

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料 〔令和4（2022）年度 中間評価用〕

令和4年3月31日現在

研究期間	：2020年度～2024年度
課題番号	：20H05691
研究課題名	：脂質代謝酵素 PLA ₂ ファミリーを基軸とした脂質による生命応答制御の統一的理解
研究代表者氏名（ローマ字）	：村上 誠（MURAKAMI Makoto）
所属研究機関・部局・職	：東京大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号	：60276607

研究の概要：

本研究は、脂質代謝の鍵酵素であるホスホリパーゼ A₂（PLA₂）分子群を基軸に生命応答における脂質の新機能を解明することを目的としている。PLA₂分子群の遺伝子改変マウスに脂質網羅分析（リピドミクス）を総合展開し、疾患固有の新しい脂質代謝経路を同定するとともに、ヒト検体を用いた外挿研究を加速化し、将来の臨床導出を視野に新たな創薬シーズの創出を目指す研究である。

研究分野：分子生物学、機能生物化学、細胞生物学、動物生理化学、疾患生命科学、生化学

キーワード：脂質生物学、リン脂質、生理活性脂質、リピドミクス、遺伝子改変マウス

1. 研究開始当初の背景

脂質はエネルギー源・細胞膜成分・シグナル物質・体表バリア（脂質の四大機能）として必須の生体成分であり、その質的・量的変化は様々な疾患と関連する。様々な生理下における脂質の役割を理解するためには、時空間的な脂質代謝フローを捉える事が重要である。この課題にアプローチするために、研究代表者は脂質代謝の鍵酵素である PLA₂ 分子群を中心に研究を展開してきた。狭義の PLA₂ はリン脂質の2位から脂肪酸とリゾリン脂質を遊離する酵素を指すが、広義の PLA₂（PLA₂分子群）の中には定義上の PLA₂ 反応とは異なる脂質代謝反応を触媒する酵素もあり、その多くは未だに機能不明である。研究代表者はこれまでに、PLA₂分子群の遺伝子改変マウスの総合解析にリピドミクスを展開するとともに、酵素レベルでの機能と照合することで、各 PLA₂ がその個性に基づき脂質の四大機能を巧みに調節し、多様な疾患に関わることを報告してきた。このことから、PLA₂分子群の機能の全体像を解明することは、脂質の関わる生命応答の総合理解、更には各 PLA₂ や脂質を標的とした新規創薬展開に繋がる事が期待される。しかしながら、上述の成果は一部の PLA₂ のごく限られた局面における機能しか見ておらず、研究代表者のライフワークともいえる PLA₂ 分子群の生体内機能の総合的体系化は未だ途上の段階にある。

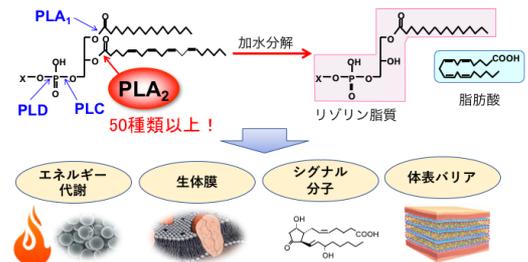


図1 ホスホリパーゼA₂（PLA₂）分子群

2. 研究の目的

本研究では、研究代表者がこれまでに培ってきた技能と知識を PLA₂ 分子群に一大展開し、全ての PLA₂ サブタイプの機能を明らかにすることを目的とする。研究代表者が世界に誇る PLA₂ 分子群の遺伝子改変マウス群にリピドミクスを総合展開し、各酵素の関わる疾患における責任脂質を同定するとともに、ヒト疾患との相関性を精査する（マウスからヒトへ：bench to clinic）。一方で、ヒト疾患と相関する PLA₂ 分子群を臨床検体から抽出して動物モデルに演繹し、当該 PLA₂-脂質経路の機能を検証する（ヒトからマウスへ：clinic to bench）。ここから得られた情報を分子・細胞レベルでの各酵素の機能や調節機構と照合することで、PLA₂ 分子群を起点とした疾患固有の脂質代謝マップの総合的体系化を目指す。



図2 本研究の全体構想

3. 研究の方法

本研究では、これまでの予備知見を背景に、①皮膚疾患、②免疫疾患、③代謝・循環器疾患に焦点を絞り、各疾患に関わる新規 PLA₂ 脂質経路の同定を目指すとともに、④既存概念とは異なる PLA₂ の新しい動作原理の解明に取り組む。従来からの PLA₂ 分子群の遺伝子改変マウスとリピドミクスを軸とした基本戦略を踏襲しつつ、ヒト疾患との相関性から疾患との関連が想定される新たな PLA₂ 脂質経路を抽出し、その全貌を解明する。更に将来の臨床応用を視野に、動物モデルを用いて特定の PLA₂ 脂質経路を標的とした疾患の診断治療法を模索する。

4. これまでの成果

1. 皮膚疾患と関連する PLA₂ 脂質経路

皮膚疾患と関連する PLA₂ として、PLA2G2F は特殊なリゾリン脂質を動員して乾癬やアトピー性皮膚炎に関わること、PLA2G3 はアラキドン酸代謝物 (PGE₂, PGF_{2α}) を動員して皮膚バリアを統制しアトピー性皮膚炎を抑制すること、PLA2G4E は抗炎症性脂質 NAE を動員して乾癬を抑えることを明らかにした。また、PLA2G4D の欠損は乾癬の増悪、PLA2G4F の欠損は表皮の修復遅延、ABHD12B の欠損は強皮症の増悪を導くことを見出し、各酵素の責任脂質を探索中である。

2. 免疫疾患と関連する PLA₂ 脂質経路

PLA2G3 によるマスト細胞の成熟制御について、マスト細胞特異的 PLA2G3 欠損マウスを用いて証明するとともに、PLA2G3 の責任脂質として PGD₂ に加えて新たに LPA を発見し、その作用機序を解析中である。Th17 細胞に誘導される PLA₂ として PLA2G12A を同定し、T 細胞特異的 PLA2G12A 欠損により Th17 免疫疾患が抑えられること、PLA2G12A により動員される責任脂質が LPA であることを明らかにしつつある。

3. 代謝・循環器疾患と関連する PLA₂ 脂質経路

脂肪細胞ベージュ化に関わる sPLA₂ として M2 マクロファージの PLA2G2D と脂肪細胞の PLA2G2E を同定し、両酵素の役割分担を解析中である。動脈硬化で誘導される sPLA₂ として PLA2G3 を同定し、全身性ならびに内皮細胞・マクロファージ特異的な PLA2G3 の欠損により動脈硬化が抑えられること、PLA2G3 の作用機序として LDL の修飾変性に関わることを明らかとした。

4. PLA₂ の新しい動作原理

小腸の PLA2G2A が腸内細菌叢を制御することで遠隔組織に二次的変容を導くこと、B リンパ腫においてマクロファージから分泌される PLA2G10 が腫瘍細胞の細胞外小胞を分解修飾して腫瘍形成を促進することを見出し、それぞれ論文発表した。生体膜リン脂質の完全分解 (カタボリズム) に関わる酵素として PNPLA6, 7 を同定し、両酵素のシングル及びダブル全身性・組織特異的欠損マウスが示す肝臓、筋肉、網膜、神経系等の表現型を比較解析中である。

5. 今後の計画

1. 皮膚疾患と関連する PLA₂ 脂質経路

PLA2G2F により産生される新規リゾリン脂質による皮膚創傷治癒、PLA2G3-PGE₂/PGF_{2α} 経路の遮断によるアレルギーマーチの全体像を解明する。作用機序が未解明である PLA2G4D, PLA2G4F, ABHD12B の責任脂質を同定し、それぞれの皮膚における役割を解明する。

2. 免疫疾患と関連する PLA₂ 脂質経路

PLA2G3-LPA-PGD₂ 経路によるマスト細胞の成熟、PLA2G12A-LPA 経路による Th17 細胞の誘導の全体像を解明する。更に、好酸球と好塩基球に発現している PLA2G3 の機能とその作用機序を解明する。

3. 代謝・循環器疾患と関連する PLA₂ 脂質経路

脂肪細胞ベージュ化における PLA2G2E、動脈硬化における PLA2G3 の責任脂質と作用機序を解明する。線維症に関わる PLA₂ とその責任脂質を同定し、脂質による線維症制御の分子基盤を構築する。

4. PLA₂ の新しい動作原理

sPLA₂ による腸内細菌叢の制御、細胞外小胞の修飾について、現象の普遍化を図る。PNPLA ファミリーによるリン脂質カタボリズムの制御機構とその生理的意義を明らかにする。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

1. Secreted phospholipase A₂ modifies extracellular vesicles and accelerates B-cell lymphoma.

Kudo K, (他 12 名), Yamamoto K, *Murakami M, *Kotani A. *Cell Metab.* 34, 1-19, 2022. 査読有

2. Group IIA secreted phospholipase A₂ controls skin carcinogenesis and psoriasis by shaping the gut microbiota.

Miki Y, (他 13 名), Yamamoto K, *Murakami M. *JCI Insight.* 7, e152611. 2022. 査読有

3. Mast cell-specific deletion of group III secreted phospholipase A₂ impairs mast cell maturation and functions.

Taketomi Y, (他 6 名), *Murakami M. *Cells.* 10, 1691, 2021. 査読有

4. Coronavirus-specific antibody production in middle-aged mice requires phospholipase A2G2D.

Zheng J, (他 3 名), Murakami M, *Perlman S. *J Clin Invest.* 131, e147201, 2021. 査読有

5. Positive and negative roles of lipids in mast cells and allergic responses.

*Kitaura J, Murakami M. *Curr Opin Immunol.* 72, 186-195, 2021. (review) 査読有

6. Prostaglandin E₂-EP4 axis promotes lipolysis and fibrosis in adipose tissue leading to ectopic fat deposition and insulin resistance. Inazumi T, (他 13 名), Murakami M, *Sugimoto Y. *Cell Rep.* 33, 108265, 2020. 査読有

7. ホームページ等

https://lmmhs.m.u-tokyo.ac.jp/home_j.html