

# 生体内で生じる代謝変動の全貌に迫る

## —メタボローム解析による新たな薬の効き方の発見—

### 【概要】

本研究では、かずさ DNA 研究所との共同研究で最先端の分析技術であるメタボローム解析<sup>※1)</sup>を駆使して、脂質代謝に重要な PPAR $\alpha$ <sup>※2)</sup>を活性化した際に、肥満・糖尿病モデルマウスの血中代謝物にどのような変動が生じるのか、その網羅的解析を行いました。その結果、脂質異常症治療薬投与により PPAR $\alpha$ を活性化させた際の血中代謝物変動の全体像を明らかにすると同時に、血糖値制御作用がある LPC(16:0) と呼ばれる代謝物の血中濃度が特徴的に変動することを見出しました。また、この代謝物の生成機構と脂質異常症治療薬の新たな効き方の一端を明らかにしました。

### 【背景】

慢性的な脂質代謝異常は生活習慣病発症につながるため、現代の飽食社会において、脂質代謝異常の予防・改善は極めて重要です。

脂質異常症治療薬の一種であるフィブラート系薬剤は主に PPAR $\alpha$ の活性化を介してその薬効を発揮します。しかし、PPAR $\alpha$ が活性化された後、最終的に生体内でどのような代謝変動が生じているのか、その全貌については不明確な点が多く残されています。

本研究ではメタボローム解析と呼ばれる代謝物一斉解析法を活用して、上述薬剤投与後の代謝変動の全体像に迫り、変動代謝物の生成機構及び機能解析を行いました。

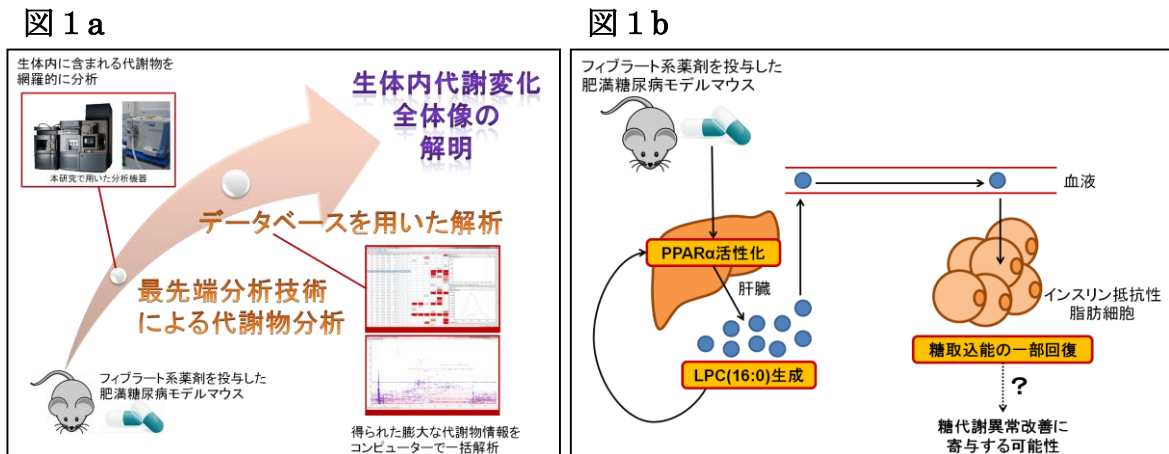


図 1. 本研究概要図 (a) メタボローム解析の概要. (b) LPC(16:0)の生成・作用機構モデル

### 【研究手法・成果】

肥満糖尿病モデルマウスにフィブラート系薬剤を投与し、薬剤投与・非投与のマウス血中代謝物のメタボローム解析を行いました (図 1 a)。膨大な代謝物を分析した結果、約 900 種の代謝物データが得られ、そのうち薬剤投与・非投与間で変化している代謝物が約 30 種

あることを見出しました。我々は、今回の解析で変化が確認されたリン脂質の一種である 1-palmitoyl lysophosphatidylcholine (LPC(16:0)) に着目し、その生成機構及び機能を検討しました (図 1 b)。その結果、肝臓において、PPAR $\alpha$  活性化によりホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の発現が誘導され、これが LPC(16:0) 生成に重要であることが示されました。また、生成した LPC(16:0) は肝臓細胞において PPAR $\alpha$  を活性化させるのと同時に、インスリン抵抗性を生じた脂肪細胞の糖取込能を一部回復させることを見出しました。

### 【波及効果】

先に述べたように、フィブレート系薬剤は PPAR $\alpha$  活性化を介し、血中中性脂肪値の低下などの脂質代謝異常改善作用を有しますが、同時に、血糖値低下作用など糖代謝異常改善にも寄与することが報告されています。この血糖値低下のメカニズムについてはさまざまなモデルが提唱されていますが詳細については不明な点が多くあります。一方、今回メタボローム解析で特定された LPC(16:0) は血糖値低下作用を有すること、及び、肥満・糖尿病進行時に血中濃度が低下することが知られています。そのため、本研究によって、フィブレート系薬剤が LPC(16:0) を介し、血糖値制御、すなわち糖代謝異常改善に寄与している可能性が新たに示されました (図 1 b)。

本研究から、LPC(16:0) の生合成機構が、糖・脂質代謝異常の予防あるいは改善に重要なターゲットとなり、将来的に新規の治療薬や機能性食品の創出につながることを期待されます。

### 【今後の予定】

今回の研究では肥満糖尿病マウスに薬剤を投与する、いわば特殊な「薬理的条件下 (病気を発症した条件下)」で PPAR $\alpha$  を活性化させた際のメタボローム解析を行いました。今後は、ヒトでの実証研究やより一般的な「生理的条件下 (通常健康な条件下)」に焦点を当てたメタボローム解析を進めたいと考えています。

また、本研究で着目した PPAR $\alpha$  は、今回用いた薬剤だけでなく、食品中に含まれる天然物によっても活性化されます。今後は、食品由来 PPAR $\alpha$  活性化成分をマウスに摂食させた際の代謝物解析に、本研究で得られた知見を応用することで、食後に生じる代謝変動の全貌に迫り、新規の機能性食品創出等に役立つ新たな知見を得ていきたいと考えています。

### 【論文タイトルと著者】

Takahashi H, Goto T, Yamazaki Y, Kamakari K, Hirata M, Suzuki H, Shibata D, Nakata R, Inoue H, Takahashi N, Kawada T. Metabolomics reveal 1-palmitoyl lysophosphatidylcholine production by peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ . *J Lipid Res.* 2015 Feb;56(2):254-65.

## 【用語解説】

### 1) メタボローム解析

多様な代謝物を一度に迅速かつ網羅的に分析する手法。主に質量分析器 (MS) を用いる。MS 自体は従来から存在する分析機器の一種であるが、近年の目覚ましい技術革新の結果、装置の精度、感度が格段に向上し、いまやメタボローム解析を行う上で必要不可欠な存在である。予め標的とする既知代謝物ごとに最適化された従来の分析 (ターゲット分析) とは異なり、メタボローム解析の最大の特徴は、既知・未知を含めた膨大な代謝物を一斉に分析 (ノンターゲット分析) することが可能な点にある。このため、メタボローム解析は、従来想定されなかった代謝変動を見出すツールとなりえる。

### 2) PPAR $\alpha$

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (peroxisome proliferator-activated receptor)  $\alpha$  の略称。リガンド依存性核内転写因子の一種であり、主に肝臓・骨格筋に多く発現している。脂質代謝を制御する極めて重要な因子であることが知られている。