



「脂質代謝のダイナミズム-炎症、肺サーファクタント脂質から膜形成まで」

（平成 15～18 年度 特別推進研究「脂質メディエーターと脂質メタボロームの総合的研究」）

所属・氏名：東京大学大学院医学系研究科・教授・清水 孝雄

1. 研究期間中の研究成果

・背景（事象の初歩的な説明）

脂質は効率的なエネルギー源であるだけでなく、生体膜の構成成分として、また、生理活性分子として働いている。生体膜がどの様に多様なリン脂質構成を作るのか、その膜から合成される脂質メディエーターはどのような機能を持つのか、不明な点が多い。脂質生化学、発生工学的などの手法を用いると共に、LC-MS による脂質分子の網羅的解析（メタボロミクス）を駆使して、脂質の動態と生理機能、病態への関わりを明らかにする。

・研究内容及び成果の概要

(1) リゾホスファチジルコリンアシル転位酵素(LPCAT)を二種類見出した。LPCAT1 は肺サーファクタント脂質の合成に関与し、LPCAT2 は膜リン脂質だけでなく、血小板活性化因子 (PAF) 合成に関わることを明らかにした。

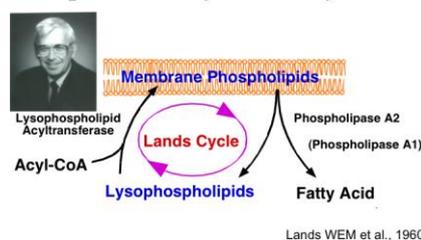
(2) 脂質メディエーターの生理病理機能の解明

脂質メディエーター産生に関わるホスホリパーゼ A2 欠損マウス、PAF 受容体欠損マウスの解析より、脂質メディエーターが炎症、多発性硬化症などの病態生理機能（生殖、神経機能）に関わることを明らかにした。

(3) リピドミクス技術の開発と応用

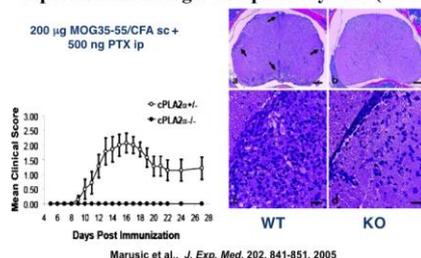
多数の脂質メディエーターや膜リン脂質を同時に高感度で測定する方法を確立した。本方法を用いて、カイニン酸刺激に対応して、産生される脳プロスタノイドの一斉定量を行った。

Diversity and asymmetry are produced by Lands' cycle



Lands WEM et al., 1960

cPLA₂α-null (C57/Bl6) mice are resistant to experimental allergic encephalomyelitis (EAE)



Marusic et al., J. Exp. Med. 202, 841-851, 2005
Kihara et al., J. Exp. Med. 202, 853-863, 2005

2. 研究期間終了後の効果・効用

・研究期間終了後の取組及び現状

(1) アシル転位酵素ファミリーの同定

LPCAT1, 2 に続いて MBOAT ファミリーに他のアシル転位酵素が存在し、それぞれが異なるが重なり合う基質特異性を持つことを示した。おのおのの分子の siRNA や KO マウスを用いて生物学的意義を解析している。

(2) オーファン受容体のリガンド同定に成功し、それぞれの分子の生体機能の解析を続けている。

(3) リピドミクス技術を展開し、膜脂質や脂質メディエーターの動態解析とその変動が与える生理的意義、病態での役割を明らかにしている。

・波及効果

脂質データベースの構築、酵素阻害剤、受容体拮抗薬の開発、さらに脂質解析技術の発展に貢献している。