

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 生体膜リン脂質多様性の構築機構の解明と高度不飽和脂肪酸要求性蛋白質の同定

2. 研究代表者： 新井 洋由（東京大学大学院薬学系研究科 教授）

### 3. 研究概要

本研究においては、主に線虫を材料として用い、遺伝学、生化学、およびマススペクトロメーターを駆使しながら、1)リン脂質分子種多様性形成に関わる分子群の同定、2)高度不飽和脂肪酸を含むリン脂質を要求する分子群の網羅的同定、3)高度不飽和脂肪酸を含む新規生理活性脂質の同定の3点に焦点をしばり、生体膜機能の本質的問題を解決する。

### 4. 中間評価結果

#### 4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

##### (1) 研究の進捗状況

##### ・当初の計画から見た進捗

生体膜を構成するリン脂質分子の多様性の構築とその生理的意義の解明を目標に、脂質メタボローム、遺伝子改変線虫、網羅的 RNAi スクリーニング等を活用し、線虫系とマウス系を見事に組み合わせた実験系を使って解析を進め、リン脂質多様性形成に関わる分子群及び、高度不飽和脂肪酸要求性候補分子を多数同定し、高度不飽和脂肪酸の産生酵素の研究では、脂肪酸リモデリングに関係する LPIAT1(mboa-7)や LPLAT 等の特異的なリン脂質にアシル基を導入するアシル転移酵素を見出して生理的機能を解明するなど、計画通り順調に進んでいる。

一方で、高度不飽和脂肪酸をもつ新規生理活性物質の同定の研究は、創薬など実用的な成果に繋がると期待されているが、当初の思惑通りに進捗していないものもある。

##### ・新たな発展、方針変更等

リゾフォスファチジン酸がミトコンドリアの形成に関係すること、ホスホリパーゼ(ipla-1)、脂肪酸転移酵素(acl-10)が sn-1位の脂肪酸のリモデリングに関係することなどから、生体膜多様性形成に関する当初計画以上の進捗があり、タンパク質の輸送や細胞の高次機能に関する重要な新知見に繋がる予想外の多くの展開が生じている。また、高飽和度脂肪酸の生合成の下流のシグナル伝達系で MAPK カスケードの関与が明らかになったが、リン脂質組成の変化が下流シグナルに与える影響解析は今後の重要な課題で、この面でも更なる発展を期待したい。

##### ・成果の科学的インパクト等

主として線虫を研究材料として、膜リン脂質脂肪酸合成に関わる遺伝子の単離→変異体の単離→リン脂質分子種の変動解析(メタボローム解析)→フェノタイプ解析という流れを確立し、国内外の生体膜リン脂質研究をリードする研究に進展しつつある。リン脂質の脂肪酸組成をリモデリングするアシルトランスフェラーゼの発見とその機能解析を通じて、個々のリン脂質の脂肪酸組成が決定される機序を始めて明らかにするなど、多くの興味ある新たな知見を明らかにした非常にインパクトの高い世界トップレベルの脂質研究である。研究業績も(発表論文、学会発表とも)豊富で、専門誌への着実な公表が行われている。これ等の研究成果は Nature Cell Biology や Current Opinion 等のレビューでも取り上げられ、科学的なインパクトの高い成果を上げることが客観的にも示されている。内外の関連学会への招待を多数受け、積極的に研究成果の公表を進めると同時に、2009年5月 JST-CREST の支援を受けて、第4回脂質メディエーターに関する国際会議を主催し、生体膜・脂質メディエーターのトップランナーとしての地位を確立しつつある。

## (2) 研究体制について

新井代表者の線虫、マウスでの研究成果は順調に進んでいるが、その基盤は線虫の Genetics 解析において世界的な研究を展開している東京女子医大三谷昌平グループ・中台グループとの見事な連携体制による所が大きい。連携をさらに強化し、線虫やマウスでの遺伝子破壊株の表現系、機能解析を進め、新規遺伝子、新規分子の発見、形態解析、生理機能解析のスクリーニング効率の向上につながれば申し分ない。

## (3) 研究費の執行状況

リン脂質を検出する高感度 GC-MS やラジオディテクターなどの購入機器は極めて有効に活用され、本装置の導入は研究プロジェクトの推進上、適切だったと判断できる。

### 4-2. 今後の研究に向けて

脂質メタボロームを利用して、遺伝子の機能解析とリン脂質の生物学意義の双方が解析されようとしており、メタボローム解析の重要な利用法を提示している。現時点で、研究計画通りまたはそれ以上に順調に進行し、多価不飽和脂肪酸を要求する生理機能に關与するタンパク質が多数同定されたので、その機能を詳細に研究することによって、多価不飽和脂肪酸の作用機構について新たな視点が開かれ、戦略目標に沿った大きな成果が期待できる。リン脂質の脂肪酸リモデリングに関わる酵素やメカニズムの大筋が明らかになったので、今後は非水系の解析に伴う困難はあるが、sn-1、sn-2 位の置換量、酵素量、基質量等の定量的な解析と生理機能とを結び付けて欲しい。

LPA がミトコンドリアの形態形成に關与すること、ipla-1 が sn-1 位の脂肪酸リモデリングに關与することなど予想外の成果が更に発展し研究が多岐に及ぶ事が予想される。残りの研究期間を考えながら効率的な研究戦略を立て焦点を絞った研究を心がけて欲しい。

### 4-3. 総合的評価

線虫およびマウスを用いた分子生物学、遺伝生化学的手法により、リン脂質の脂肪酸リモデリング分子の発見、機能と多様性構築機構に関して多くの独創的な成果が生まれつつあり、研究は順調に推移しており、非常に高く評価できる。

戦略的に十分に検討された研究であり、予想以上の成果が得られているが、論文発表でよりインパクトファクターの高い雑誌への発表や特許出願に繋がらないのは何故か。高度不飽和脂肪酸が欠乏すると、知能、視覚、皮膚、生殖機能などに障害が生じるが、その分子機構は不明な点が多い。その意味で本研究はこれらの機構を解明し、新たな創薬や治療法の開発が期待される。本研究はそれらの機構を多数解析し成果も得られているので、リン脂質代謝の新規な成果の発展が新しい科学の創出に繋がるよう期待している。