

「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」

平成25年度採択研究代表者

H26 年度
実績報告書

青木淳賢

東北大学大学院薬学研究科
教授

疾患関連リゾリン脂質の同定と医療応用

§ 1. 研究実施体制

(1)「青木」グループ

- ① 研究代表者: 青木 淳賢 (東北大学薬学研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・急性冠症候群とリゾホスファチジン酸 (LPA) に関する解析
 - ・妊娠高血圧症候群 (PIH) と血中 LPA に関する解析
 - ・矢富 G により収集された疾患サンプル中のリゾリン脂質の測定
 - ・リゾリン脂質高感度測定系の開発 (三枝 G と共同で)

(2)「矢富」グループ

- ① 主たる共同研究者: 矢富 裕 (東京大学医学部附属病院・検査部、教授)
- ② 研究項目
 - ・疾患サンプル(血漿、血清、髄液、腹水、組織など)の収集
 - ・リゾリン脂質関連蛋白の測定法の開発と臨床検体の測定
 - ・アポ蛋白 M の治療応用に向けての基礎実験

(3)「三枝」グループ

- ① 主たる共同研究者: 三枝 大輔 (東北大学大学院医学系研究科、助教)
- ② 研究項目
 - ・リゾリン脂質解析法の開発
 - ・マイクロダイセクションを利用した細胞レベルでのリゾリン脂質の検出法の開発
 - ・疾患サンプル中の微量リゾリン脂質の測定

§ 2. 研究実施の概要

青木グループ

新型質量分析計を導入と液体クロマトグラフィーの改良により、従来より数十倍の感度でリゾリン脂質分子種を解析することが可能となった。その結果、従来ほとんどとらえられなかったリゾホスファチジルセリン、リゾホスファチジン酸の全分子種が定量できるようになり、また、マイクロダイセクション技術により切り出した組織断片での解析への道が開けた。リゾホスファチジン酸産生酵素オートタキシンの血中濃度を上昇させるモノクローナル抗体がマウス心筋梗塞モデルにおいて心筋の壊死をよくせいすることが判明した。リゾホスファチジン酸受容体 LPA_3 は子宮内膜増殖に深く関与していることが明らかとなった。子宮内膜症の治療薬としての LPA_3 拮抗薬を探索しリード化合物を得た。

矢富グループ

疾患関連リゾリン質およびその関連蛋白を同定し、その臨床的意義を解明し、最終的には臨床検査医学または治療医学へ応用することを目的として、各種疾患の臨床検体を測定している。平成 26 年は、冠動脈疾患、糖尿病の細小血管合併症（網膜症、腎症、神経障害）、胃癌、肝癌などの血液検体、腹水検体、組織検体のリゾリン脂質およびその関連蛋白を測定し、それぞれの疾患においてその意義について検討した。その結果、一部のリゾリン脂質およびその関連蛋白は、冠動脈疾患、糖尿病性腎症、胃癌、肝癌と関連があることが示唆され、現在、そのリゾリン脂質が疾患とどのように関連しているか、検査医学・治療医学の標的になりうるか、ということを中心に基礎研究を行っている。

三枝グループ

高感度 LC-MS/MS を用いることにより、グリセロリゾリン脂質 60 種及びスフィンゴ脂質 10 種同時検出系をそれぞれ構築することに成功した。また、レーザーマイクロダイセクションにより作成された組織切片（数千細胞程度）からのスフィンゴ脂質の検出に成功した。