

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学 I)



研究課題名 生体膜リン脂質多様性の生物学

東京大学・大学院医学系研究科・教授 **しみず 清水** **たかお 孝雄**

研究分野: 医学

キーワード: リピドミクス、メタボロミクス、リン脂質代謝

【研究の背景・目的】

生体膜の主成分は、両親媒性〔水にも油にも溶ける性質〕のリン脂質である。これが脂質膜二重層を作り、外界から独立した環境-細胞を作り、生命誕生の基盤となった。

ところで、グリセロリン脂質は一位に飽和脂肪酸、二位に多価不飽和脂肪酸 (アラキドン酸など) が結合するという特徴的な非対称性構造を有している。さらに、それぞれに異なる脂肪酸から構成されグリセロリン脂質の種類は一千種にも及ぶと考えられている (多様性)。この様な非対称性と多様性はリン脂質が単なるバリアではなく、それ以上の様々な生物作用を持つことを示唆している。膜の多様性を作る機構は半世紀以上も前に提唱されていたが (Lands 回路)、その酵素実体や生物学的意義は不明だった。

代表者らや、別のグループの近年の研究で膜リン脂質多様性を作る一連の酵素群 (ホスホリパーゼ A2、アシル転位酵素ファミリー) が次々に同定された。

本研究では、発生工学や脂質解析技術 (液体クロマトグラフィー・質量分析型による網羅的脂質解析 = リピドミクス) の組み合わせにより、生体膜リン脂質の動態、及び多様性の生物学的意義を明らかにしようとするものである。

【研究の方法】

ホスホリパーゼ A2、及びアシル転位酵素を特定の細胞に過剰発現させる、あるいは逆に siRNA など

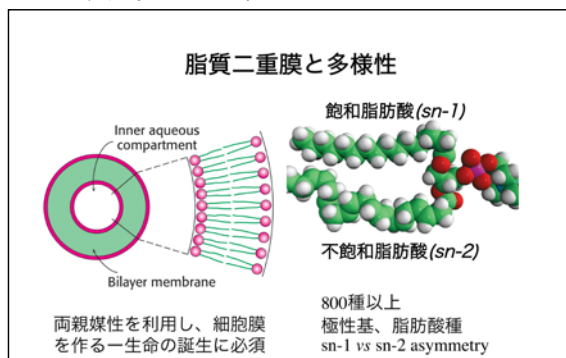


図 1

酵素を消失させた細胞を作り、この細胞の膜脂質組成の変化を解析すると共に、細胞特有の機能の変化を明らかにする。また、各種酵素遺伝子の in vitro の触媒的性質を明らかにすると同時に、酵素遺伝子欠損マウスを作製し、脂質の変化と共に、動物の行動や形態などの変化を解析する

脂質メディエーターや膜リン脂質の網羅的解析や定量に関しては、従来の蓄積したリピドミクス技術を一層発展させ、より感度良く、また、他種類の化合物を迅速に解析出来る技術を開発する。

【期待される成果と意義】

長年の謎であった、生体リン脂質膜の非対称性と多様性の形成機構、及び、その生物学的意義を明らかに出来る可能性が高い。また、膜リン脂質の組成に変化を与えることで細胞の増殖、遊走、脱顆粒などの様々な生物機能を修飾することが可能で、抗ガン剤、抗アレルギー剤などのスクリーニング系の開発から創薬に繋がる可能性もある。さらに、脂質の抽出、保存から高感度解析までのノウハウを蓄積し、機器開発などに結びつく可能性がある。これらの研究を通して、脂質生化学やリピドミクス研究者を育成することも重要な意義があると考えている。

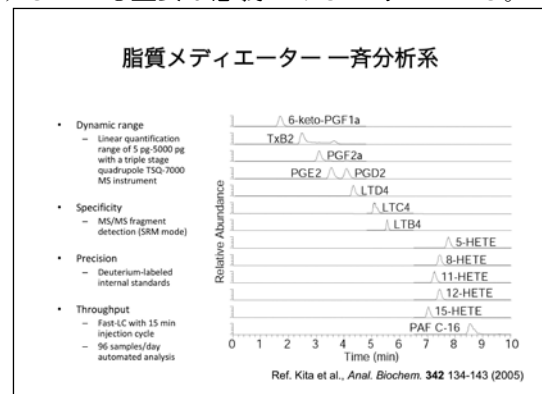


図 2

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Shimizu, T. (2009) Lipid mediators in health and disease. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 49, 123-150.
- Jonson, F, Marcardi, DA, Kita, Y. et al. Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis. *J. Clin. Invest.* 121, 1484-1496

【研究期間と研究経費】

平成 24 年度 - 28 年度

167,800 千円

【ホームページ等】

http://biochem2.umin.jp/index_j.html
tshimizu@m.u-tokyo.ac.jp