

---

## アルデヒド体の体内蓄積による新規生活習慣病発症機構の解明

広島大学医歯薬保健学研究院治療薬効学研究室・准教授 細井 徹

---

### ■ 目的

食文化の欧米化に伴い、我が国の肥満やそれに伴う生活習慣病の患者数は増加しており、有効な治療薬の開発研究の進展が必要とされている。レプチンは主に脂肪組織より循環血液中に分泌され、脳に作用し、JAK-STAT 経路を活性化し抗肥満作用を惹起する。従ってレプチン発見当時、レプチン自身が抗肥満薬になると考えられ、注目されていた。しかし、その後の研究の結果、多くの肥満者は、「レプチン抵抗性」の状態(レプチンが効かない→体重減少作用が惹起されない→肥満)であることがわかり、肥満の原因として問題視されるようになった(Friedman JM, Science 2003, 299:856-58)。私達は現在までの研究の結果、小胞体ストレスによる異常タンパク質の蓄積がレプチン抵抗性の原因となる可能性を明らかにしてきた(Hosoi T et al, Mol Pharm 2008, 74:1610-1619.)。さらに、小胞体ストレスを軽減できる薬物の探索の結果、フルルビプロフェンが同定された(Hosoi T et al, EMBO Mol Med. 2014, 6:335-46.)。興味深いことに、フルルビプロフェンはアルデヒドデヒドロゲナーゼ(ALDH)と結合することが明らかとなった。ALDHは、生体内のアルデヒド解毒作用を有する。アルデヒド類は、揚げ物や燻製さらには発酵食品に多く含まれている。また、アルデヒド体はアルコール代謝や、脂質過酸化によっても生じる。従ってこれらの食品の過剰摂取は、小胞体ストレス亢進による生活習慣病発症に関わる可能性が考えられる。しかし、アルデヒド類蓄積と生活習慣病発症との関わりについては不明な点が多く残されている。そこで本研究では、アルデヒド類蓄積による生活習慣病発症機構を解明することを目的とした。

### ■ 方法

4-ヒドロキシノネナール(4-HNE)は $\omega$ -6の多価不飽和脂肪酸が過酸化されることで生成するアルデヒド体である。そこで本研究では4-HNEがレプチン抵抗性の形成に関与している可能性について、培養細胞を用いて検討を行った。

### ■ 結果および考察

4-HNEがレプチンシグナルに対して影響を及ぼす可能性についてOb-Rbレプチン受容体を恒常的に発現させたヒト神経芽細胞腫であるSH-SY5Y-Ob-Rb細胞を用いて検討を行った。その結果、4-HNEがレプチンによって活性化されるSTAT3のリン酸化を時間・用量依存的に抑制することが明らかになった。また、4-HNEの小胞体ストレスに及ぼす影響を検討した結果、4-HNEは、eIF2 $\alpha$ -CHOP経路を惹起する可能性が示された。

### ■ 結語

今回、アルデヒド体である4-HNEがレプチン抵抗性の形成に寄与している可能性が示された。今後、アルデヒド体の蓄積による肥満の病態形成メカニズムの解明につながることを期待される。