

【基盤研究(S)】

大区分H



研究課題名 脂質代謝酵素 PLA2 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

東京大学・大学院医学系研究科・教授

むらかみ まこと

村上 誠

研究課題番号： 20H05691 研究者番号：60276607

キーワード： 脂質、酵素、生体分子、細胞、遺伝子

【研究の背景・目的】

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。研究代表者はこれまでに、脂質代謝の鍵酵素である PLA₂ 分子群を起点とした脂質代謝の研究を推進し、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(図1)。PLA₂ 分子群の機能の全貌解明は、脂質の関わる生命応答の総理解、更には新規創薬展開に繋がることが期待される。しかしながら、これまでの研究成果は一部の PLA₂ のごく限られた局面における機能しか見ておらず、PLA₂ 分子群の生体内機能の総理解は未だ途上の段階にある。

本研究では、PLA₂ 分子群の遺伝子改変マウスとメタボローム解析を軸とした従来の研究路線を更に発展させるとともに、将来の臨床導出を視野にヒト検体を用いた外挿研究を加速し、生命応答における PLA₂ 脂質経路の役割を総合的に体系化することを目指す。

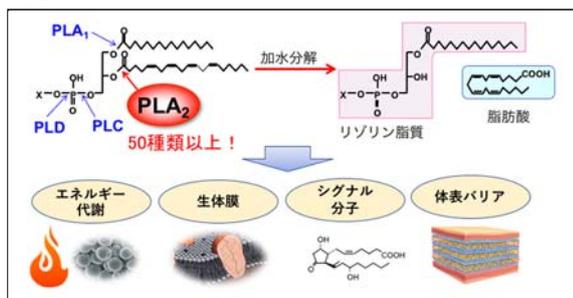


図1 脂質の四大機能と PLA₂ 分子群

【研究の方法】

本研究では、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ポドミクスを展開し、各 PLA₂ 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 (bench to clinic)。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 (clinic to bench)。更に分子・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。本研究では特に、①皮膚疾患、②アレルギー疾患、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 の新しい動作原理について解析する。

【期待される成果と意義】

本研究の最大の特色は、解析手段として PLA₂ 分子群の遺伝子改変マウスのラインナップを揃えている点にある。PLA₂ 分子群の遺伝子改変マウスは生体内に隠された未知の脂質ネットワークを同定するための宝の山といえる。これまでの研究路線を更に発展させて脂質の新機能を解明することは、PLA₂ に基づく脂質研究の国際的拠点としての研究代表者の責務である。本研究の学術的独自性は、PLA₂ 分子群の機能解明を通じて脂質による生命応答制御の統一的理解を目指す点にあり、多系統の PLA₂ 欠損マウスを総合的に比較するアプローチは世界に例を見ず、その独創性、新規性、優位性は明らかである。本研究は、様々な疾患に関して脂質の視点から新たな学術的理解を与えるとともに、新しい知的財産の取得や疾患の治療予防法の開発に資するものである。更に、安全な食及び健康長寿社会の実現への貢献、広範な生命科学研究への波及効果が期待される。

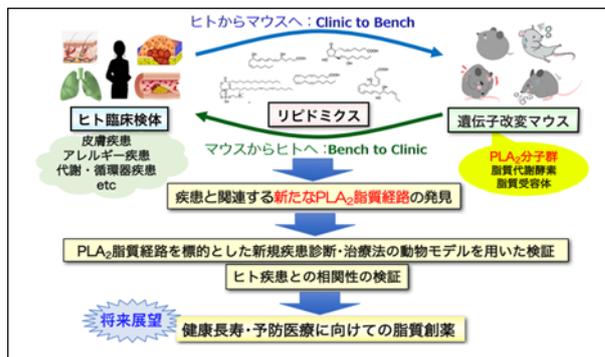


図2 本研究の全体構想

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Taketomi Y, Ueno N, Kojima T, Sato H, Murase R, et al. Mast cell maturation is driven via a group III phospholipase A₂-prostaglandin D₂-DP1 receptor paracrine axis. *Nat. Immunol.* 14, 554-563, 2013
- Sato H, Taketomi Y, Ushida A, Isogai Y, Kojima T, et al. The adipocyte-inducible secreted phospholipases PLA2G5 and PLA2G2E play distinct roles in obesity. *Cell Metab.* 20, 119-132, 2014

【研究期間と研究経費】

令和2年度-6年度 151,300千円

【ホームページ等】

<http://lmmhs.m.u-tokyo.ac.jp/>