な物質(サーファクタント)の原料となる脂肪酸の生成に関与する酵素 Elovl6 が著しく減少していることを突き止め、この酵素を欠損させたマウスに肺線維症を引き起こす薬剤を投与すると、脂肪酸中の特定成分が顕著に増加し、肺線維症が明らかに悪化することを確認しました。

体内の脂肪酸バランスは、食事内容や糖尿病などの疾患とも関連が深く、生活習慣と肺疾患発症との因果関係の解明や、酵素の発現制御などにより、肺疾患予防・治療の新しいアプローチの可能性が期待されます。

本研究成果は、Nature Publishing Group のオンライン誌 Nature Communications で 10 月 11 日に公表されます。

## 研究の背景1

呼吸器疾患は間質性肺炎（肺線維症）や肺がん、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、呼吸器感染症、喘息、睡眠時無呼吸症候群など多彩な病気から成り立っております。いずれの疾患も近年、増加傾向にあり、厚生労働省が行った平成 24 年人口動態統計における死因順位の結果では、肺炎が脳血管疾患を抜いて悪性新生物（がん）、心疾患に次ぐ第3位に入ることなどから、呼吸器疾患に対する予防や治療などの対策が急務とされております。間質性肺炎（肺線維症）は肺胞を取り囲んでいる間質を主体とした炎症が生じ、広範囲に線維化をきたした結果、肺が固く縮んで呼吸が出来なくなる疾患であり、近年増加の一途をたどっている一方、治癒困難な例が多く、速やかな発症メカニズムの解明が望まれております。

## 研究の背景2

肺の機能を維持するためには、肺胞の上皮細胞で生成される肺サーファクタントと呼ばれる物質が不可欠です。その原料となるのが遊離脂肪酸\*<sup>1</sup>で、脂質や糖質の摂取によって体内に蓄えられた中性脂肪の分解により生成し、血液中に放出されます。これが不足すると、間質性肺炎や COPD、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を引き起こすことがわかっていますが、サーファクタントを構成する脂肪酸の組成と疾患との関わりに着目した研究はこれまでほとんど行われておりませんでした。

遊離脂肪酸は、構成成分として飽和脂肪酸（パルミチン酸やステアリン酸など）、一価不飽和脂肪酸（オレイン酸など）、多価不飽和脂肪酸（リノール酸など）とに分けられますが、体内で最も組成の多い炭素数 16、18 の脂肪酸生成に関与している酵素が Elongation of very long chain fatty acid member 6 (Elovl6) (図 1) であり、横山教授らの研究グループは、この脂肪酸組成と触媒酵素および疾患との関わりについて、研究に取り組んできました。

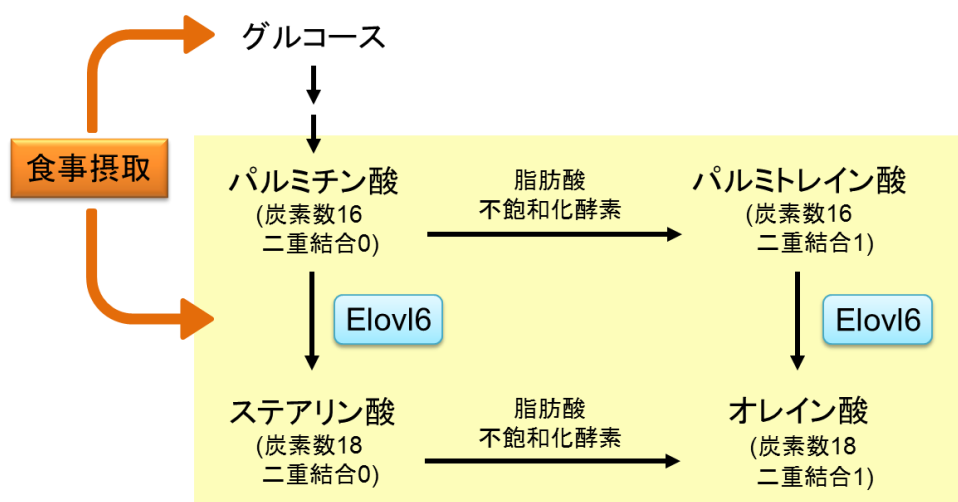


図 1 脂肪酸合成系における各酵素の役割

生体内の脂肪酸は、脂肪酸合成系および食事摂取より供給される。特に、細胞内小胞体ではグルコースなどからの脂肪酸合成系、食事由来の飽和脂肪酸・不飽和脂肪酸の連続的な鎖長伸長（炭素数が 16 から 18 に増える）や不飽和化が行われており（黄色の網掛け部分の反応）、この鎖長伸長に重要な役割を果たしている酵素が Elovl6 である。

## 研究の内容と成果

本研究グループは、肺線維症のモデルマウスや肺線維症患者から採取した肺において、脂肪酸生成(伸長反応)に関与している Elovl6 が著明に減少していることを突き止め、この酵素を欠損させたマウスに肺線維症を引き起こす薬剤を投与すると、通常のマウスと比較して著明な肺線維症の悪化を認めることを明らかにしました。

まず我々は、肺サーファクタントの主な生成場所である肺胞の上皮細胞に Elovl6 が強く発現することを突き止めました。さらに、マウスの気管支からブレオマイシン<sup>\*3</sup>という薬剤を投与して、肺線維症モデル作製したところ、Elovl6 の発現および活性が著しく減少していることを明らかにしました。特発性肺線維症(IPF)の患者から採取した肺においても、同様の結果を得ました。

次に、Elovl6 を欠損させたマウスにブレオマイシンの気管支投与を行い、肺線維症モデルを作成したところ、野生型マウス(比較対照)と比べて、顕著な線維化の悪化を認めました(図2)。また、この Elovl6 欠損マウスでは、野生型マウスと比較して酸化ストレス<sup>\*4</sup>の増加、線維化の重要な調節因子である形質転換増殖因子β(TGF-β)<sup>\*5</sup>の発現増加およびアポトーシス<sup>\*6</sup>の亢進が認められ、これが線維化の悪化に関与していることを示しました。

さらに、この肺組織から脂質を抽出して、脂肪酸組成を測定したところ、野生型マウスに生理食塩水を投与(比較対照)した肺と比較して、ブレオマイシンを投与した肺線維症モデルおよび Elovl6 欠損マウスの肺において、飽和脂肪酸であるパルミチン酸の増加、不飽和脂肪酸であるオレイン酸、リノール酸の減少を認めました(図3)。同様の傾向は、培養した肺胞上皮細胞に RNA 干渉(RNAi)<sup>\*7</sup>という手法で Elovl6 の発現を特異的に減少させた場合においても得られました。さらに、パルミチン酸を培養 II 型肺胞上皮細胞に添加すると酸化ストレスの増加、TGF-β の発現増加およびアポトーシスの亢進を認めたことから、Elovl6 の発現低下によって脂肪酸中の飽和脂肪酸成分(パルミチン酸)が増加することで、酸化ストレスが増え、線維化の進行におよぶ可能性を突き止めました。

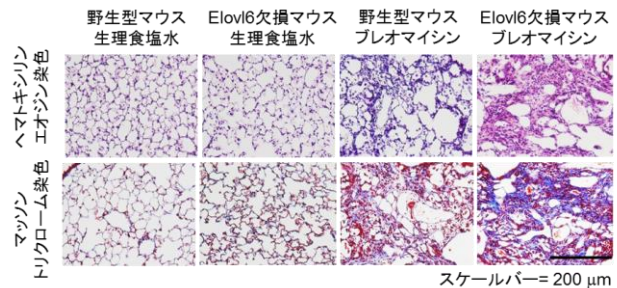


図2 Elovl6 欠損マウスにおける線維化の悪化  
上段は細胞及び組織構造の全体像を把握する為の染色、下段は線維化(青色)の程度を染色している。野生型マウスと比較して、Elovl6 欠損マウスで青色の線維化領域が増加している。

(掲載論文より改変引用)

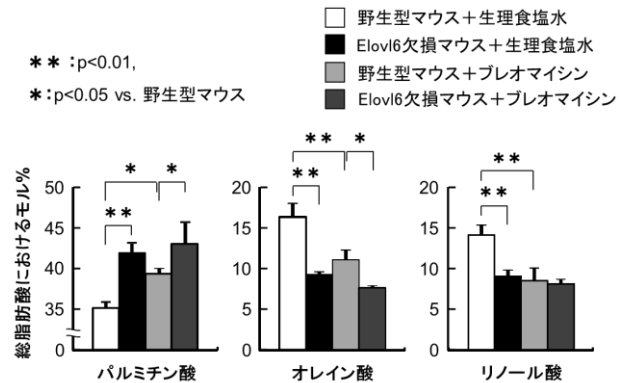


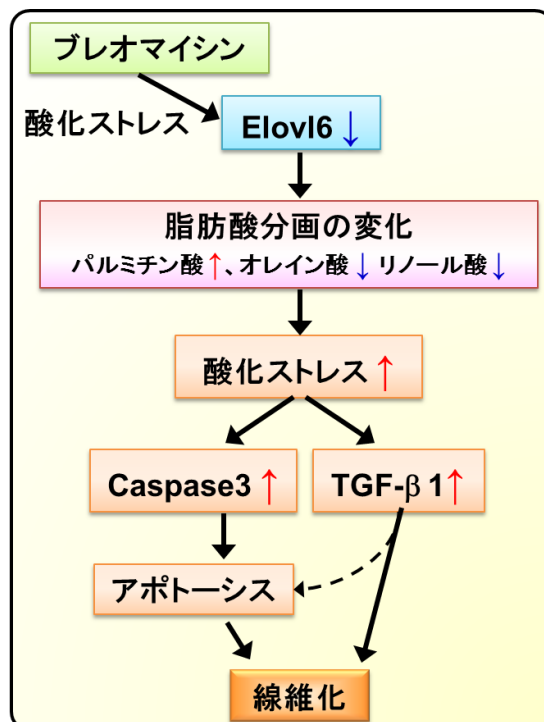
図3 肺線維症における脂肪酸組成の変化

野生型マウスに生理食塩水を投与(比較対照)した肺と比較して、ブレオマイシンを投与した肺線維症モデルおよび Elovl6 欠損マウスの肺では、パルミチン酸の増加、オレイン酸、リノール酸の減少を認めた。

(掲載論文より改変引用)

以上の結果から、肺サーファクタントの主な生成場所である肺胞上皮細胞における Elovl6 の発現や活性が低下することで、肺胞上皮の脂肪酸組成のバランスが変化し、肺線維症の発症に強く関わっていることが示唆されました(図4)。

図4 今回の研究で認められた脂肪酸伸長酵素と肺線維症に至るメカニズムについて(掲載論文より改変引用)



### 社会的意義とこれからの展望

これまで生活習慣、特に食事や栄養成分と呼吸器疾患との関わりについてはほとんど明らかにされてきませんでした。本研究成果から、食事の中の脂肪酸の組成やバランス、肥満や痩せ、糖尿病などに伴う体内の脂肪酸組成の変化が肺線維症の発症に関わる可能性が考えられ、今後は臨床研究や疫学調査などからその因果関係を解明していきます。

さらに、Elovl6 の発現や活性変化に伴う脂肪酸組成の変化が肺線維症の発症に重要であることから、今後は脂肪酸組成の変化に伴う肺サーファクタントの量的・質的な変化と肺線維症との関わりや、Elovl6 の発現や活性を制御する食事成分、薬剤の解明など、肺疾患予防・治療の新しいアプローチの可能性が期待されます。

### 用語解説

#### \* 1 遊離脂肪酸

脂肪細胞に蓄えられた中性脂肪が分解されてできる脂肪酸で、体内の各臓器におけるエネルギー源となる。脂肪の分解だけでなく、食事としての摂取や、グルコース(糖)などからの合成系からも供給される。脂肪酸を構成する炭素の間に、二重結合(C=C)を有しないものを飽和脂肪酸、一つ有するものを一価不飽和脂肪酸、複数有するものを多価不飽和脂肪酸と呼ぶ。

#### \* 2 肺サーファクタント

肺におけるⅡ型肺胞上皮細胞が、循環血液中から取り込んだ遊離脂肪酸を基質として、細胞内の小胞体で新規に生合成する界面活性剤。その構成は脂質90%(そのほとんどはリン脂質)、蛋白10%である。サーファクタントの蛋白成分(SP-A, SP-B, SP-C, および SP-D)については、遺伝子変異家系の解析や遺伝子欠損マウスでの研究がなされてきたが、リン脂質の成分変化がもたらす病態生理については、これまでほとんど報告がない。

### \* 3 ブレオマイシン

がんなどの悪性腫瘍の治療に用いられる抗生物質の一つ。皮膚がん、頭頸部がん、リンパ腫などの治療剤として使用されているが、副作用として間質性肺炎を発症することが知られている。マウスやラットなどの実験動物の気管内にブレオマイシンを投与すると、線維芽細胞の増殖や肺胞マクロファージの増加、間質性の線維化をきたすことから、肺線維症モデルの作成に用いられる。

### \* 4 酸化ストレス

生体はエネルギーを使う際に酸素を利用するが(酸化反応)、取り込んだ酸素の一部は活性酸素に変化する。この活性酸素は細胞を傷つけ、老化、癌、動脈硬化など、様々な疾患をもたらす重要な原因となる。一方、生体はその活性酸素の害を除去する抗酸化作用も有している。酸化ストレスとは、この酸化反応と抗酸化作用のバランスが崩れて、前者に傾いた状態のことをいう。

### \* 5 形質転換増殖因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )

線維芽細胞の形質転換を促進する因子として発見され、細胞増殖や分化を制御する因子として知られているサイトカイン。特に線維化においては、TGF- $\beta$  は線維芽細胞に作用して、コラーゲンなどの細胞外基質の産生および沈着を促進させることで、線維化の形成に促進的に働く。

### \* 6 アポトーシス

プログラムされた細胞死のことをいい、様々な要因により生じた不要な細胞や傷害を受けた細胞を能動的に除去するために引き起こされる細胞死のことをいう。生物の発生の過程や老化などの現象において、なくてはならないものである反面、がんや動脈硬化、エイズの発症など、様々な病気に関わることが知られている。

### \* 7 RNA 干渉(RNAi)

小分子の RNA (ribonucleic acid: リボ核酸) が、それと同じ塩基配列を持った遺伝子の発現を抑制する現象。この現象を利用して、特定の遺伝子と同じ配列の小分子 RNA を人工的に合成し、細胞内に遺伝子導入させることで、目的の遺伝子やタンパクの発現を抑制させることが出来る。

## 掲載論文

“Deranged fatty acid composition causes pulmonary fibrosis in Elovl6-deficient mice”

論文題名(和訳): Elovl6 欠損マウスにおける脂肪酸分画の変化は肺線維症を引き起こす

著者: 須永 浩章、松井 弘樹、上野 学、前野 敏孝、磯 達也、Mas Rizky A.A. Syamsunarno、

安生 早希、松坂 賢、島野 仁、横山 知行、倉林 正彦

公開日: Nature Communications, 2013 年 10 月 11 日(金) 18:00 (日本時間)

**本件に関するお問い合わせ先:**

(研究について)

群馬大学大学院保健学研究科 生体情報検査科学講座

教授 横山 知行

群馬大学大学院医学系研究科 臓器病態内科

教授 倉林 正彦

筑波大学医学医療系

教授 島野 仁

(取材対応窓口)

群馬大学昭和地区事務部総務課

広報係長 秋山 和慶

Tel: 027-220-7895, Fax: 027-220-7720

筑波大学 広報室

Tel: 029-853-2801, Fax: 029-853-2014