



**細胞膜脂質スフィンゴミエリンの合成/代謝が、脂肪肝・肥満・Ⅱ型糖尿病の発症に
関与する事を発見し、これら疾患に対する新薬開発の展望を開く**

研究成果のポイント

- ・細胞膜脂質スフィンゴミエリンの合成酵素 (SMS2) が、細胞膜の機能制御を介して脂肪肝、肥満、Ⅱ型糖尿病の発症に関与する事を発見。
- ・脂肪肝、肥満、Ⅱ型糖尿病に対する新たな治療戦略とその標的を提案。

研究成果の概要

細胞膜は、均一な脂質 2 重膜ではなく脂質マイクロドメインを形成し、細胞外からの刺激に対する応答や、物質の出入りに必要な「場」を形成しています。本研究では、その脂質マイクロドメインの主要な構成脂質のひとつ、スフィンゴミエリンの合成酵素 (SMS2) が脂質マイクロドメインの構造/機能制御を介して脂肪肝、肥満、Ⅱ型糖尿病などのメタボリックシンドロームの発症に関与することを見いだしました。メタボリックシンドローム及びその予備群は国内で 1000 万人を超えると考えられ、その新たな予防戦略/治療戦略の開発は社会的急務といえます。本研究による発見は、これまでのコレステロール合成制御とは全く異なった作用メカニズムで、これら疾患に対して新たな治療戦略を提案するものと期待されます。

なお、本研究は文部科学省先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム「未来創薬・医療イノベーション拠点形成」(北海道大学)の一環として行われました。

論文発表の概要

研究論文名 : Dynamic modification of sphingomyelin in lipid microdomains controls development of obesity, fatty liver, and type 2 diabetes (脂質マイクロドメインにおけるスフィンゴミエリンの動的代謝制御が肥満、脂肪肝、Ⅱ型糖尿病の発症を制御する)

著者(所属) : 光武進, 座間宏太, 横田はづき, 五十嵐靖之 (北海道大学), 吉田哲也, 田中美樹, 三井優, 田中嘉一, 武本浩 (塩野義製薬株式会社), 他

公表雑誌 : The Journal of Biological Chemistry 2011 年 8 月 12 日号

研究成果の概要

(背景)

日本でも食事の欧米化が進み、メタボリックシンドローム及びその予備群は増加の一途をたどっています。現在コレステロール合成阻害剤がこれら治療薬として広く用いられています。しかしながら、これまでと異なった作用機序を持つ新たな予防戦略/治療戦略の開発も社会的急務となっています。

(研究手法)

我々は長年にわたってスフィンゴ脂質代謝/合成酵素の研究を行ってきました。我々がこれまで確立し蓄積したスフィンゴ脂質研究に関する知見と、遺伝子欠損マウスや、遺伝子欠損細胞を用いた実験を融合させることで、細胞膜脂質マイクロドメインにおけるスフィンゴミエリン合成酵素(SMS2)と脂肪肝、肥満、糖尿病との関係を、細胞レベルから、個体レベルまで明らかにしました。

(研究成果)

スフィンゴミエリン合成酵素(SMS2)欠損マウスは、高脂肪食誘導性の肥満、脂肪肝、インスリン抵抗性に対して抵抗性を示しました。そのメカニズムとして、SMS2欠損によって脂質マイクロドメインに存在する脂肪酸や酸化リポタンパク質の受容体の機能が抑えられていることが示唆されました。これは、「SMS2が細胞膜上でスフィンゴミエリンの合成を行うことで、脂質マイクロドメインの構造を変化させ、脂質マイクロドメインに存在するタンパク質の機能制御を行っている」といった新しい細胞機能制御機構の存在を示唆しています。脂質マイクロドメインは、細胞膜を介した物質の取り込み/放出や、情報交換にとっても重要な働きをしていると考えられています。SMS2の機能制御は、脂質マイクロドメインの機能制御を介して、肥満や糖尿病等のメタボリックシンドローム治療につながる可能性が考えられます。

なお、本研究は、先端生命科学研究院附属次世代ポストゲノム研究センターと塩野義製薬株式会社シオノギ創薬イノベーションセンターの共同研究を中心に、岡崎俊郎教授（鳥取大学）、渡辺研究室長（国立長寿医療研究センター）をはじめとする多くの方々の協力による成果です。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院先端生命科学研究院附属次世代ポストゲノム研究センター

特任教授 五十嵐 靖之（いがらし やすゆき）

TEL: 011-706-9001 FAX: 011-706-9001 E-mail: yigarash@pharm.hokudai.ac.jp

特任准教授 光武 進（みつたけ すすむ）

TEL: 011-706-9047 FAX: 011-706-9047 E-mail: susumu-m@pharm.hokudai.ac.jp

ホームページ: <http://biomem.pharm.hokudai.ac.jp/>

<http://www.cris.hokudai.ac.jp/cris/innovahome/index.html>