

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：PLA₂メタボロームによる疾患脂質代謝マップの創成とその医療展開に向けての基盤構築
3. 研究開発代表者：村上誠（公益財団法人東京都医学総合研究所）
4. 研究開発の成果

本研究では、脂質代謝酵素ホスホリパーゼ A₂ (PLA₂) 分子群および下流の代謝酵素・受容体の遺伝子改変マウスにリポドミクスを展開して時空間的な脂質動態を解析し、疾患における PLA₂ 分子群の機能を総合的に体系化するとともに、特定の脂質パスウェイを標的とした新たな疾患制御技術を創成することを目標としている。本年度は以下の成果を得た。

- ① 表皮を制御する PLA₂ の同定：sPLA₂-IIF は表皮に分布する。sPLA₂-IIF 過剰発現マウスは乾癬様の表皮肥厚を自然発症した。sPLA₂-IIF 欠損マウスの皮膚は病態時に顕著な表現型を呈し、乾癬、接触性皮膚炎、皮膚癌の改善が認められた。更に、sPLA₂-IIF の責任代謝産物としてプラズマローゲン型リゾ PE (P-LPE) を同定した(図 1)。本研究は皮膚疾患の新規制御機構、sPLA₂-IIF の新機能、リゾリン脂質の新規生理作用などの新知見を含み、乾癬等の難治性表皮肥厚疾患の新規診断治療法の開発に資するものである (*J Exp Med* 2015; AMED-CREST よりプレス発表)。

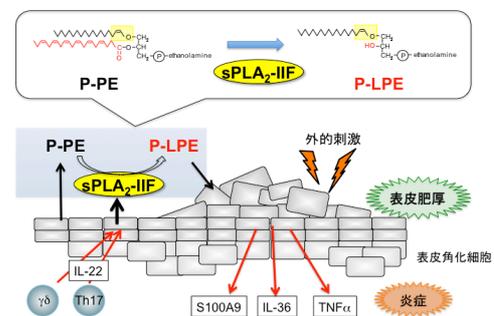


図1 sPLA₂-IIFはP-LPEの産生を介して乾癬を亢進する。

- ② 大腸の恒常性維持に関わる PLA₂ の同定： PLA₂ 群の欠損マウスの網羅的表現型スクリーニングの結果、cPLA₂αと sPLA₂-X の欠損マウスにおいて大腸炎が増悪することを見出した。表現型精査の結果、cPLA₂αはアラキドン酸由来の PGE₂、sPLA₂-X は ω3 高度不飽和脂肪酸の動員を介して大腸に保護的に作用することが明らかとなった。本研究は ω3 高度不飽和脂肪酸動員酵素としての sPLA₂-X の役割を初めて示したものである (*J Biol Chem* 2016)。
- ③ 皮膚・免疫・代謝疾患に繋がる PLA₂-脂質受容体パスウェイの同定：PLA₂ の下流で働く脂質パスウェイを同定するため、受容体欠損マウスの網羅的スクリーニングを行い、特定受容体の欠損マウスが各疾患様の表現型を呈することを同定した。現在、各受容体リガンドが PLA₂ 作用の責任脂質となるのかに関して精査中である。
- ④ 循環器疾患における PLA₂ 関連分子の臨床研究：sPLA₂ 結合分子である PLA₂ receptor 1 (PLA₂R) の SNP が頸動脈内膜肥厚の genetic risk であることを明らかにした (*J Atheroscler Thromb* 2016, in press)。本変異型 PLA₂R1 を強制発現させた細胞は遊走能および増殖能が低下した。本成果は、PLA₂R1 が動脈硬化の病態に関与し得ることを臨床的に初めて示唆したものである。
- ⑤ 脂質受容体の結晶化：脂肪の代謝亢進に関与することが明らかとなった脂質メディエーター受容体をモデルに一箇所だけアミノ酸変異を導入することでアンタゴニスト結合型に安定化することを見出した。また、当該受容体の細胞内領域の立体構造を認識する抗体を取得した。他の脂質メディエーター受容体にも同様な変異を導入し、汎用性の高いアミノ酸残基であるか検討するとともに、抗体を「結晶化リガンド」として利用し、脂質メディエーター受容体のシグナル伝達に関与する部位の立体構造を明らかにする予定である。