



## プレスリリース

2023年3月14日

中部大学

脂肪肝の発症や糖尿病傾向を抑える糖脂質 GM3 の働きを発見

### 【発表のポイント】

- ・糖尿病などの代謝病の原因と考えられてきた糖脂質 GM3 が逆に抑制に働くことを確認
- ・GM3 以降の糖脂質を合成しないノックアウトマウスで検証
- ・肝臓の GM3 コントロールで寿命維持と病気の予防の両立に期待

### 【概要】

脂っこい食べ物を好む人は少なくない。しかし食べ過ぎと運動不足によって脂肪肝や内臓脂肪過多による肥満という生活習慣病を引き起こしてしまう。好きな肉料理を食べ続けても太らずに健康な体を保つことができればそれに越したことはない。

中部大学の古川鋼一特定教授と生命健康科学部 作業療法学科・生命医科学科の田島織絵准教授らのグループは、脂肪分の多い食べ物を食べ続けても太りにくくできる可能性のある条件につき、動物実験で有効性を確認した。具体的にはマウスを用いた実験で、糖尿病などの代謝病の原因と考えられてきたスフィンゴ糖脂質\*<sup>1</sup> GM3 の量を一定レベルに維持することによって、むしろこれらの病気が抑えられるというデータを得た。

通常、GM3 は酵素によって GD3 や GM2 といったスフィンゴ糖脂質に変換される(図)。今回、ともに生後4週間の野生型マウスと遺伝子操作で GD3 や GM2 に変換する酵素できないようにして育てたダブルノックアウトマウス\*<sup>2</sup> (DKO マウス) をそれぞれ15匹使い、各々に15週間連続で高脂肪食を食べさせて肝臓の変化を調べた。その結果、体重の増加量は平均で野生型マウスの23.2%に対してDKOマウスでは22.8%とわずかに下回った。肝臓組織を比較すると、野生型マウスでは広範な脂肪化が見られたのに比して、DKOではほぼ正常状態が維持された。中性脂肪やコレステロール含量はDKOでむしろ低下するとともに、TNF $\alpha$ やMCP-1など炎症性サイトカインが野生型マウスで著しく上昇したのに対し、DKOではほとんど変化なしであった。脂肪組織の比較では、DKOでは精巣上体および脂肪組織全体の重量が常に野生型マウスよりも低値で、野生型マウスでは脂肪細胞の肥大化と間質の細胞浸潤が見られたのに対して、DKOでは明らかな変化がなかった。さらに血中グルコース(ブドウ糖)量の変化を調べたところ、野生型マウスは約74%増えたのに対し、DKOマウスでは約30%増に留まった。DKOマウスの方が血糖値の増加が少なかったことから、GM3はインスリン\*<sup>3</sup>が細胞に与える刺激(シグナル)を適度に抑制し、蓄積した脂肪を脂肪肝に病的変化させる作用を抑制するとみている。

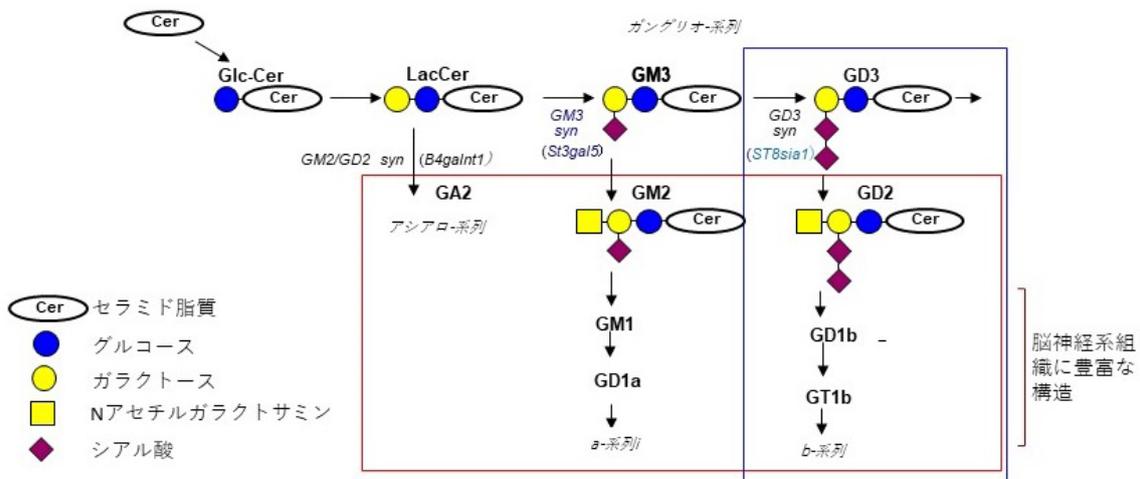


図 主要なスフィンゴ糖脂質の合成経路

しかし GM3 にも問題がある。野生型マウスの寿命が約 2 年なのに対し、GM3 が別のスフィンゴ糖脂質に変換されない DKO マウスは 2 年以内に 8 割ほど死んでしまうことが分かった。この原因として、本来は GM3 に続いて合成される神経細胞の維持と修復に役立つと考えられるスフィンゴ糖脂質が全身になくなるためとみている。研究チームは今後、GM3 が肝臓だけで局所的に別のスフィンゴ糖脂質に変換されないマウスを作り、肝機能と寿命を維持できるかどうかについて研究を進める。今回の研究成果は 2 月 24 日付の米科学誌「プロスワン（電子版）」に掲載した。

### 【用語解説】

#### \* 1 スフィンゴ糖脂質

糖脂質は糖と脂質が共有結合した物質の総称。代表例はスフィンゴ糖脂質で、長鎖アミノアルコールのスフィンゴシン ( $C_{18}H_{37}NO_2$ ) と脂肪酸が結合したものにさらに糖が結合した高分子。スフィンゴ糖脂質は動物細胞の細胞膜に組み込まれて存在し、糖鎖は細胞の外側へと配向している。

#### \* 2 ノックアウトマウス

遺伝子操作で 1 つ以上の遺伝子を欠損（無効化）させたマウス。遺伝子産物の機能が不明な場合に、その機能を推定するための重要なモデル動物。ダブルノックアウトでは、図の青枠、赤枠で囲った全ての構造が欠損する。

#### \* 3 インスリン

膵臓から分泌されるホルモンの一種。糖の代謝を調節し、血糖値を一定に保つ働きを持つ。細胞の表面にはインスリン受容体があり、インスリンがこの受容体に結合することで



細胞は血液中のブドウ糖をとりこみ、エネルギー源として利用する。余ったブドウ糖はグリコーゲンや中性脂肪に合成されて蓄えられる。インスリンはその合成も促進する。

## 【論文情報】

タイトル : Ganglioside GM3 prevents high fat diet-induced hepatosteatosis via attenuated insulin signaling pathway

著者 : Orié Tajima, Yuki Fujita1, Yuhsuke Ohmi, Koichi Furukawa, Keiko Furukawa

掲載紙 : PLOS ONE

DOI: 10.1371/journal.pone.0281414

URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281414>

## 【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

中部大学 特定教授 古川鋼一

電話 : 0568-51-9512

E-mail : [koichi@isc.chubu.ac.jp](mailto:koichi@isc.chubu.ac.jp)

中部大学 生命健康科学部 作業療法学科・生命医科学科 准教授 田島織絵

電話 : 0568-51-6197

E-mail : [oriet@isc.chubu.ac.jp](mailto:oriet@isc.chubu.ac.jp)

(報道に関すること)

中部大学 学園広報部 広報課

電話 0568-51-7638

E-mail : [cuinfo@office.chubu.ac.jp](mailto:cuinfo@office.chubu.ac.jp)