

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明
2. 研究開発課題名：酸化リン脂質由来の生理活性脂肪酸に基づく医療基盤技術の開発
3. 研究開発代表者： 氏名 河野 望（東京大学大学院薬学系研究科）
4. 研究開発の成果

酸化リン脂質由来の生理活性脂肪酸の産生機構の解明

これまでの研究から、PAF-AH2 は酸化 ω 3 脂肪酸が結合したリン脂質を加水分解することにより、酸化 ω 3 脂肪酸を産生していることが示唆された。そこで、①生理活性脂肪酸が結合したリン脂質の高感度定量系を構築し、②PAF-AH2 による酸化リン脂質からの生理活性脂肪酸の産生を証明するとともに、③酸化 ω 3 脂肪酸が結合したリン脂質を産生する酵素を同定する。当該年度は、培養細胞に酸化 ω 3 脂肪酸を添加するとリン脂質に効率良くとりこまれることを利用し、この脂質抽出物を利用して、酸化 ω 3 脂肪酸が結合したリン脂質の LC-MS/MS による測定条件を検討し、約 20 種類の酸化 ω 3 脂肪酸が結合したリン脂質の測定系を確立した。また脂肪酸の酸化活性を持つことが知られているシクロオキシゲナーゼ、リポキシゲナーゼ、シトクロム P450 約 20 遺伝子をマウス組織からクローニングし、培養細胞における強制発現系を構築した。さらにシトクロム P450 の 1 つを培養細胞に強制発現させることにより、酸化 ω 3 脂肪酸の産生が顕著に増加した。

酸化リン脂質由来の生理活性脂肪酸の代謝性疾患における病態生理学的意義の解明

PAF-AH2 はマスト細胞のみならず、肝臓にも高い発現がみられる。そこで酸化リン脂質由来の生理活性脂肪酸、およびその産生系の高脂肪食による肥満・糖尿病モデルにおける意義を明らかにする。当該年度は、PAF-AH2 欠損マウスにおける高脂肪食負荷による肥満モデルの作成に着手し、PAF-AH2 欠損マウスでは脂肪肝が憎悪することが明らかとなった。