

【基盤研究(S)】 生物系 (生物学)



研究課題名 生体膜脂肪酸鎖の細胞生物学的機能

東京大学・大学院薬学系研究科・教授 あらい ひろゆき
新井 洋由

研究分野：脂質生物学

キーワード：生体膜、脂肪酸、リン脂質、アシルトランスフェラーゼ

【研究の背景・目的】

生体膜を構成するリン脂質には、飽和脂肪酸から高度不飽和脂肪酸まで様々な脂肪酸鎖が結合し、生体膜の疎水的環境を形成しているが、その細胞生物学的意義はほとんど解明されていない。申請者は最近、線虫遺伝学の導入により、生体膜リン脂質の脂肪酸鎖を規定する酵素群の同定に成功した。

本研究では、これらの成果をもとに、

1. 膜リン脂質中の特定の脂肪酸鎖環境を必要とする細胞現象の解明、
2. 膜リン脂質中の特定の脂肪酸鎖環境を必要とする膜蛋白質の同定と感受性ドメインの解明、
3. 膜リン脂質脂肪酸鎖の恒常性維持の分子機構の解明、
4. 膜リン脂質脂肪酸鎖の恒常性破綻による病態とその分子機構の解明、を目的とする。

【研究の方法】

申請者は、これまで約10年にわたり線虫を用いて生体膜リン脂質の代謝に関わる研究を続けており、脂肪酸鎖に限らずリン脂質の代謝に関わる分子のほとんど全てについて、線虫欠損変異体を樹立している。さらにいくつかの新規分子についてはノックアウトマウスも作製済みである。また、申請者は脂肪酸鎖研究に不可欠である脂質の分析に特化した質量分析計による測定系を独自に立ち上げている。本研究では、膜リン脂質の脂肪酸鎖について、生化学、分子生物学のみでは解決できなかった問題に対して、遺伝学、最新の機器分析等を縦横無尽に駆使しながら、これまで解明されてこなかった生体膜の疎水性環境の生物学的意義をはじめて包括的に明らかにしていく。

線虫(変異体ライブラリー) ノックアウトマウス 培養細胞(sRNAライブラリー)



【図1】研究戦略の概要

【期待される成果と意義】

生体膜リン脂質は脂肪酸鎖の異なる数百の分子種で構成されており、それを形成するための酵素が同定されることは、Membrane biologyの本質的部分が明らかになることであり、その学問的意義は非常に大きい。さらに、リン脂質の脂肪酸リモデリング反応に関与する分子が同定されると、次に遺伝子操作による膜リン脂質環境の人工的操作が可能となる。この手法を駆使することで、生体膜蛋白質と膜リン脂質脂肪酸鎖環境のクロストークという網羅的かつ総合的な概念を確立できる。

近年、いわゆる「飽和脂肪酸毒性」が糖尿病、動脈硬化症等の生活習慣病の大きな原因として取り上げられている。申請者は、飽和脂肪酸が膜リン脂質脂肪酸鎖の飽和/不飽和バランスの破綻を引き起こし、これが病態発症に繋がるシグナルを発している事を発表している。リン脂質脂肪酸鎖の恒常性維持の分子機構を解明することにより、新たな創薬標的を発掘できる可能性も大いにある。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Imae R., Inoue T., Kimura M., Kanamori T., H. Tomioka N., Kage-Nakadai E., Mitani S. and Arai H. "Intracellular PLA1 and Acyltransferase, Which Are Involved in *Caenorhabditis elegans* Stem Cell Divisions, Determine the *sr-1* fatty acyl Chain of Phosphatidylinositol." *Mol. Biol. Cell*, 21, 3114-3124 (2010)
- Ariyama H., Kono N., Matsuda S., Inoue T. and Arai H. "Decrease in membrane phospholipid unsaturation induces unfolded protein response." *J. Biol. Chem.*, 221, 87-95 (2010)
- Lee H. C., Inoue T., Imae R., Kono N., Shirae S., Matsuda S., Gengyo-Ando K., Mitani S. and Arai H. "*C. elegans mboa-7*, a member of the MBOAT family, is required for selective incorporation of polyunsaturated fatty acids into phosphatidylinositol." *Mol. Biol. Cell*, 19, 1174-1184 (2008)

【研究期間と研究経費】

平成23年度－27年度
165,000千円

【ホームページ等】

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~eisei/jp/Home.html>