

「ELOVL1による極長鎖脂肪酸伸長反応のメカニズムと病態への関与」

研究者名: 佐々 貴之 所属・役職: 北海道大学大学院薬学研究院・講師	H23 T-1-13	研究分野	研究キーワード
		分野: 医学系研究領域	キーワード: 極長鎖脂肪酸

背景・目的

ELOVL1は飽和・一価不飽和極長鎖脂肪酸の伸長酵素である。飽和極長鎖脂肪酸の分解不全による蓄積は脳白質の脱髄および副腎不全を主症状とする副腎白質ジストロフィーを引き起こす。本研究ではELOVL1の生化学的性質と生理機能を明らかにし、ELOVL1阻害剤の治療薬としての可能性を検討する。

研究の成果

- 1) 飽和極長鎖脂肪酸の生成抑制効果を示すLorenzo's oilのELOVL1活性への影響をin vitro 活性測定系を用いて検討した。その結果、Lorenzo's oilの構成成分であるエルカ酸とオレイン酸がELOVL1により触媒される極長鎖脂肪酸伸長反応を阻害することを明らかにした。
- 2) Elovl1の生理機能を明らかにするため、Elovl1ノックアウトマウスを作製した。ノックアウトマウスは皮膚バリア機能が顕著に低下し、生後12時間程度で致死となることを見いだした。組織学的解析により、ノックアウトマウスでは表皮の細胞間脂質層が正常に形成されず角質層が肥厚する表現型を示した。これらの結果から、ELOVL1により生成される飽和極長鎖脂肪酸が皮膚バリア形成に必須である可能性が示唆された。

将来展望

Lorenzo's oilは副腎白質ジストロフィー患者の血清飽和極長鎖脂肪酸量を正常化するが、脳の飽和極長鎖脂肪酸蓄積抑制効果は示さない。脳へ効率的に送達されるような低分子ELOVL1阻害剤はLorenzo's oilに代わる治療薬となる可能性がある。
表皮の細胞間脂質層は皮膚バリア機能に必須であるが、その形成段階の多くは不明である。Elovl1ノックアウトマウスのより詳細な解析により、表皮細胞間脂質層形成の分子メカニズムを明らかにできると期待される。

