



「リン脂質多様性の生物学的意味の解明へ」

(平成 19～23 年度 特別推進研究 (課題番号: 19002011)
「リン脂質代謝と脂質メディエーターの総合的研究」)

所属 (当時)・氏名: 東京大学・大学院医学系研究科・教授・
清水 孝雄

(現所属: 国立研究開発法人国立国際医療研究センター・プロジェクト長)

1. 研究期間中の研究成果

・背景 (事象の初歩的な説明)

脂質は生命の誕生に必須であり、両親媒性を持つリン脂質が細胞を外界から遮断している。しかし、このリン脂質の組成は千種を越え、多様であり、非対称的である。リン脂質膜は単に隔壁としての意味以上に多彩な役割を持つと考えられる。また、この膜成分を原料に細胞外の刺激に応じて様々な脂質メディエーターが合成され、放出される。膜の多様性生成機構を解明し、その生物学的意味を明らかにする。このためには様々な分子の欠損マウスを解析する。また、脂質解析技術 (リポミクス) を開発する。

・研究内容及び成果の概要

リン脂質膜多様性形成に関与する遺伝子群を発見、単離し、解析すると同時に、その遺伝子欠損マウスを樹立した。マウスのリン脂質組成の解析技術の開発とマウス個体の表現形を観察することで、脂質多様性の生物学的意味を明らかにする準備が整った (図参照)。

2. 研究期間終了後の効果・効用

・研究期間終了後の取組及び現状

いくつかの新しい遺伝子欠損マウスを樹立し、また、研究期間中に樹立したマウスの表現形を解析した。その結果、(1) パルミチン酸を含むリン脂質は肺サーファクタント形成、網膜層構造維持に重要。(2) アラキドン酸含有リン脂質は小腸細胞、肝細胞で中性脂質 (トリグリセリド) のリポタンパク変換に関与し (写真参照)、この機能はプロスタグランジンなどのエイコサノイド産生には依存しなかった。この他、魚油であるドコサヘキサエン酸 (DHA) を含む脂質膜の機能、オレイン酸含有リン脂質の生理機能とその破たんによる疾患などの研究を進めている。

・波及効果

リン脂質がその含有する脂肪酸により異なる機能を持つことは、脂質生物学研究に大きなインパクトを与えている。新学術領域、AMED-CREST などの領域立ち上げに繋がった。さらに、製薬企業と共同で、阻害剤、受容体拮抗薬の開発を進めており、また、機器メーカーとは脂質解析の最適化、メソッドパッケージの作製などを行っている。

