

## 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：生理活性脂質アルケニル型リゾリン脂質の機能の解明
3. 研究開発代表者：山本圭（国立大学法人徳島大学生物資源産業学部（仮称）設置準備室）
4. 研究開発の成果

本研究開発では、表皮肥厚性疾患の増悪に関わる新規生理活性脂質として発見されたアルケニル型リゾリン脂質(P-LPE)の代謝や動態に関わる作用機序を解明し、これを基軸とした創薬および予防治療の実用化に向けての理論基盤構築となることを目指している。そこで本研究開発を遂行する初年度として平成 27 年度は、1) P-LPE の機能および代謝に着目した解析を進め P-LPE の生理活性機能評価をおこなう、2) P-LPE の作用点の探索をおこなう、3) 創薬としての展開を目指して P-LPE の機能を制御するモノクローナル抗体の作成をおこなう、ことを目標とした。下記に平成 27 年度の研究開発の成果と今後の方針について記す。

#### 1) P-LPE の生理活性機能評価

組換え酵素を用いた実験より P-LPE は複数の分泌性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub>(sPLA<sub>2</sub>) の作用によってプラズマローゼンから産生されたことから sPLA<sub>2</sub> は P-LPE 産生酵素として機能することが示唆された。アラキドン酸遊離能の高い X 型 sPLA<sub>2</sub> 過剰発現マウスの脂質メタボローム解析をおこなうと、P-LPE 産生量が野生型よりも過剰発現マウスで高かったことから X 型 sPLA<sub>2</sub> は P-LPE を産生する作用を持つことが示唆された。X 型 sPLA<sub>2</sub> は大腸での発現が高い。X 型 sPLA<sub>2</sub> 遺伝子欠損マウスに潰瘍性大腸炎モデルを惹起させたところ、X 型 sPLA<sub>2</sub> は ω 3 系列の不飽和脂肪酸の産生を介して大腸炎を誘発することが明らかになった。このことは X 型 sPLA<sub>2</sub> は P-LPE を産生する機能はあるものの、潰瘍性大腸炎には P-LPE は関与しないことを示唆している。一方、P-LPE はオートタキシン（リゾホスホリパーゼ D）によりアルケニル型リゾホスファチジン酸と予想される代謝物に変換されることが組換え酵素を用いた実験より示された。研究計画では複数年に渡って各種病態を惹起させたモデルを用いて P-LPE の代謝も考慮した網羅的な脂質メタボローム解析を展開しており、平成 28 年度ではアルケニル型リゾホスファチジン酸も含めて P-LPE の機能評価を精査する。

#### 2) P-LPE の作用点の探索

ケラチノサイト初代培養系において G 蛋白質阻害剤によるシグナル伝達経路の検討をおこなったところ、候補となるシグナル伝達経路のパスウェイが示された。平成 28 年度ではこれらの情報を基に受容体の絞り込みを進める。

#### 3) P-LPE の機能を制御するモノクローナル抗体の作成

創薬としての展開を目指して P-LPE の機能を制御するモノクローナル抗体の作成に取り掛かった。平成 28 年度ではスクリーニングをおこないモノクローナル抗体の機能解析をおこなっていく。