

涙のなかの長い脂質がドライアイの防止に重要

～新しいドライアイ治療薬の開発に期待～

ポイント

- ・涙の中の脂質（マイバム）の炭素鎖長が短いマウスの作成に成功。
- ・涙の中の脂質が長いとドライアイの防止に効果があることを解明。
- ・ドライアイの原因の 8 割をしめる脂質層の異常を狙った、新しいドライアイ治療薬の開発に期待。

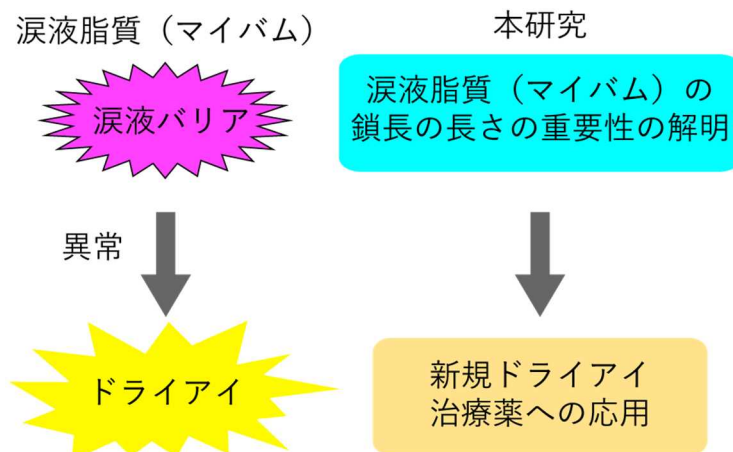
概要

北海道大学大学院薬学研究院の木原章雄教授らの研究グループは、涙（涙液）中の脂質の炭素鎖長が短いマウスを作成し、脂質の長さがドライアイ防止に重要であることを解明しました。涙液は脂質層（油層）、水層、ムチン層の三層から構成されており、最も外側にある脂質層は水分蒸発の防止や感染防御に重要です。涙液に存在する脂質はマイバムと呼ばれる鎖のような分子で、主成分はコレステロールエステルとワックスエステルです。マイバムの炭素鎖長は C20-C34（炭素の数が 20 個～34 個）と極めて長い特徴があります。

木原教授らの研究グループは、脂肪酸の鎖長を伸ばす酵素である ELOVL1 の遺伝子 (*Elovl1*) が表皮以外で欠損したマウスを作成しました。このマウスの目は若齢期においてドライアイになり、5 ヶ月齢以降では角膜が混濁しました。また、このマウスでは C25 以上の長さを持つマイバムが減少し、代わりに短いものが増加していました。本研究は、ドライアイを防止するためには涙液脂質の長さ、すなわち質（クオリティ）が重要であることを初めて示したものです。本研究成果は新しいドライアイ治療薬の開発につながると期待されます。

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の革新的先端研究開発支援事業(AMED-CREST)「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」研究開発領域（研究開発総括：横山信治）における研究開発課題「脂質による体表面バリア形成の分子機構の解明」（研究開発代表者：木原章雄）の一環として行われました。

なお、本研究成果は、2018 年 1 月 17 日（水）公開の FASEB Journal 誌に掲載されました。



本研究の概要

【背景】

近年、コンピューター、タブレット、コンタクトレンズなどの使用増加に伴い、国民の約 10 人に 1 人がドライアイだと言われています。ドライアイの防止に必要な涙（涙液）は水だけでできていると思われがちですが、実は脂質層（油層）、水層、ムチン層の三層で形成されています（図 1）。

最も外側にある脂質層は涙液の蒸発防止、感染防御、涙液の表面張力の低下に重要な役割を果たします。脂質はまぶたの裏側のマイボーム腺から分泌され、マイバムと呼ばれます。水層は角膜への水・栄養供給や感染防御に働き、涙腺から分泌されます。杯細胞から分泌されるムチン層は、タンパク質であるムチンが多いため粘性に富み、涙液を角膜表面にとどめて安定化します。

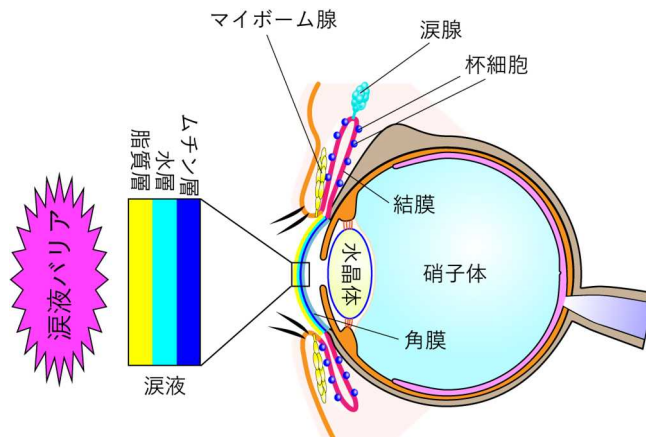


図 1. 涙液の三層構造と分泌腺

ドライアイの原因の約 8 割が脂質層の異常（マイボーム腺機能不全）あるいは他の層の異常との合併型であると言われています。しかし、これまでに水層とムチン層をターゲットにした薬剤は開発されていますが、脂質層をターゲットにした薬剤は存在しません。

脂質とは、生体に存在する水に溶けない有機化合物の総称であり、多くの種類があります。脂質にはいくつかの機能が知られていますが、水に溶けない性質を活かした透過性バリアとしての役割も重要です。透過性バリアは、表皮や涙液の最外層で外界からの病原菌、アレルゲン、有害物質の侵入を阻止するとともに、体内からの水分の蒸散を防ぎます。

生体内には多様な脂質がありますが、体表面にはバリア形成という特殊な役割に特化した脂質が存在します。涙液脂質層におけるマイバムもそのような脂質の一種であり、マイバムの主要な構成脂質は、コレステロールエステルとワックスエステルと呼ばれる長い鎖のような分子です（図 2）。コレステロールエステルはコレステロールの貯蔵体・輸送体として全身に存在し、ワックスエステルも皮膚から分泌されます。しかし、マイバムのコレステロールエステルとワックスエステルは、他の組織のものとは鎖の長さが大きく異なっています。

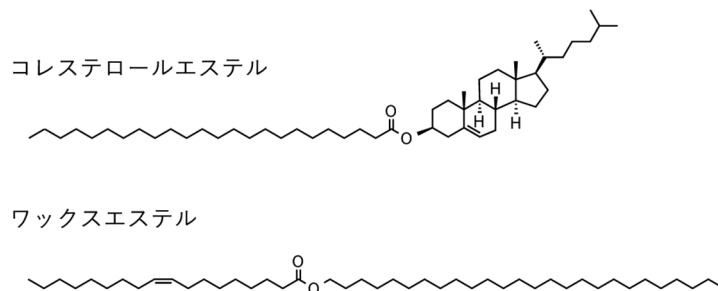


図 2. マイバムの構造

生体分子の多くは炭素を骨格とする有機化合物であり、炭素鎖長が長くなればなるほど、水に溶けづらくなる性質があります。脂質は水に溶けないので、一般的に鎖長が長く、生体の脂質のほとんどが C16-C20 です。コレステロールエステルはコレステロールと脂肪酸*¹が結合した構造を、ワックスエステルはアルコールと脂肪酸が結合した構造を持ちます。脂肪酸/アルコールは鎖長によって、C11-C20 までは長鎖脂肪酸/アルコール、C21 以上は極長鎖脂肪酸/アルコールと分類されます。一般的な組織の脂質が長鎖であるのに対し、マイバムは極長鎖であり、マイバムのコレステロールエステルの脂肪酸部分とマイバムのワックスエステルのアルコール部分のほとんどは C20-C34 です。これまで、マイバムの鎖長が長いことは知られていましたが、長さの生理的意義、すなわちドライアイ防止における役割はわかっていませんでした。また、これらの極長鎖マイバムの産生メカニズムも不明でした。

【研究手法】

木原教授らの研究グループは、脂肪酸の鎖長を伸ばす酵素（脂肪酸伸長酵素；エロンガーゼ）の一つである ELOVL1 の遺伝子 (*Elov1*) が、表皮以外で欠損（ノックアウト；KO）したマウス (*Elov1* 表皮以外 KO マウス*²) を作成しました。ELOVL1 は、脂肪酸を長鎖から極長鎖に伸ばす反応の酵素*³として働きます。

同研究グループは、以前の研究で全身の *Elov1* 遺伝子を欠損したマウスを作成し、皮膚バリア形成不全によって生まれてすぐに死亡することを見出しました。このマウスの解析から、極長鎖脂肪酸産生が皮膚バリアの形成に重要であることが明らかとなりました。しかし、このマウスは生まれてすぐに死亡してしまったため、他の組織における極長鎖脂肪酸の役割の解明には至っていませんでした。そこで今回、同研究グループは、表皮では *Elov1* 遺伝子が正常に発現するものの、表皮以外の組織では *Elov1* 遺伝子が欠損したマウスを作成し、解析しました（図3）。

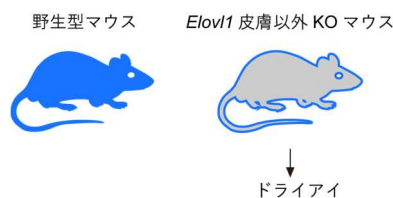


図3. モデル動物の模式図（青い部分は *Elov1* 遺伝子が発現している部位）

【研究成果】

Elov1 表皮以外 KO マウスは若齢期では瞬きの頻度が高く、涙液の水分蒸散量が増えるというドライアイの症状を示し、5ヶ月齢を超えたマウスの多くでは角膜が混濁していました（図4）。



図4. *Elov1* 表皮以外 KO マウスで見られる瞬きの頻度上昇（左）と角膜混濁（右）。「コントロール」とは、*Elov1* 遺伝子が欠損していない正常なマウスを表す。

通常、角膜は角膜上皮、実質、内皮から構成され、透明で血管が見られません。しかし、*Elovl1* 表皮以外 KO マウスの混濁した角膜では、角膜上皮と実質の細胞の組織化が損なわれて境界面がはっきりせず、厚くなり、血管の存在も観察されました。また、角膜上皮の一部では表皮のような構造に変わっていました。

これらの異常は、長期間のドライアイによって傷ついた角膜の修復が追いつかずに引き起こされたと考えられます。ヒトと異なり、マウスは本来ほとんど瞬きをしないことも、角膜異常の重篤化につながったと推測されます。野生型マウスのマイバムでは C20-C34 のコレステロールエステルとワックスエステルが主要ですが、*Elovl1* 表皮以外 KO マウスではこれらの極長鎖マイバムが減少し、代わりに短いものが増加していました（図 5）。飽和のコレステロールエステルとワックスエステルの鎖長の加重平均はそれぞれ 3.0, 2.8 減少していました。

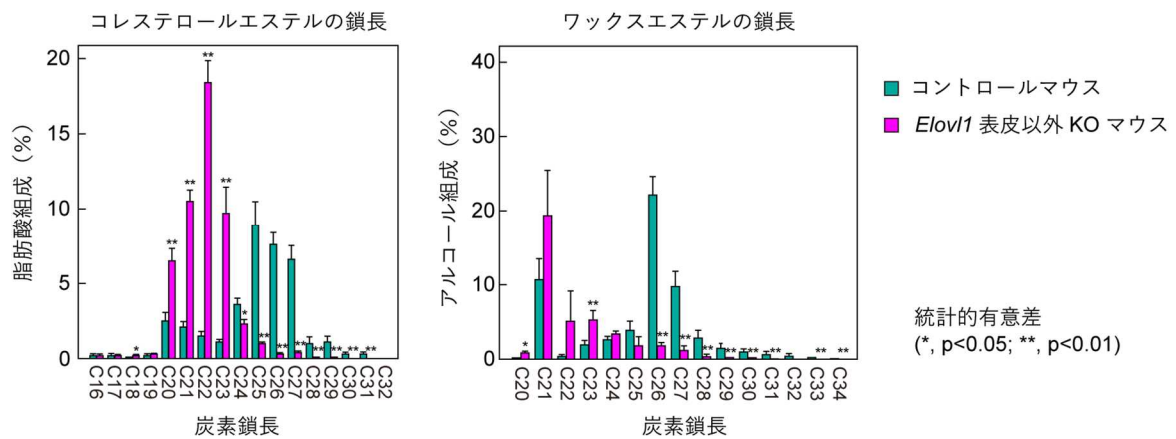


図 5. *Elovl1* 表皮以外 KO マウスにおけるマイバムの炭素鎖長の低下。どちらのエステルでも、*Elovl1* 表皮以外 KO マウスの方が、グラフの山が左側（鎖長が短い側）にシフトしている。

これらの結果から、ELOVL1 が極長鎖マイバム脂質の合成に関与していることが明らかとなりました。また、マイバムが涙液バリアとして機能する（ドライアイを防止する）ためには長い炭素鎖長が重要であることが初めて示されました。

【今後への期待】

ドライアイの原因の約 8 割が脂質層の異常であるにも関わらず、脂質層をターゲットにした薬剤は存在しません。今回の研究成果によって、極長鎖マイバムがドライアイ防止に重要であることが明らかとなったことで、極長鎖マイバムの産生または分泌を増やす薬剤や極長鎖マイバムを含んだ目薬など、ドライアイを治療・予防する新しい薬剤の開発につながると期待されます。

論文情報

論文名 Very long-chain tear film lipids produced by fatty acid elongase ELOVL1 prevent dry eye disease in mice (脂肪酸伸長酵素 ELOVL1 によって産生される極長鎖涙液脂質はマウスにおけるドライアイを防止する)

著者名 佐々貴之¹, 只木雅人¹, 清成 寛², 木原章雄¹ (¹北海道大学大学院薬学研究院, ²理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター)

雑誌名 FASEB Journal (生物学の専門誌)

D O I 10.1096/fj.201700947R

公表日 2018年1月17日(水)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院薬学研究院 教授 木原章雄 (きはらあきお)

T E L 011-706-3754 F A X 011-706-4900

メール kihara@pharm.hokudai.ac.jp

U R L <http://www.pharm.hokudai.ac.jp/seika/index.html>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

AMED 事業に関すること

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 基盤研究事業部 研究企画課

東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞ビル

T E L 03-6870-2224 メール kenkyuk-ask@amed.go.jp

【用語解説】

- *1 脂肪酸 … カルボキシ基 (COOH) を持つ有機酸のこと。炭素数 (C) 2 の酢酸, C16 のパルミチン酸, C18 のステアリン酸などがある。C16-C20 の脂肪酸は, 脂質の主要な構成成分。
- *2 遺伝子 KO マウス … 特定の遺伝子のみが人工的に欠損したマウス。
- *3 酵素 … 化学反応を触媒するタンパク質のこと。