

## 要 旨

肥満、糖尿病、脂肪肝炎、動脈硬化などの生活習慣病の病態は、臓器における脂質の蓄積が臓器機能不全や臓器障害を起こすため脂肪毒性とよばれてきた。脂肪毒性の病態には炎症線維化が絡むため、最近では“*metaflammation*”なる造語も生まれた。これは心血管系疾患のみならず、がん、免疫、IBD、認知症、精神疾患など、あらゆる慢性炎症性疾患において共通の初期病態としても注目されている。

我々は以前から、生活習慣病の中心病態であるこの脂肪毒性の解析を、脂質代謝合成の視点で展開してきた。具体的には、代謝性シグナルや病態の重要な **node** としてすでに確立されている脂質合成転写因子 **SREBP-1** や飢餓ストレス応答転写因子 **CREBH** がもたらす脂質病態メカニズムの解析を通じて、両転写因子が臓器脂質の量的制御において重要な役割を担っていることを明らかにしてきた(*Nat Review Endo*, 2017.)。一方、脂肪酸伸長酵素 **Elovl6** が脂肪酸鎖長を介して臓器の脂肪酸組成を制御し、脂質の量ではなく質の違いがインスリン抵抗性、2型糖尿病、**NASH**、動脈硬化、肺線維症の発症・進展に重要な影響をおよぼすことを示してきた(*Nat Med*, 2007., *ATVB*, 2011., *Hepatology*, 2012, 2019., *Nat Commun*, 2014.)。現在では **SREBP-1** や **Elovl6** による臓器脂質の量的、質的制御がもたらす影響は、代謝性疾患を超え、炎症、線維化、増殖分化制御、がん、神経新生、脳精神機能と、さまざまな臓器や病態生理に広がりを見せており、それぞれの病態に関与する脂質分子やその代謝関連因子の特定を試みている。その際の病態分子メカニズムを俯瞰してみると、それぞれの脂肪毒性ストレス応答として、オルガネラ生体膜間（たとえば **ER 膜** と **Lipid Droplet** など）でさまざまな脂質の量と質の変動や新生が起こり、こうした脂質組成の変化が、その臓器の構造や機能維持（ホメオスタシス）に重要な役割を果たすこと、さらにはその破綻が炎症や細胞障害ストレスにつながるが見えてきた。

脂質は個別の臓器、疾患の枠を越えて、すべての生命現象にまたがって機能するため、脂質の量と質という共通のキーワードで様々な炎症細胞社会の病態解析に貢献できると考えている。多様な脂質分子と多様な諸病態の対応関係を脂質コードと捉え、「転写因子制御による量的制御」と「脂肪酸組成による質的制御」を組み合わせながら脂質と病態を科学することで、セントラルドグマとは別の、新たな生体システムの基本原則の存在を提起したい。

加えて炎症細胞社会解析の技術的な核である **Single Cell Transcriptome Analysis** を用いて、**pancreatic lipotoxicity** の代表格である肥満糖尿病モデル動物での未病、発症における解析結果も紹介する。

# SREBP1/CREBH/Elov6による臓器脂質の質的量的制御と生活習慣病病態

栄養環境因子 (Nutrition、Exercise、Stress etc)

