

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域： 疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出
2. 研究開発課題名： 疾患関連リゾリン脂質の同定と医療応用
3. 研究開発代表者： 青木淳賢（東北大学大学院薬学研究科）
4. 研究開発の成果

グループ全体

脂質検出技術として、グリセロリゾリン脂質 60 種及びスフィンゴ脂質 10 種の同時検出系、レーザーマイクロダイセクションを利用したスフィンゴ脂質の検出、リゾホスファチジルセリンの組織イメージングに関する技術を確立した。バイオマーカーの探索として、リゾリン脂質が神経障害性疼痛のバイオマーカーとして極めて有用であることを発見し、特許を出願した。基礎的な成果としてリゾホスファチジン酸の子宮脱落膜化を促進する分子機構を解明した。

青木グループ

リゾリン脂質の新規検出系として質量顕微鏡を導入し、従来の LC-MS/MS の解析技術に加え、組織切片レベルでのリゾリン脂質の局在解析が可能となった。特に、当グループが着目する脂質メデューター、リゾホスファチジルセリン (LysoPS) の組織切片レベルでの検出に初めて成功した。

機能面では、子宮内膜上皮に特異的に発現するリゾホスファチジン酸 (LPA) LPA₃ 受容体を介する脱落膜化の分子メカニズムを明らかにすることができた。受精卵が子宮内膜上皮を介して着床する際、受精卵が持つリゾホスファチジルコリンが、母体側の子宮内膜上皮に発現する LPA 産生酵素オートタキシンにより LPA に変換され、同じく、母体側の子宮内膜上皮に発現する LPA 受容体 LPA₃ が活性化する。この子宮内膜上皮における LPA₃ の活性化は子宮内膜上皮でのヘパリン結合性上皮成長因子 (HB-EGF) とシクロオキシゲナーゼ (COX-2) の発現を誘導し、さらにその下流で間質細胞での Bmp2 と Wnt4 の発現を上昇させることで脱落膜化が進行するという新しいモデルが機構された。このモデルは、受精卵からの由来する因子である LPA が母体側の受容体によって認識されることで、受精卵の周りでのみ脱落膜化とその後の胎盤形成が起こることをよく説明する。

矢富グループ

疾患関連リゾリン脂質の同定/リゾリン脂質のバイオマーカーとしての評価を目的として、血清・血漿に加え髄液、眼房水などの臨床検体の解析を行った。その中で特筆する成果として、神経障害性疼痛における LPA、LPC のバイオマーカーとしての有用性を見出し、特許出願した(特願 2016-75379)。また、リゾリン脂質関連遺伝子を標的とした創薬の一環として、ApoM の治療応用に関わる研究を進め、疾患モデルマウスを用いて ApoM の抗糖尿病性腎症作用、抗 IgA 腎症作用、抗敗血症作用を明らかにし、その作用機序を解明した。さらに、ApoM の治療効果を検証するためのリコンビナント ApoM の作成法を確立した。LysoPS に関しては、LysoPS が IgA 腎症を改善する薬理作用を有することを発見し、LysoPS 受容体の選択的作動薬の創薬応用の道を開いた。

三枝グループ

高感度 LC-MS/MS を用いることにより、グリセロリゾリン脂質 60 種及びスフィンゴ脂質 10 種同時検出系をそれぞれ構築することに成功した。また、レーザーマイクロダイセクションにより作成された組織切片 (数千細胞程度) からのスフィンゴ脂質の検出に成功した。さらに、LC-MS/MS 及び質量顕微鏡 (IMS) を用いることにより、マウス脾臓から得られた組織切片に含有されるスフィンゴ脂質の分布を明らかにした。また、ヒートスタビライザーを用いることにより、検体前処理の間に分解される生体内リゾリン脂質の変動を抑制することに成功した。以上により開発された前処理プロトコルは、質量分析計を用いる微量組織切片に含有されるリゾリン脂質の解析において、極めて安定した成果の創出に資すると考えられる。また、臨床検体を用いるリゾリン脂質解析においては、肝がん患者から得られた癌部あるいは非癌部に含まれるスフィンゴ脂質を定量し、癌部におけるスフィンゴ脂質代謝変動を明らかにした。