

疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療
基盤技術の創出

H25 年度
実績報告

平成 25 年度採択研究代表者

新井 洋由

東京大学大学院薬学系研究科
教授

生体膜リン脂質を基軸とした医療基盤技術開発

§ 1. 研究実施体制

(1)「新井」グループ

- ① 研究代表者:新井 洋由 (東京大学薬学系研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・ 生体膜リン脂質の脂肪酸鎖の恒常性維持機構の解明
 - ・ 膜リン脂質脂肪酸鎖の異常および飽和脂肪酸毒性による病態発症とその分子機構の解明
 - ・ 脂質代謝関連遺伝子 SNPs 解析による生活習慣病リスク因子の解明とリン脂質バイオマーカーの探索
 - ・ 高感度膜リン脂質分析系の確立

(2)「進藤」グループ

- ① 主たる共同研究者:進藤 英雄 (国立国際医療研究センター, 副プロジェクト長)
- ② 研究項目
 - ・ 膜リン脂質生合成酵素活性の包括的な解析
 - ・ 膜リン脂質生合成酵素欠損による膜リン脂質組成および脂質メディエーター産生変化の解析

(3)「山内」グループ

- ① 主たる共同研究者:山内 敏正 (東京大学大学院医学系研究科, 講師)
- ② 研究項目
 - ・ 膜リン脂質脂肪酸鎖を規定する酵素の遺伝子改変マウスの肥満・糖尿病に関連する

表現型解析

- ・ 膜リン脂質脂肪酸鎖を規定する酵素群の肥満・糖尿病における遺伝素因としての意義の解明
- ・ 肥満・糖尿病マウス及びヒト血液・尿を用いた脂肪毒性のリン脂質バイオマーカーの探索

(4)「佐々木」グループ

① 主たる共同研究者:佐々木 雄彦 (秋田大学大学院医学系研究科, 教授)

② 研究項目

- ・ 包括的イノシトールリン脂質解析技術の確立
- ・ イノシトールリン脂質代謝酵素欠損による病態解析
- ・ 臨床検体を用いたリン脂質プロファイリング

(5)「深見」グループ

① 主たる共同研究者:深見 希代子 (東京薬科大学生命科学部, 教授)

② 研究項目

- ・ がん細胞悪性化におけるリン脂質代謝の機能解明
- ・ 炎症性皮膚疾患におけるリン脂質代謝酵素の機能解明

(6)「羽渕」グループ

① 主たる共同研究者:羽渕 友則 (秋田大学大学院医学系研究科, 教授)

② 研究項目

- ・ 泌尿器がん臨床検体の収集、臨床病理学的解析、データバンク作製
- ・ 腎がんおよび腎実質正常組織内のイノシトールリン脂質の定量測定
- ・ 前立腺癌患者における血清、組織内の脂質解析
- ・ 膀胱癌患者における組織内、尿中の脂質解析

(7)「田川」グループ

① 主たる共同研究者:田川 博之 (秋田大学大学院医学系研究科, 講師)

② 研究項目

- ・ 悪性リンパ腫臨床検体と細胞株のリン脂質のプロファイリング
- ・ リン脂質定量的プロファイルによるクラスタリング
- ・ リン脂質プロファイルで層別化されたサブタイプと、miRNA・遺伝子発現プロファイル、網羅的ゲノムコピー数解析などのデータや臨床データとを組み合わせた新たな病型分類解析
- ・ 同定されたリンパ腫サブタイプに最も効果的な薬剤の同定

§ 2. 研究実施の概要

1. ドコサヘキサエン酸(DHA)を含むリン脂質を作る酵素の解明

DHAは青魚に豊富に存在する高度不飽和脂肪酸の一つです。脳や網膜にはDHAを含むリン脂質が多く存在し、DHAは脳や網膜の機能に重要であることが知られています。しかし、DHAを含むリン脂質を合成するタンパク質は分かっていませんでした。今回、LPAAT4というタンパク質がDHAを含むリン脂質の合成に関わることを明らかにしました。LPAAT4は脳に多く存在しており、脳におけるDHAを含むリン脂質の合成から、脳機能へ影響する分子だと考えられます。またDHAなどのいわゆる ω 3脂肪酸は炎症、がん、メタボリックシンドロームなどの疾患を防ぐ作用を持つことが知られています。LPAAT4は脳以外の組織にもある程度発現しており、本酵素の解析からDHAを持つリン脂質と疾患との関連が明らかになることが期待されます。

2. イノシトールリン脂質(PIPs)分析技術の開発と応用

PIPsは膜リン脂質の一つであるホスファチジルイノシトール(PI)のイノシトール環がリン酸化されることで生成し、そのリン酸化パターンの違いによりPIを含めて8種類のPIPsが生体内に存在します。PIPsは微量かつ多くの負電荷を持つため測定が難しいことで知られていますが、これまでに質量分析計を用いてPIとPI(3,4,5)P₃の絶対定量系を確立しています。今回、PI3P、PI4P、PI5P三種類の定量系を検討し、PI(3,4,5)P₃とは異なる分析法を開発しました。この分析法をもとにPI3P、PI4P、PI5Pの絶対定量系を確立できると考えています。また開発したPIPs分析技術等を用いて、泌尿器がんや悪性リンパ腫の臨床検体のリン脂質プロファイルの作成に着手しており、これに基づく新規診断技術の開発と創薬標的分子の同定を進めています。

3. PIPs代謝による新たな細胞機能調節機構の発見

PIPsの新しい生理機能として、PIPsの段階的代謝がマクロピノサイトーシスという細胞現象に重要であることを明らかにしました。マクロピノサイトーシスは、刺激依存的に細胞骨格の再構築と細胞膜の隆起を伴って、広い範囲の細胞外液および細胞膜を細胞内に一度に取り込む細胞現象です。近年、感染や免疫、がんなどにマクロピノサイトーシスに関わることが明らかにされ、その生物学的意義に注目が集まっていますが、マクロピノサイトーシスの分子機構の解明は遅れています。今回、PIPsの代謝酵素であるINPP4BおよびMTMR6というタンパク質がマクロピノサイトーシスに必須であることを明らかにし、細胞膜上でのPI(3,4,5)P₃→PI(3,4)P₂→PI3P→PIという段階的なPIPsの分解が、マクロピノサイトーシスを制御していることを提唱しました。現在、見出したマクロピノサイトーシスにおけるPIPsの機能においてPIPsの脂肪酸鎖の重要性の検証も進めています。

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

1 Miki Eto, Hideo Shindou, and Takao Shimizu, “A Novel Lysophosphatidic Acid Acyltransferase Enzyme (LPAAT4) with a Possible Role for Incorporating Docosaheptaenoic Acid into Brain Glycerophospholipids” *Biochem Biophys Res Commun.* 443, 718–24, 2014 (DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.12.043.)

2 Masashi Maekawa, Shinpei Terasaka, Yasuhiro Mochizuki, Katsuhisa Kawai, Yuka Ikeda, Nobukazu Araki, Edward Y. Skolnik, Tomohiko Taguchi, and Hiroyuki Arai. “Sequential breakdown of 3-phosphorylated phosphoinositides is essential for the completion of macropinocytosis.” *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111, E978–E987, 2014 (DOI: 10.1073/pnas.1311029111)

3 Mingguo Huang, Shintaro Narita, Takamitsu Inoue, Norihiko Tsuchiya, Shigeru Satoh, Hiroshi Nanjo, Takehiko Sasaki, and Tomonori Habuchi. “Diet-induced macrophage inhibitory cytokine 1 promotes prostate cancer Progression”, *Endocr Relat Cancer*, 21, 39–50, 2013 (DOI:10.1530/ERC-13-0227)