

小腸の脂肪吸収を調節する新たな分子を発見 ～肥満や脂肪肝の新たな治療標的となる可能性～

【本研究のポイント】

- ・小腸に存在するタンパク質「Faf2」が、食事由来の脂肪吸収に重要な役割を果たすことを明らかにしました。
- ・小腸で Faf2 を欠損させたマウスでは、肥満になりにくく、脂肪肝や糖代謝異常も改善しました。
- ・Faf2 をターゲットとした肥満や代謝機能障害関連脂肪性肝疾患(MASLD)の新たな治療法の開発につながることを期待されます。

【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科学の章 菁菁 大学院生(研究当時)、消化器内科学・オミックス医療科学の今井 則博 准教授、消化器内科学の川嶋 啓揮 教授、分子細胞学の和氣 弘明 教授らの研究グループは、グダニスク医科大学(ポーランド)、シダースサイナイ・メディカルセンター(米国)との共同研究で、小腸に存在するタンパク質「Faf2」が、食事由来の脂肪の吸収や全身のエネルギー代謝を調節する重要な役割を担っていることを明らかにしました。

研究グループは、小腸の細胞で Faf2 を欠損させたマウスを作製して解析を行いました。その結果、このマウスでは脂肪の吸収が低下し、通常食および高脂肪食のいずれの条件でも体重増加や脂肪の蓄積が抑えられました。また、高脂肪食によって引き起こされる脂肪肝や耐糖能異常も改善することが分かりました。さらに、小腸内では脂肪の運搬に関わる「カイロミクロン」の形成低下や、脂肪輸送に必要なタンパク質であるアポリポタンパク質 B48 の細胞内蓄積が認められました。これらの結果から、Faf2 は小腸における脂肪の輸送を制御する重要な因子であることが示されました。

本研究成果により Faf2 が肥満や代謝機能障害関連脂肪性肝疾患(MASLD)の新たな治療ターゲットとなる可能性が示され、将来的には新たな治療法の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、2026年6月10日付で国際学術誌「International Journal of Biological Sciences」に掲載されました。

1. 背景

肥満や代謝機能障害関連脂肪性肝疾患(MASLD:Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)^(*1)は、世界的に患者数が増加しており、糖尿病や心血管疾患の発症とも深く関わる重要な健康課題です。これらの疾患の発症には、食事由来の脂肪の過剰な吸収と体内への蓄積が大きく関与しています。

食事中の脂肪は、小腸の上皮細胞に取り込まれた後、「カイロミクロン^(*2)」と呼ばれる脂質輸送粒子に組み込まれ、リンパ管を経由して全身へ運ばれます。しかし、この脂肪輸送の過程を制御する分子機構には未解明な点が数多く残されています。

Faf2(Fas-associated factor family member 2)^(*3)は、小胞体や脂肪滴に局在するタンパク質であり、肝臓では脂質代謝への関与が報告されていました。しかし、小腸における Faf2 の役割についてはほとんど分かっていませんでした。

そこで本研究では、腸管上皮細胞^(*4)でのみ Faf2 を欠損させたマウス(Faf2-IKO マウス)を作製し、小腸における Faf2 の生理機能と、全身のエネルギー代謝への影響を解析しました。

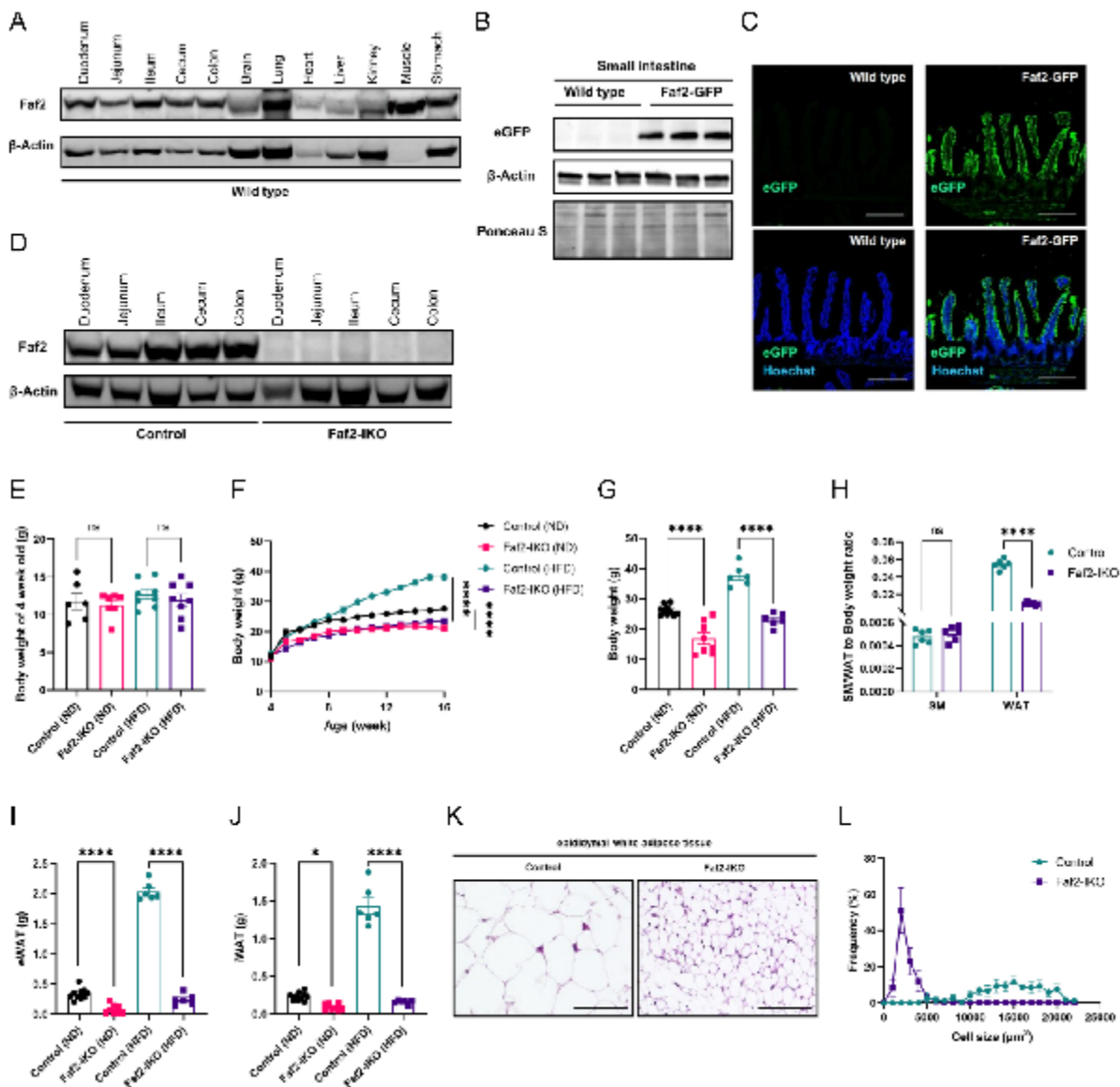
2. 研究成果

(1)小腸の Faf2 欠損により肥満が抑制された(Figure 1)

まず、Faf2 の発現部位を解析したところ、小腸では腸管上皮細胞に強く発現していることが確認されました。そこで、腸管上皮細胞特異的に Faf2 を欠損した Faf2-IKO マウスを作製しました。

離乳時点では対照マウスとの体重差は認められませんでした。その後の成長過程において、通常食および高脂肪食(High-fat diet:HFD)^(*5)のいずれの条件下でも Faf2-IKO マウスの体重増加は有意に抑制されました(Figure 1)。また、脂肪組織重量の解析では、精巣周囲脂肪や皮下脂肪などの白色脂肪組織^(*6)量が減少し、脂肪細胞自体も小型化していました。さらに、脂肪分解に関与する遺伝子の発現上昇も認められました。これらの結果から、小腸の Faf2 は全身の脂肪蓄積に影響を及ぼし、その欠損によって肥満が抑制されることが示されました。

Figure 1:「Faf2 欠損マウスは肥満になりにくい」

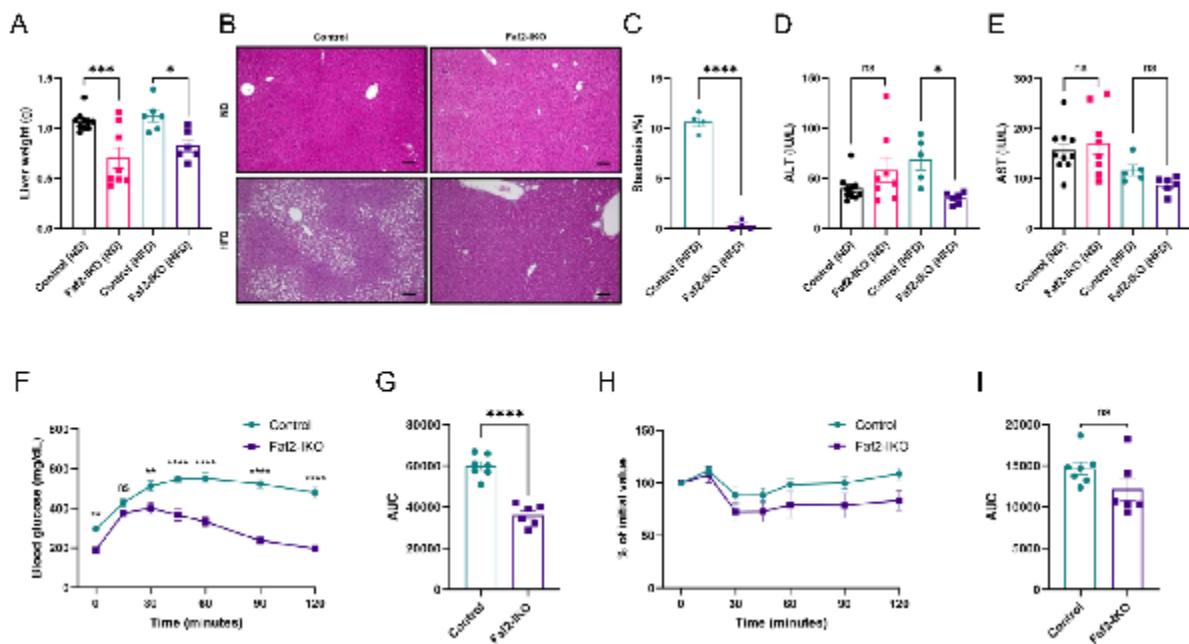


(2) 脂肪肝の改善と耐糖能の向上を認めた (Figure 2)

次に、肝臓への影響を検討しました。高脂肪食を与えた対照マウスでは、肝細胞内に多数の脂肪滴が蓄積し、脂肪肝が形成されていました。一方、Faf2-IKO マウスでは脂肪滴の蓄積が著しく減少しており、脂肪肝の程度が軽減していました (Figure 2)。また、肝障害の指標である ALT 値も低下していました。

さらに、糖代謝機能を評価するためブドウ糖負荷試験を実施したところ、Faf2-IKO マウスでは血糖値の上昇が抑制され、耐糖能の改善が認められました。一方、インスリン感受性には大きな変化はみられませんでした。これらの結果は、小腸の Faf2 欠損が、肥満だけでなく脂肪肝や糖代謝異常の改善にも寄与することを示しています。

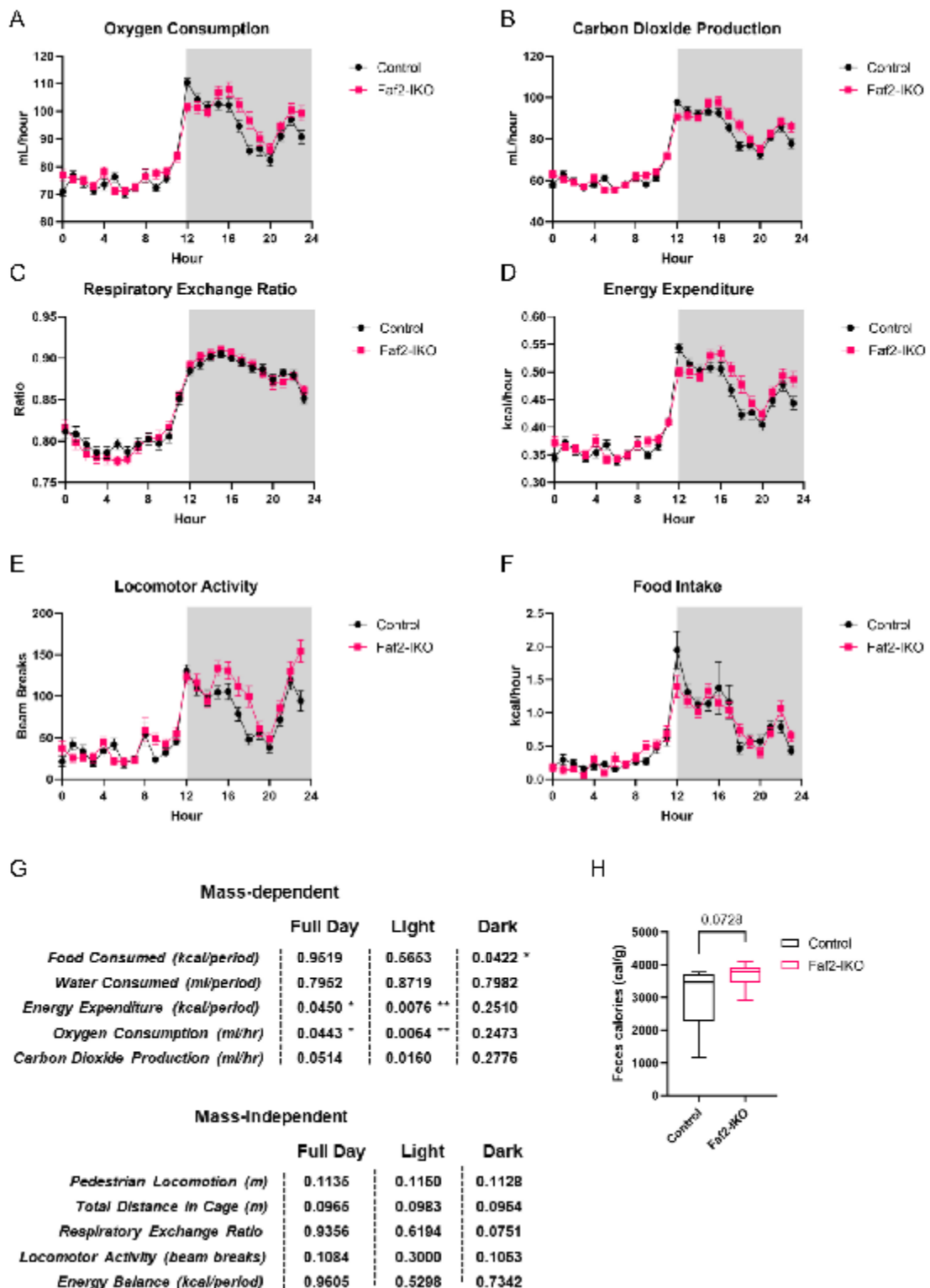
Figure 2: 「Faf2 欠損マウスにおける脂肪肝と耐糖能の改善」



(3) エネルギー吸収効率の変化が示唆された (Figure 3)

肥満抑制の原因を検討するため、代謝ケージを用いてエネルギー代謝を解析しました。その結果、呼吸商や食餌摂取量、活動量には大きな違いは認められませんでした。また、エネルギー消費量にも顕著な変化はありませんでした。一方で、Faf2-IKO マウスでは糞便中のエネルギー量が増加していました。これは、摂取した栄養素の一部が十分に吸収されず、体外へ排泄された可能性を示しています。このことから、小腸の Faf2 欠損による肥満抑制には、エネルギー消費の増加ではなく、脂肪吸収効率の変化が関与していると考えられました。

Figure 3:「Faf2 欠損マウスで認められたエネルギー吸収の変化」

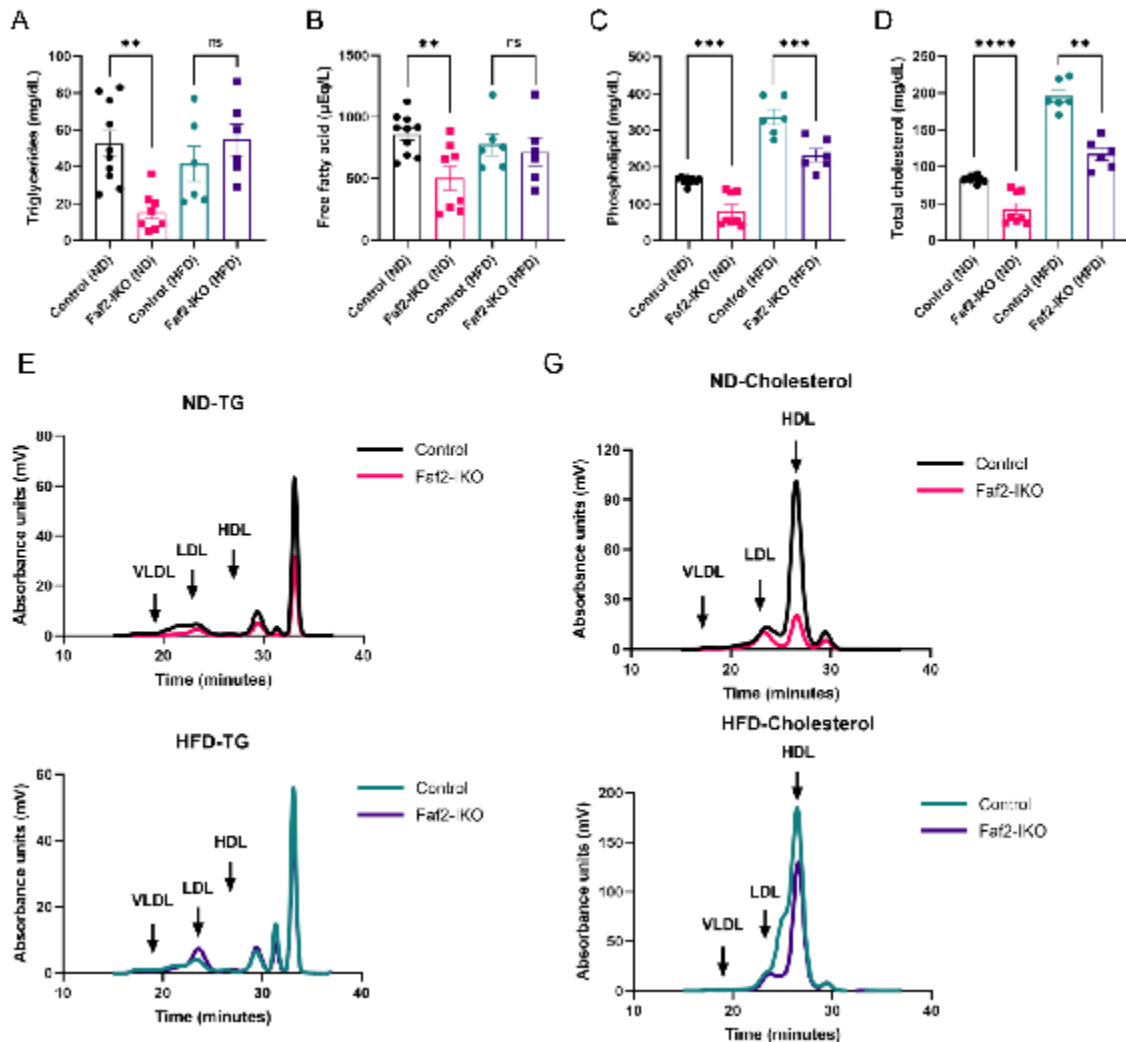


(4) 血液中の脂質輸送にも変化が生じた (Figure 4)

続いて、血液中の脂質動態を解析しました。Faf2-IKO マウスでは、中性脂肪、リン脂質、コレステロールなどの血中脂質濃度が低下していました。また、リポタンパク質分画解析では、カイロミクロン、VLDL、LDL などの脂質輸送粒子に含まれる脂質量の減少が認

められました。これらの結果は、小腸での Faf2 欠損が脂質の体内輸送そのものに影響を与えていることを示唆しています。

Figure 4:「Faf2 欠損マウスにおける血液中の脂質輸送の変化」

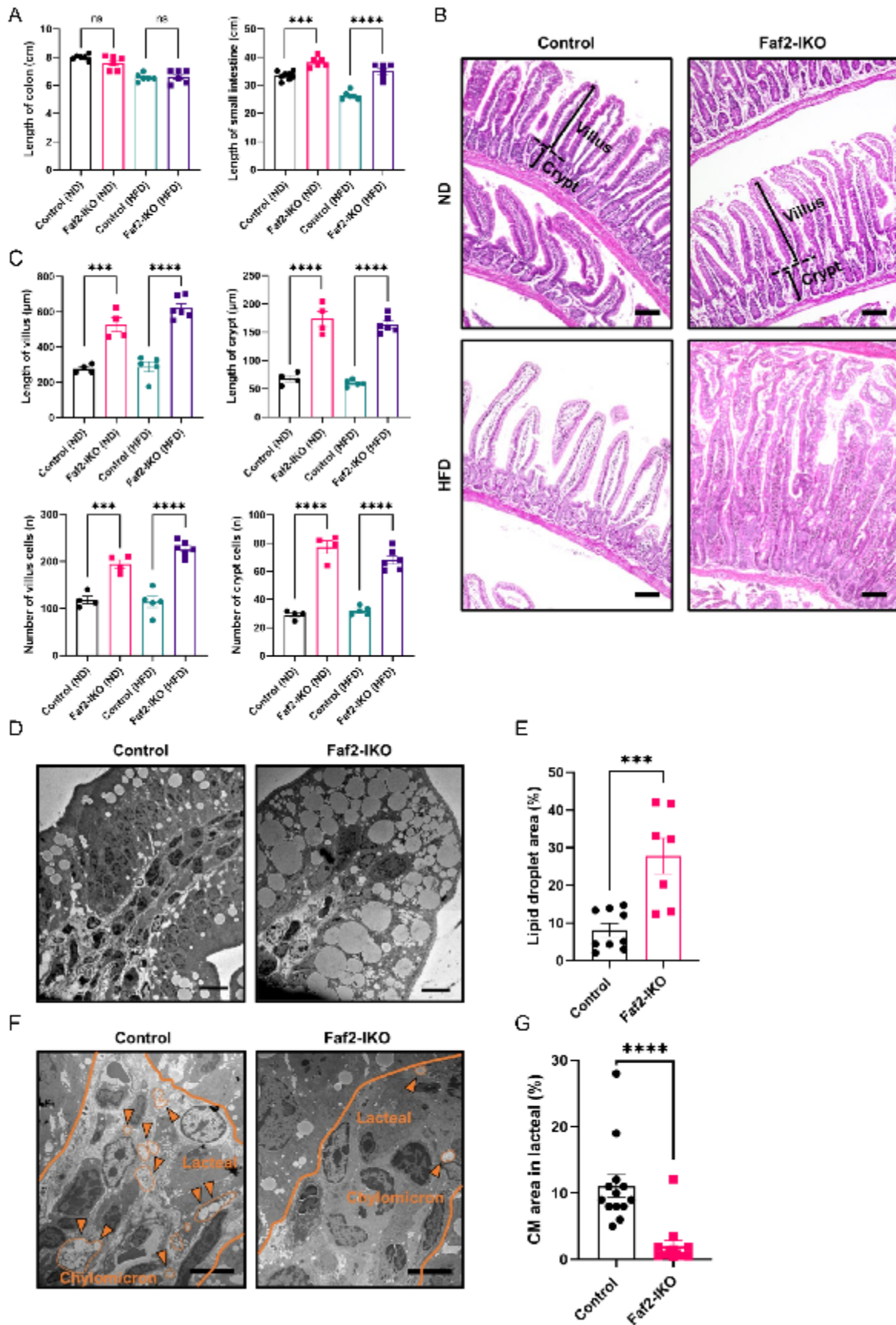


(5) Faf2 は小腸におけるカイロミクソン形成に重要であった (Figure 5)

これまでの結果の分子機構を明らかにするため、小腸組織を詳細に解析しました。電子顕微鏡観察では、Faf2-IKO マウスの小腸上皮細胞内に脂肪滴の蓄積が認められ、小胞体構造にも変化が生じていました。また、脂肪輸送に重要なアポリポタンパク質 B48 (ApoB48)^(*)7) が細胞内に留まり、リンパ管内のカイロミクソン数は減少していました。さらに、脂肪負荷試験では、脂肪摂取後の血中の脂質応答に大きな変化が認められ、小腸での脂質処理機構が変化していることが示されました。遺伝子発現解析では、小胞体ストレス応答関連遺伝子の発現上昇や、肝臓におけるコレステロール代謝関連経路の変化も認められました。

これらの結果から、Faf2 は小腸上皮細胞内においてアポリポタンパク質 B48 を介したカイロミクソン形成と脂質輸送を制御しており、その機能低下によって脂肪吸収が変化することが明らかになりました。

Figure 5:「Faf2 による小腸脂質輸送の分子機構」



3. 今後の展開

本研究は、小腸に存在する Faf2 が、脂肪吸収を制御し、全身の体重調節や脂肪肝の進展に関与することを初めて明らかにしたものです。

近年、肥満や MASLD に対する治療薬の開発が進んでいますが、小腸における脂肪輸送機構そのものを標的とした治療法は限られています。FAF2 を制御することで、食事由来脂肪の過剰な吸収を抑え、肥満や脂肪肝の発症・進展を予防できる可能性があります。

今後は、ヒトの肥満や MASLD 患者における FAF2 の発現や機能を解析するとともに、FAF2 を標的とした新たな治療戦略の開発を進める予定です。本研究成果は、小腸を介した新しい代謝疾患治療の実現に向けた重要な基盤となることが期待されます。

4. 支援・謝辞

本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業『若手研究』・『国際共同研究加速基金』・『基盤(C)』の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

*1 代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (MASLD : Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)

肥満、糖尿病、脂質異常症などの代謝異常を背景として、肝臓に脂肪が蓄積する疾患の総称。従来の「非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)」に代わる新しい疾患概念として提唱されている。

*2 カイロミクロン

小腸で吸収された脂肪を全身の組織へ運搬するための粒子(リポタンパク質)の一種。小腸上皮細胞内で形成された後、リンパ管を介して血液中へ運ばれる。

*3 Faf2 (Fas-associated factor family member 2)

小胞体や脂肪滴に存在するタンパク質。細胞内で不要となったタンパク質の分解や脂質代謝に関与すると考えられている。本研究では、小腸において脂肪の吸収・輸送を制御する新たな役割を持つことが明らかになった。

*4 腸管上皮細胞

小腸の内側を覆う細胞で、食事から摂取した栄養素を体内へ取り込む働きを担う。脂肪、糖、タンパク質などの吸収に重要な役割を果たす。

*5 高脂肪食 (High-fat diet : HFD)

実験動物に肥満や脂肪肝などの代謝異常を誘導するために用いられる、脂肪含有量を高めた飼料。本研究では、Faf2 の欠損が高脂肪食による代謝異常に与える影響を検討した。

*6 白色脂肪組織

余剰なエネルギーを中性脂肪として蓄える組織。過剰に蓄積すると肥満につながるだけでなく、糖尿病や脂肪肝などの代謝疾患のリスクを高める。

*7 アポリポタンパク質 B48(ApoB48)

カイロミクロンの形成に必須のタンパク質。小腸上皮細胞で産生され、食事由来脂肪を全身へ輸送する際の骨格として機能する。

【論文情報】

雑誌名: International Journal of Biological Sciences

論文タイトル: Intestine-specific Faf2 depletion ameliorates obesity and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease by impairing lipid absorption

著者: Jingjing Zhang¹, Norihiro Imai¹ (Corresponding), Jinglei Cheng², Akiko Sugiyama³, Hanna Kawecka^{1,4}, Dongming Liu^{1,5}, Michitaka Suzuki⁶, Yuki Ohsaki⁷, Shinya Yokoyama¹, Kenta Yamamoto¹, Takanori Ito¹, Keiko Maeda¹, Yoji Ishizu¹, Takashi Honda¹, Tetsuya Ishikawa¹, Michał Woźniak¹, Hiroaki Wake², David E. Cohen³, Hiroki Kawashima¹

所属:

1. Department of Gastroenterology and Hepatology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Aichi, Japan.
2. Department of Anatomy and Molecular Cell Biology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Aichi, Japan.
3. Karsh Division of Gastroenterology & Hepatology, Cedars-Sinai Medical Center, CA, USA.
4. Department of Medical Chemistry, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland.
5. Department of Hepatobiliary Cancer, Liver Cancer Research Center, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin, China.
6. Department of Anatomy and Histology, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima, Japan.
7. Division of Cell and Tissue Morphology, Department of Anatomy, Sapporo Medical University School of Medicine, Hokkaido, Japan.

DOI: [10.7150/ijbs.134379](https://doi.org/10.7150/ijbs.134379)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Int_260616en.pdf