

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：生体膜リン脂質を基軸とした医療基盤技術の開発
3. 研究開発代表者：新井 洋由（東京大学大学院薬学系研究科）
4. 研究開発の成果
 - 生体膜中に不飽和脂肪酸が蓄積したときの恒常性維持機構の 1 つを明らかにした。膜リン脂質中に不飽和脂肪酸（特に高度不飽和脂肪酸）が過度に蓄積したときには、飽和脂肪酸であるパルミチン酸をもつリン脂質(DPPC)が生成すること、その DPPC の産生はリン脂質アシル転移酵素 LPCAT1 を介することを発見した。さらに、このような DPPC の産生応答がおこらない細胞では、小胞体ストレス応答が活性化し、細胞死が起こることを明らかにした (*FASEB J.* 30, 2027-39 (2016))。高度不飽和脂肪酸は網膜に豊富に存在することが古くから知られているが、近年 DPPC も網膜に多く存在することが明らかとなっている。また網膜変性を発症するマウスの遺伝子変異として LPCAT1 が報告されている。本研究開発成果から、生体膜リン脂質脂肪酸のバランスを維持するメカニズムの一端が解明されたとともに、その破綻は網膜変性に関与することが示唆された。
 - トリアシルグリセロール輸送におけるリン脂質脂肪酸鎖の重要性を明らかにした。リン脂質アシル転移酵素 LPCAT3 はアラキドン酸をリン脂質に組み込む中心的酵素である。本研究開発において、LPCAT3 の欠損マウスを作成したところ、新生児致死となった。表現型を詳細に解析した結果、欠損マウスは小腸に脂質蓄積が観察され、血糖値も低下していた。トリアシルグリセロール輸送の *in vitro* 実験等の結果から、リン脂質膜中のアラキドン酸減少により、トリアシルグリセロールの分泌が低下し、小腸での脂質が蓄積、さらに血中への輸送量が減ったと考えられた (*Elife* 06328 (2015))。本研究開発成果から、局所的なリン脂質組成の違い（アラキドン酸含有量）が与える生命機能の一端が明らかとなったとともに、リン脂質中のアラキドン酸鎖の代謝性疾患への関与が示唆された。
 - がん細胞の微小環境に重要な役割をもつマクロファージの炎症性サイトカイン分泌と貪食能におけるリン脂質代謝酵素 PLC δ 1 の役割を明らかにした。マクロファージ細胞株 RAW264.7 細胞とマウス骨髄由来マクロファージをリポ多糖(LPS)で刺激した所、PLC δ 1 の発現が顕著に抑制された。また RAW264.7 での PLC δ 1 発現抑制時には、細胞上清への IL-1 β 分泌が増加した。さらに PLC δ 1 発現抑制時には、貪食能が亢進する事が判明した。これらの結果から、PLC δ 1 がマクロファージの炎症性サイトカイン分泌と貪食能を負に制御している事が示された (*Adv Biol Regul.* 61, 68-79 (2016))。
 - 皮膚疾患の乾癬と肥満との関連性を明らかにした。遺伝的肥満マウス(db/db マウス)にイミキモドを塗布し乾癬様炎症を誘導した所、通常マウスに比べて耳の腫脹やインターロイキン 17(IL-17)、IL-22 の増加など著しい乾癬の憎悪が観察された。C57BL/6 マウスを高脂肪食で肥満誘導した際にも、イミキモドによる乾癬様炎症が悪化した。これらの結果から、肥満が皮膚疾患である乾癬の重症化を引き起こす事が示された (*Exp. Dermatol.* 24, 436-442(2015))。
 - イノシトール環水酸基の一方がリン酸化された PIP の三種のアイソマー (PI3P, PI4P, PI5P) を、個別に測定する技術の開発に世界に先駆けて成功した。質量分析装置、クロマトグラフィーカラム、移動相の条件を最適化し、同一のアシル基を持つ合成 PI3P, PI4P, PI5P の混合物を用いて、これらを分離して測定できる条件を整えた。それぞれのアイソマーについて、アシル基構成が異なる 16 の分子種を検出、定量することが可能となった。本方法は培養細胞やマウス組織の PIP アイソマーの定量にも適用可能であった。