

脂質制御医学研究室

研究室PI：松坂 賢 t-matsuz@md.tsukuba.ac.jp

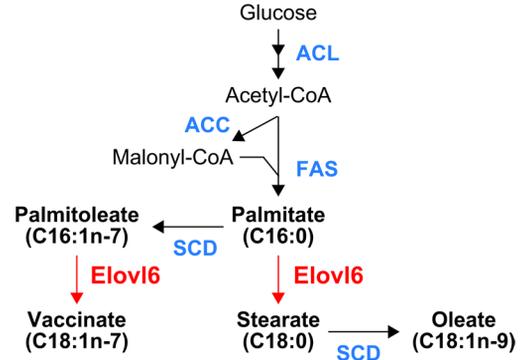
研究室HP：<http://matsuzakalab-tsukuba.org/>

場所：生命科学動物資源センターA棟2階

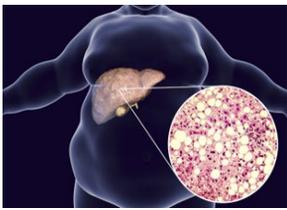


脂肪酸の質に着目した代謝制御機構の解明と新しい疾患治療法の開発

脂肪酸はエネルギー源、生体膜の構成要素、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。私たち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する様々な細胞機能に重要な影響を与えることがわかってきました。当研究室では、このElovl6を中心に、脂肪酸の質に着目して、生活習慣病、神経変性疾患、がんなどの分子機序を解明することを目指しています。そして、その知見をもとに、これらの疾患に対する新たな治療法の開発にも取り組んでいます。



1. Elovl6の阻害による生活習慣病の予防法・治療法開発



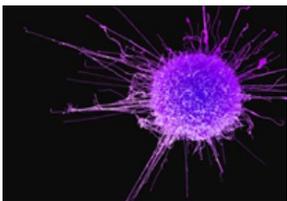
Elovl6欠損マウスおよび組織特異的Elovl6欠損マウスを用いた研究により、Elovl6を阻害することで、インスリン抵抗性、2型糖尿病、動脈硬化、代謝機能障害関連脂肪肝炎 (MASH) といった生活習慣病の発症や進展が抑えられることが明らかになりました。網羅的脂質解析 (リポドミクス) を駆使し、Elovl6阻害が生活習慣病を抑制する分子機序の解明を進めています。さらに、臨床サンプルも活用しながら、新規バイオマーカーの創出やElovl6阻害に基づく革新的な新規治療法の開発を目指します。

2. 脳におけるElovl6の役割の解明と神経疾患の治療法開発



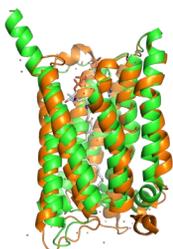
脳は脂質を豊富に含む臓器であり、Elovl6欠損マウスや脳特異的Elovl6欠損マウスでは、脳に関連した様々な表現型が認められます。現在、脳を構成する様々な細胞や、脳の構造および機能におけるElovl6の役割に注目し、その機能が発揮されるために必要な脂質や、その作用メカニズムの解明に取り組んでいます。さらに、Elovl6の阻害が認知症や稀少神経難病の治療標的にりうる可能性が示唆されており、これら疾患に対するElovl6阻害の治療効果の検証も進めています。

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が明らかになっており、さらに、Elovl6を阻害することで、がんの増殖や悪性を抑制することがわかってきました。これらの知見から、Elovl6はがんの有望な治療標的であると考えられます。本研究では、様々ながんモデルを用いてElovl6阻害がもたらす治療効果を検証するとともに、その分子機序を解明します。

4. Elovl6の立体構造の解明とElovl6阻害剤の開発



脂肪酸鎖長の制御を医療応用するための分子基盤の構築を目指し、Elovl6の立体構造の解明に取り組んでいます。そのために、AlphaFoldによる構造予測、X線結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡による単粒子解析などの先端技術を用います。さらに、得られた構造情報をもとにデザインしたElovl6の変異体を用い、分子生物学的手法、構造解析、分子動力学シミュレーションを組み合わせることで、脂肪酸の伸長反応の触媒反応機構や基質特異性の発現機構を、原子レベルで解明することを目指します。これらの知見は、新規Elovl6阻害剤の開発にもつながります。

研究室見学は随時受け付けております。お気軽にご連絡ください。