

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04648

研究課題名(和文) 脂質代謝バランス異常を伴う疾患の病態解明と創薬に向けた基盤研究

研究課題名(英文) Elucidation of disease pathogenesis associated with dysregulated lipid metabolism and their potential therapeutic applications

研究代表者

有田 誠 (ARITA, Makoto)

慶應義塾大学・薬学部(芝共立)・教授

研究者番号：80292952

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、脂肪酸代謝バランスの変化による疾患制御の分子メカニズム解析として、 ω -3脂肪酸のエイコサペンタエン酸(EPA)が生体内で機能性代謝物17,18-EpETEに変換され、抗炎症、抗アレルギー作用を発揮することを明らかにした。さらに、EPAから17,18-EpETEの産生に関わるボトルネック酵素として、5種類のCYP(1A2, 2C50, 4A12a, 4A12b, 4F18)を明らかにした。今後、 ω -3脂肪酸の機能性発現における本代謝経路の生理的意義の解明が期待される。その他、最先端のリピドミクス解析技術を駆使し、各種疾患制御における脂肪酸代謝バランスの重要性について明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In this study, we identified omega-3 eicosapentaenoic acid (EPA)-derived bioactive metabolite, namely 17,18-EpETE, that possess anti-inflammatory and/or anti-allergic actions in vivo. Moreover, we identified cytochrome P450 (CYP) enzymes that play rate-limiting roles in controlling active conversion of EPA into 17,18-EpETE. These findings will elucidate the physiological importance of this metabolic pathway of omega-3 fatty acids in controlling inflammation and related diseases. Also we demonstrated the importance of fatty acid balance and their metabolic interactions in many disease models by using the advanced LC-MS/MS-based lipidomics system.

研究分野：生物系薬学

キーワード：脂質代謝 抗炎症作用 リピドミクス 生理活性物質

1. 研究開始当初の背景

生体内では質の異なる脂肪酸がそれぞれに特異な代謝を受け、さらにその代謝は互いに影響し合うことで、様々な生理機能や病態に影響を及ぼしていると考えられている。研究開始当初、我々は生体内の脂肪酸代謝を網羅的かつ定量的に把握するためのメタボローム解析システムを構築し、様々な病態やバイオロジーにおいて脂肪酸代謝バランスの質的变化が関与する可能性を見いだしていた。その中でもとくに、3脂肪酸の抗炎症作用において特有の代謝経路、および機能性代謝物の関与に着目していた。

2. 研究の目的

本研究では、脂肪酸代謝バランスの変化による疾患制御の概念実証、および創薬標的となりうる機能作用点の特定を目指した。

3. 研究の方法

これまでの研究を更に発展させ、メタボローム研究における新たな方法論の創出と技術展開を行い、病態制御と相関性を示す脂肪酸代謝系について高精度メタボローム解析を行う。また、脂肪酸代謝バランスの変化による疾患制御の分子メカニズム解析として、病態制御に関わる機能性代謝物の作用および生成機構を明らかにし、その生成に関わるボトルネック酵素の同定を目指す。さらに遺伝子改変動物の表現型解析などを通して、創薬標的となりうる機能作用点の特定を目指す。

4. 研究成果

メタボローム研究における新たな方法論の創出と技術展開として、従来の LC-MS/MS に加えてイオンモビリティシステムを用いることで、脂肪酸代謝物の異性体分離およびマトリックス効果の軽減によるシグナル検出感度の向上に成功した。これにより、生体内で生成する類似構造を有する脂肪酸代謝物をより高感度に一斉分析することが可能となった。

脂肪酸代謝バランスの変化による疾患制御の分子メカニズム解析として、3脂肪酸を多く含む食用油によって食物アレルギーの発症や進展が制御できることが見出された。具体的には、リノレン酸が豊富な亜麻仁油を投与した群では、リノール酸が豊富な大豆油を投与した群に比べて食物アレルギーの発症や進展が著しく抑制された。この時の腸管における脂肪酸代謝についてメタボローム解析を行ない、その中でも量が大きく変化率も高い脂肪酸代謝物として、EPA およびその代謝物である 17,18-epoxy-eicosatetraenoic acid (17,18-EpETE) を見出した。さらに、17,18-EpETE には食物アレルギー症状に対する強い予防効果および治療効果が認められた。すなわち、リノレン酸が大腸組織にお

いて効率的に EPA および機能性代謝物である 17,18-EpETE へと変換されたものと考えられた。

次に、EPA から 17,18-EpETE の産生に関わるボトルネック酵素の同定を目指し、マウスのゲノム上に存在する脂肪酸酸化酵素(シクロオキシゲナーゼ(COX)2種類、リポキシゲナーゼ(LOX)6種類、シトクロム P450(CYP)102種類)を網羅する cDNA ライブラリーを構築し、ゲノムワイドの活性スクリーニングを行った。その結果、EPA から 17,18-EpETE を生成する活性を有する酵素として5種類の CYP (1A2, 2C50, 4A12a, 4A12b, 4F18) を明らかにした。興味深いことに、それぞれの酵素が生成する 17,18-EpETE には立体選択性が認められ、生体内でエポキシ部位の立体構造を認識する作用機序が存在する可能性が示唆された。また、これらの酵素は DHA も良い基質とし、3エポキシ体である 19,20-EpDPE を効率よく生成する酵素活性が認められた。今後はさらに各 CYP の発現細胞や遺伝子欠損マウスを用いた研究から、EPA や DHA など 3脂肪酸の機能性発現における本代謝経路の生理的意義が明らかになることが期待される。

その他、最先端の LC-MS/MS システムを用いた脂肪酸代謝物の包括的リポミクス解析を用いることで、各種疾患制御における脂肪酸代謝バランスの重要性について明らかにすることができ、複数の論文発表を行った。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計20件)

Nagatake T, Shiogama Y, Inoue A, Kikuta J, Honda T, Tiwari P, Kishi T, Yanagisawa A, Isobe Y, Matsumoto N, Shimojou M, Morimoto S, Suzuki H, Hirata S, Steneberg P, Edlund H, Aoki J, Arita M, Kiyono H, Yasutomi Y, Ishii M, Kabashima K, Kunisawa J., 17,18-EpETE-GPR40 axis ameliorates contact hypersensitivity by inhibiting neutrophil mobility in mice and cynomolgus macaques., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 査読有, in press

DOI: 10.1016/j.jaci.2017.09.053

Isobe Y, Itagaki M, Ito Y, Naoe S, Kojima K, Ikeguchi M, Arita M., Comprehensive analysis of the mouse cytochrome P450 family responsible for omega-3 epoxidation of eicosapentaenoic acid., *Sci. Rep.*, 査読有, 8, 2018, 7954
DOI: 10.1038/s41598-018-26325-4

Isobe Y, Kawashima Y, Ishihara T, Watanabe K, Ohara O, Arita M. Identification of protein targets of 12/15-lipoxygenase-derived lipid electrophiles in mouse peritoneal

macrophages using omega-alkynyl fatty acid. *ACS Chem. Biol.*, 査読有, 13, 2018, 887-893

DOI:10.1021/acscchembio.7b01092.

Mochimaru T, Fukunaga K, Miyata J, Matsusaka M, Masaki K, Kabata H, Ueda S, Suzuki Y, Goto T, Urabe D, Inoue M, Isobe Y, Arita M, Betsuyaku T. 12-OH-17,18-epoxyeicosatetraenoic acid alleviates eosinophilic airway inflammation in murine lungs. *Allergy*, 査読有, 73, 2018, 369-378

DOI: 10.1111/all.13297

Nosaka T, Baba T, Tanabe Y, Sasaki S, Nishimura T, Imamura Y, Yurino H, Hashimoto S, Arita M, Nakamoto Y, Mukaida Y. Alveolar macrophages drive hepatocellular carcinoma lung metastasis by generating leukotriene B4. *J. Immunol.*, 査読有, 200, 2018, 1839-1852

DOI: 10.4049/jimmunol.1700544

Codagnone M, Cianci E, Lamolinara A, Mari VC, Nespoli A, Isopi E, Mattoscio D, Arita M, Bragonzi A, Iezzi M, Romano M, Recchiuti A. Resolvin D1 enhances the resolution of lung inflammation caused by long-term *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Mucosal Immunol.*, 査読有, 11, 2018, 35-49

DOI: 10.1038/mi.2017.36

Nishimura K, Sakaguchi T, Nanba Y, Suganuma Y, Morita M, Hong S, Lu Y, Jun B, Bazan NG, Arita M, Kobayashi Y. Stereoselective total synthesis of macrophage-produced prohealing 14,21-dihydroxydocosahexaenoic acids. *J. Org. Chem.*, 査読有, 83, 2018, 154-166

DOI: 10.1021/acs.joc.7b02510

Tsugawa H, Ikeda K, Arita M. The importance of bioinformatics for connecting data-driven lipidomics and biological insights. *Biochim. Biophys. Acta.*, 査読有, 1862, 2017, 762-765

DOI: 10.1016/j.bbailip.2017.05.006.

Aoyagi R, Ikeda K, Isobe Y, Arita M. Comprehensive analyses of oxidized phospholipids using a measured MS/MS spectra library. *J. Lipid Res.*, 査読有, 58, 2017, 2229-2237

DOI: 10.1194/jlr.D077123

Loo TM, Kamachi F, Watanabe Y, Yoshimoto S, Kanda H, Arai Y, Nakajima-Takagi Y, Iwama A, Koga T, Sugimoto Y, Ozawa T, Nakamura M, Kumagai M, Watashi K, Taketo M, Aoki T, Narumiya S, Oshima M, Arita M, Hara E, Ohtani N. Gut microbiota promotes obesity-associated liver cancer through PGE2-mediated suppression of antitumor immunity. *Cancer Discov.*, 査読有, 7, 2017, 522-538

DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0932

Shimanaka Y, Kono N, Taketomi Y, Arita M, Okayama Y, Tanaka Y, Nishito Y, Mochizuki T, Kusuhara H, Adibekian A, Cravatt BF, Murakami M, Arai H. 3 fatty acid epoxides are autocrine mediators that ensure full activation of mast cells. *Nat. Med.*, 査読有, 23, 2017, 1287-1297

DOI: 10.1038/nm.4417

Yotsumoto S, Muroi Y, Chiba T, Ohmura R, Yoneyama M, Magarisawa M, Dodo K, Terayama N, Sodeoka M, Aoyagi R, Arita M, Arakawa S, Shimizu S, Tanaka M. Hyperoxidation of ether-linked phospholipids accelerates neutrophil extracellular trap formation. *Sci. Rep.*, 査読有, 7, 2017, 16026

DOI: 10.1038/s41598-017-15668-z

Aikawa S, Kano K, Inoue A, Wang J, Saigusa D, Nagamatsu T, Hirota Y, Fujii T, Tsuchiya S, Taketomi Y, Sugimoto Y, Murakami M, Arita M, Kurano M, Ikeda H, Yatomi Y, Chun J, Aoki J. Autotaxin-lysophosphatidic acid-LPA3 signaling at the embryo-epithelial boundary controls decidualization pathways. *EMBO J.*, 査読有, 36, 2017, 2146-2160

DOI: 10.15252/embj.201696290

Tsugawa H, Ikeda K, Tanaka W, Senoo Y, Arita M, Arita M. Comprehensive identification of sphingolipid species by in silico retention time and tandem mass spectral library. *J. Cheminform.*, 査読有, 9, 2017, 19

DOI: 10.1186/s13321-017-0205-3

Arita M. Eosinophil polyunsaturated fatty acid metabolism and its potential control of inflammation and allergy. *Allergol. Int.*, 査読有, 65, 2016, S2-S5

DOI: 10.1016/j.alit.2016.05.010

Sakayori N, Kikkawa T, Tokuda H, Kiryu E, Yoshizaki K, Kawashima H, Yamada T, Arai H, Kang JX, Katagiri H, Shibata H, Innis SM, Arita M, Osumi N. Maternal dietary balance between omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids impairs neocortical development via epoxy metabolites. *Stem Cells*, 査読有, 34, 2016, 470-482

DOI: 10.1002/stem.2246.

Endo J, Arita M. Cardioprotective mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J. Cardiol.*, 査読有, 67, 2016, 22-27

DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.08.002.

Katakura M, Hashimoto M, Inoue T, Mamun AA, Tanabe Y, Arita M, Shido O. Chronic arachidonic acid administration decreases docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic

acid-derived metabolites in kidneys of aged rats. *PLoS One*, 査読有, 10, 2015, e0140884

DOI: 10.1371/journal.pone.0140884.

Kunisawa J, Arita M, Hayasaka T, Harada T, Iwamoto R, Nagasawa R, Shikata S, Nagatake T, Suzuki H, Hashimoto E, Kurashima Y, Suzuki Y, Arai H, Setou M, Kiyono H. Dietary 3 fatty acid exerts anti-allergic effect through the conversion to 17,18-epoxyeicostetraenoic acid in the gut. *Sci. Rep.*, 査読有, 5, 2015, 9750

DOI: 10.1038/srep09750.

Masterson JC, McNamee EN, Fillon SA, Hosford L, Harris R, Fernando SD, Jedlicka P, Iwamoto R, Jacobsen E, Protheroe C, Eltzschig HK, Colgan SP, Arita M, Lee JJ, Furuta GT., Eosinophil-mediated signaling attenuates inflammatory responses in experimental colitis., *Gut*, 査読有, 64, 2015, 1236-1247

DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306998.

〔学会発表〕(計 33 件)

Makoto Arita, Genetics and Lipidomics of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Biology, Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, The Resolution of Inflammation in Health and Disease (Dublin, Ireland) (2018 年 3 月 28 日)

有田誠, リピドミクス新技術による機能性脂質の探索研究, 日本化学会第 98 春季年会 (船橋) (2018 年 3 月 20 日)

Makoto Arita, The importance of LipoQuality in biological system, 7th International Singapore Lipid Symposium 2018 (iSLS7) (Singapore) (2018 年 3 月 8 日)

有田誠, オメガ 3 脂肪酸の機能性代謝物の同定を指向した最先端リピドミクス, 日本薬物動態学会第 32 回年会 (東京) (2017 年 11 月 29 日)

Makoto Arita, Omega-3 fatty acid metabolism in controlling inflammation and related diseases, 7th Mind-Body Interface International Symposium (Taichung, Taiwan) (2017 年 11 月 4 日)

Makoto Arita, Eosinophil polyunsaturated fatty acid metabolism and its potential control of inflammation and allergy, 15th International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation, and Related Diseases (Puerto Vallarta, Mexico) (2017 年 10 月 25 日)

有田誠, リピドミクスによる機能性脂質の探索研究, 11th Shimadzu Evening Forum in JASIS2017 (幕張) (2017 年 9 月 7 日)

有田誠, 脂肪酸代謝バランスによる炎症性疾患の制御, 第 38 回日本炎症・再生医学会 (大阪) (2017 年 7 月 18 日)

有田誠, 健康における脂肪酸クオリティの重要性, 第 17 回日本抗加齢医学会総会 (東京) (2017 年 6 月 4 日)

Makoto Arita, Lipidomics and discovery of novel bioactive omega-3 fatty acid metabolites, The 1st International Symposium on Lipid Science and Biotechnology (ISLSB2017) (Guangzhou, China) (2017 年 4 月 28 日)

Makoto Arita, Omega-3 fatty acid metabolism in controlling inflammation and related diseases, 4th International Forum on Omega-3 and human Health (Chongqing, China) (2017 年 3 月 2 日)

Makoto Arita, Lipidomics & Discovery of Novel Bioactive Omega-3 Metabolites, ISOR Inaugural Symposium (Boston, USA) (2017 年 1 月 8 日)

有田誠, Advanced lipidomics to understand the quality difference of fatty acids in biological systems, 第 39 回日本分子生物学会年会 (MBSJ2016) (横浜) (2016 年 11 月 30 日)

有田誠, 脂質クオリティの最先端リピドミクスと生理的意義の解明, 第 27 回クロマトグラフィー科学会議 (SCS27) (東京) (2016 年 11 月 18 日)

有田誠, 脂肪酸代謝バランスによる炎症性疾患の制御, 第 89 回日本生化学会大会 (仙台) (2016 年 9 月 25 日)

有田誠, ランズ賞学術賞受賞講演: 3 脂肪酸の代謝と抗炎症作用に関する研究, 脂質栄養学会第 25 回大会 (秋田) (2016 年 9 月 17 日)

有田誠, 魚油に含まれるオメガ 3 脂肪酸の代謝と抗炎症作用, 第 70 回日本栄養・食糧学会中部支部大会 (岐阜) (2016 年 6 月 25 日)

有田誠, 好酸球の脂肪酸代謝と炎症・アレルギーの制御, 第 65 回日本アレルギー学会学術大会 (東京) (2016 年 6 月 19 日)

Makoto Arita, Emerging roles of lipid metabolism in phagocyte function, The 24th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages (MMCB2016) (Tokyo) (2016 年 6 月 5 日)

有田誠, n-3 系脂肪酸の代謝と抗炎症作用, 第 18 回マリンバイオテクノロジー学会大会 (函館) (2016 年 5 月 29 日)

② Makoto Arita, (Plenary Lecture) Lipidomic approach to uncover anti-inflammatory properties of omega-3 polyunsaturated fatty acids, 2016 Korea-Japan Bioactive Lipid Joint Symposium (Jeju, Korea) (2016 年 5 月 12 日)

③ 有田誠, 脂肪酸クオリティの最先端リピドミクスと生理的意義, 日本化学会第 96 春季年会 (京都) (2016 年 3 月 24 日)

④ 有田誠, 第三世代の脂質メディエーター・3 脂肪酸代謝物の抗炎症作用, 第 37

回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム(熊本)(2015年11月20日)

②④ 有田誠, リピドミクス新技術による機能性脂質の探索研究の新展開, 第8回セラミド研究会(札幌)(2015年10月29日)

②⑤ 有田誠, 脂肪酸代謝と炎症・アレルギーの制御, アレルギー・好酸球研究会2015(東京)(2015年10月24日)

②⑥ 有田誠, 脂肪酸クオリティと炎症の制御, 日本食品免疫学会第11回学術集会(JAFI2015)(東京)(2015年10月15日)

②⑦ Makoto Arita, Emerging roles of omega-3 fatty acid metabolites in controlling inflammation and tissue homeostasis, 12th World Congress of Inflammation (Boston, USA)(2015年8月10日)

②⑧ Makoto Arita, Lipidomic approach to uncover anti-inflammatory properties of omega-3 polyunsaturated fatty acids., 14th International Conference of Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases (Budapest, Hungary)(2015年7月15日)

②⑨ 有田誠, 脂肪酸代謝バランスと炎症の制御, 第20回シェーグレン症候群セミナー(東京)(2015年7月4日)

③⑩ Makoto Arita, Lipidomic approach to uncover anti-inflammatory properties of omega-3 polyunsaturated fatty acids, IMS-JSI International Symposium on Immunology 2015 (Yokohama, Japan)(2015年6月19日)

③⑪ 有田誠, 3脂肪酸の分子栄養学, 第38回日本基礎老化学会大会(横浜)(2015年6月14日)

③⑫ 有田誠, 脂質代謝研究の最前線: 脂肪酸代謝と炎症の制御, 第58回日本糖尿病学会年次学術集会(下関)(2015年5月23日)

③⑬ 有田誠, 脂肪酸代謝と炎症の制御, 第88回日本内分泌学会学術総会(東京)(2015年4月23日)

〔図書〕(計2件)

Makoto Arita, Springer, Chronic Inflammation, Mechanisms and Regulation (Miyasaka M, Takatsu K eds.), 2016, 総ページ数 702, pp.89-96

Yosuke Isobe, Makoto Arita, Springer, Bioactive Lipid Mediators: Current Reviews and Protocols (Yokomizo T, Murakami M, eds.), 2015, 総ページ数 426, pp.155-162

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:

種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

慶應義塾大学薬学部代謝生理化学講座
<http://keio-pha-pcm.jp>

理化学研究所生命医科学研究センターメ
タボローム研究チーム

http://www.ims.riken.jp/labo/53/index_j.html

横浜市立大学大学院生命医科学研究科代
謝エピゲノム科学研究室

<http://www-mls.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp/lab/cme.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

有田 誠 (ARITA MAKOTO)

慶應義塾大学・薬学部・教授

研究者番号: 80292952