

脂質制御医学（松坂研究室）

研究代表者：松坂 賢 t-matsuz@md.tsukuba.ac.jp
研究室HP：<http://matsuzakalab-tsukuba.org/>



【研究概要】

脂肪酸はエネルギー源、生体膜の構成成分、シグナル分子としての機能を持ち、あらゆる生命現象に関与します。我々がクローニングした脂肪酸伸長酵素Elovl6の研究から、脂肪酸の質（炭素鎖長や二重結合の数・位置）の違いが、エネルギー代謝をはじめとした様々な細胞機能に重要な役割を担っていることが明らかとなってきました。本研究室では、Elovl6を中心に脂肪酸の質から生活習慣病、認知症、がん、希少疾患（脂質代謝異常症）などの病態を解明し、その制御による疾患の新しい治療法の開発を目指した研究を行っています。

【主な研究テーマ】

1. Elovl6の阻害による生活習慣病の予防法・治療法開発

Elovl6 KOマウスおよびElovl6コンディショナルKOマウスを用いた研究から、肥満にともなうインスリン抵抗性、非アルコール性脂肪性肝炎、2型糖尿病、動脈硬化などの生活習慣病の発症・進展が、Elovl6の阻害により抑制されることが明らかになりました。脂質の網羅的解析（リピドミクス）を駆使し、Elovl6阻害による生活習慣病発症抑制の分子機序を解明するとともに、臨床サンプルも用いて生活習慣病の新規バイオマーカーの創出やElovl6阻害に基づいた新規治療法開発を目指します。

2. 脳におけるElovl6の役割の解明と神経疾患の治療法開発

Elovl6 KOマウスおよび脳特異的Elovl6 KOマウスは脳重量の増加、神経新生の低下、高次脳機能障害、嗅覚障害、食嗜好の変化など、脳に関連する様々な表現型が認められます。脳を構成する様々な細胞や脳の構造と機能におけるElovl6の役割と、その機能を発揮するための重要な脂質およびその作動原理を解明します。また、Elovl6欠損神経細胞の解析からElovl6の阻害が認知症や一部のリソソーム病の治療標的になりうる可能性が示唆され、これら疾患に対するElovl6阻害の治療効果を検証します。

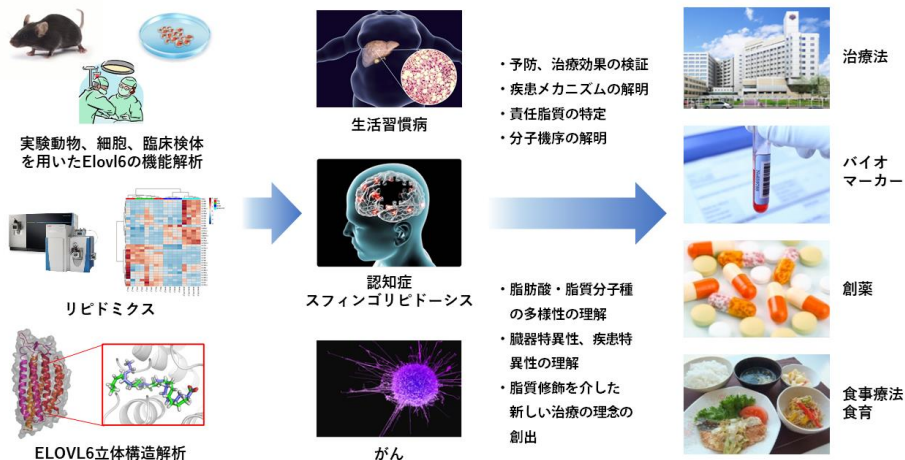
3. Elovl6の阻害によるがん治療法の開発

様々ながんにおいてElovl6の発現が上昇していること、またElovl6の阻害ががんの増殖や悪性を抑制することがわかってきました。すなわち、Elovl6はがんの治療標的として有望であると考えられます。本研究では、様々ながんモデル系を用いてElovl6阻害によるがん治療効果を検証するとともに、その分子機序をリピドミクスや種々の分子生物学的手法を用いて解明します。また、Elovl6阻害の効果を増強する化合物のスクリーニングを行い、ELOVL6阻害剤による新規がん治療法を考案します。

4. Elovl6の立体構造の解明とElovl6阻害剤の開発

脂肪酸鎖長制御の医療展開のための分子基盤として、X線結晶構造解析、クライオ電子顕微鏡での単粒子解析の手法を用いて、Elovl6の立体構造を解明を目指します。さらに、得られた立体構造情報をベースにデザインしたElovl6の変異体を利用し、生化学、構造解析、分子動力学(MD)シミュレーションを駆使し、脂肪酸伸長の触媒反応機構と基質特異性発揮のメカニズムの原子レベルでの解明を目指します。これらの知見は、新規Elovl6阻害剤の開発にもつながります。

脂肪酸鎖長を標的にした脂質多様性の意義の解明とその医療展開



【最近の主な研究成果】

Matsuzaka T, Shimano H et al. *Hepatology*. 71(5): 1609, 2020. ***プレスリリース**

Sharma R, Matsuzaka T, et al. *Sci Rep*. 9(1):5169, 2019.

Ohno H, Matsuzaka T, et al. *Endocrinology*. 159(6):2308, 2018.

Muranaka H, Matsuzaka T, et al. *Oncogenesis*. 6(6):e350, 2017.

Zhao H, Matsuzaka T, et al. *Diabetes*. 66(7):1833, 2017. ***プレスリリース**

Sunaga H, Matsuzaka T, et al. *JAHA*. 5(12):e004014, 2016.