

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ「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」研究開発領域

(英語) Advanced Research & Development Programs for Medical Innovation, Solo-type, “Studies on Specific Activities and Functions of Lipid Molecules to Develop Innovative Medical Technologies”

研究開発課題名： (日本語) 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

(英語) Development of Basic Technologies for Medical Application Based on Oxidized Phospholipid-derived Bioactive Fatty Acids

研究開発担当者 (日本語) 大学院薬学系研究科 講師 河野 望

所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Lecturer, Nozomu Kono

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

（和文）

これまでにマスト細胞は ω 3脂肪酸由来の酸化脂肪酸を産生しており、酸化リン脂質分解酵素 PAF-AH2 の欠損によりその産生が著しく低下することを見出しており、酸化リン脂質からの酸化 ω 3脂肪酸の産生が示唆されていた。我々は今回、マスト細胞や肝臓に酸化 ω 3脂肪酸が結合したリン脂質が存在すること、PAF-AH2 は酸化 ω 3脂肪酸が結合したリン脂質を加水分解できることを明らかにした。これらのことから、酸化 ω 3脂肪酸は酸化リン脂質が PAF-AH2 により分解されることで産生されることが強く示唆された。

PAF-AH2 が欠損したマスト細胞では抗原刺激による活性化能が減弱しているが、酸化 ω 3脂肪酸を添加すると活性化能の減弱は回復する。興味深いことに PPAR γ のアンタゴニストによっても活性化能の減弱の回復がみられ、酸化 ω 3脂肪酸の作用に PPAR γ が関係していることが示唆された。我々は今回、PPAR γ のアンタゴニストと酸化 ω 3脂肪酸で共通して制御される遺伝子を DNA マイクロアレイにより同定した。しかしながら、PPAR γ のレポーターアッセイにおいては、酸化 ω 3脂肪酸には PPAR γ のアンタゴニスト活性はほとんどみられなかった。これらのことから酸化 ω 3脂肪酸は PPAR γ には直接作用しないものの、PPAR γ 経路を制御することが示唆された。

（英文）

We previously found that mast cells constitutively produce omega3- derived oxidized fatty acids and depletion of PAF-AH2, an oxidized phospholipid-hydrolyzing enzyme markedly decreases the production of omega3- derived oxidized fatty acids, suggesting that the omega3- derived oxidized fatty acids are produced from oxidized phospholipids. Here we show that oxidized omega3 fatty acid-containing phospholipids are present in murine mast cells and liver. In vitro, PAF-AH efficiently hydrolyzed these oxidized phospholipids. These results strongly suggest that oxidized omega3-fatty acids are produced from oxidized phospholipids by PAF-AH2.

PAF-AH2-deficient mast cells are impaired in antigen-stimulated activation, which is fully rescued by oxidized omega3 fatty acid supplementation. Intriguingly, PPARg antagonist GW9662 also rescues the PAF-AH2-deficient mast cell phenotype, suggesting that PPARg is involved in the action of oxidized omega3 fatty acids. Here we show that a set of genes are commonly regulated by oxidized omega3-fatty acids and GW9662. The action of oxidized omega3 fatty acids is not due to direct action on PPARg since oxidized omega3 fatty acids did not antagonistic activity against PPARg in a reporter assay. These results suggest that PAF-AH2 oxidized omega3 fatty acids indirectly regulate PPARg activity.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 4 件）

1. Bone LN, Dayam RM, Lee M, Kono N, Fairn GD, Arai H, Botelho RJ, Antonescu CN. The acyltransferase LYCAT controls specific phosphoinositides and related membrane traffic. *Mol Biol Cell*. 2017, 28, 161-172.
2. Ishii T, Funato Y, Hashizume O, Yamazaki D, Hirata Y, Nishiwaki K, Kono N, Arai H, Miki H. Mg²⁺ Extrusion from Intestinal Epithelia by CNNM Proteins Is Essential for Gonadogenesis via AMPK-TORC1 Signaling in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet*. 2016, 12, e1006276.
3. Henmi Y, Oe N, Kono N, Taguchi T, Takei K, Tanabe K. Phosphatidic acid induces EHD3-containing membrane tubulation and is required for receptor recycling. *Exp Cell Res*. 2016, 342, 1-10.
4. Akagi S*, Kono N*†, Ariyama H*, Shindou H, Shimizu T, Arai H†. Lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 protects against cytotoxicity induced by polyunsaturated fatty acids. *FASEB J*. 2016, 30, 2027-39. *co-first author; †co-corresponding author.
5. 河野望, わかってきた生体膜中の脂肪酸の重要性-生体膜リン脂質多様性の形成機構とその生理的意義. *生物の科学 遺伝*. 2017, 71, 143-149.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. The role of oxidized phospholipid-derived lipid mediators in IgE-mediated mast cell activation, ポスター, Yuta Shimanaka, Nozomu Kono, Yoshitaka Taketomi, Makoto Arita, Makoto Murakami, Hiroyuki Arai, LIPID MAPS Annual Meeting 2016, 2016/5/17-18, 国外.
2. The role of oxidized phospholipid-derived lipid mediators in IgE-mediated mast cell activation, ポスター, Yuta Shimanaka, Nozomu Kono, Yoshitaka Taketomi, Makoto Arita, Makoto Murakami, Hiroyuki Arai, 7th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators, 2016/5/19-20, 国外.
3. 酸化リン脂質選択的ホスホリパーゼを介したマスト細胞活性化制御機構の解明, 口頭, 嶋中 雄太, 河野 望, 武富 芳隆, 有田 誠, 村上 誠, 新井 洋由, 第 89 回日本生化学会, 2016/9/25-27, 国内.
4. 酸化リン脂質選択的ホスホリパーゼを介したマスト細胞活性化制御機構の解明, ポスター, 嶋中 雄太, 河野 望, 武富 芳隆, 有田 誠, 村上 誠, 新井 洋由, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/11/30-12/2, 国内.
5. 細胞内 II 型 PAF アセチルヒドロラーゼの高脂肪食負荷時の肝臓における機能解析, 口頭, 田中 悠貴, 嶋中 雄太, 河野 望, 新井 洋由, 次世代を担う若手バイオフィォーラム 2016, 2016/9/10-11, 国内.

6. 細胞内Ⅱ型 PAF アセチルヒドロラーゼの高脂肪食負荷時の肝臓における機能解析, 口頭, 田中 悠貴, 嶋中 雄太, 河野 望, 新井 洋由, 第 89 回日本生化学会, 2016/9/25-27, 国内.
7. 細胞内Ⅱ型 PAF アセチルヒドロラーゼの高脂肪食負荷時の肝臓における機能解析, ポスター, 田中 悠貴, 嶋中 雄太, 河野 望, 新井 洋由, 第 39 回日本分子生物学会, 2016/11/3-4, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当ありません。

(4) 特許出願
該当ありません。