

脂肪酸伸長因子 ELOVL6 の生化学的解析

○永沼 達郎¹, 大野 祐介¹, 木原 章雄¹ (¹北大院薬)

生体内の脂肪酸は構造・機能的多様性に富んでおり、様々な疾患と密接に関わっている。生体内では炭素数 16, 18 の脂肪酸が主要である。これらは *de novo* では、細胞質の脂肪酸合成酵素により炭素数 16 の脂肪酸が合成され、その一部が小胞体膜上でさらに炭素数 18 まで伸長されることで産生される。小胞体膜上での脂肪酸伸長反応は 4 つのステップから成り、ELOVL6 が 1 段階目の縮合反応（律速段階）を触媒する。近年 *Elovl6* (-/-) マウスが高脂肪・ショ糖食飼育下でもインスリン抵抗性を示さない事が報告され、2 型糖尿病治療薬の新たなターゲットとして注目されている。しかし ELOVL6 の精製標品を用いた *in vitro* 解析は全く行われておらず、反応機構や活性制御因子は未だ不明である。そこで本研究では、膜画分及び精製標品を用いた *in vitro* 解析により ELOVL6 の詳細な活性発現機構の解明を試みた。

まず我々は ELOVL6 の過剰発現膜を用いた解析により、その効率的な活性発現に NADPH が必要である事を明らかにした。NADPH は本来 ELOVL6 自身の活性には必要ないが、伸長サイクル 2 段階目の還元反応を触媒する KAR の活性に必要な補酵素であり、伸長サイクルの駆動には必須である。この結果は、ELOVL6 の効率的な活性発現に伸長サイクルの駆動が必要である事を示している。また我々は、ELOVL6 は可溶化条件では活性を示さないが、リポソームに再構成することで活性を回復することを明らかにした。この系を利用して活性測定を行い、ELOVL6 は単独では活性が低いですが、KAR 共存下でリポソームに再構成すると活性が上昇する事を見いだした。これらの事から、KAR による基質ポケットからの ELOVL6 反応物の除去が ELOVL6 の次ラウンドの反応に必要な事が示唆された。