

令和 3 年 6 月 26 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K16972

研究課題名(和文) 脂肪酸分子種とヒト疾患をつなぐ新しい機序：リゾリン脂質

研究課題名(英文) Lysophospholipids may be involved in the relationship between fatty acids and human diseases

研究代表者

西川 尚子(Nishikawa, Takako)

東京大学・医学部附属病院・特任臨床医

研究者番号：80814706

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：生体内では脂肪酸分子種の違いや代謝バランスの変化が様々な炎症や代謝疾患に関与していることが示唆されている。特に -3 、 -6 脂肪酸は体内で活性代謝物・脂質メディエーターに変換され、抗炎症作用、抗線維化、抗アレルギー作用を発揮していることが報告されている。また臨床研究からも -6 / -3 脂肪酸比と発癌、動脈硬化との関連の存在が指摘されている。我々はこの -3 -6 脂肪酸と疾患との関連に生理活性脂質であるグリセロリゾリン脂質が関与する可能性を考え、HepG2細胞およびcolon26細胞を用いて -6 / -3 脂肪酸添加時のグリセロリゾリン脂質の変動およびその生理的な役割について明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体内では脂肪酸分子種の違いや代謝バランスの変化が様々な炎症や代謝疾患に関与していることが示唆されている。特に -3 、 -6 脂肪酸は体内で活性代謝物・脂質メディエーターに変換され、抗炎症作用、抗線維化、抗アレルギー作用を発揮していることが報告されている。また臨床研究からもこれら脂肪酸比と発癌、動脈硬化との関連の存在が指摘されている。我々は脂肪酸と疾患との関連にリゾリン脂質が関与する可能性を考え脂肪酸添加時のリゾリン脂質の変動およびその生理的な役割について検討し、疫学研究より提唱されている抗腫瘍作用を説明することができた。本成果は臨床検査および創薬の対象として大きな意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：It has been suggested that in vivo, differences in fatty acids and changes in metabolic balance are involved in various inflammations and metabolic diseases. In particular, it has been demonstrated that -3 and -6 fatty acids are converted into active metabolites or lipid mediators in vivo and cause anti-inflammatory, anti-fibrotic and anti-allergic effect. In addition, several clinical studies have mentioned the relationship between the -6 / -3 fatty acid ratio and carcinogenesis and arteriosclerosis. We considered that lysophospholipids (LPLs), which are known to exert potent biological activities, may be involved in the relationship between -3 and -6 fatty acids and diseases, and investigated the changes in LPLs under administration of fatty acids and their physiological roles in vitro. This study could explain the anti-tumor effect of DHA advocated by epidemiological studies, and LPLs might be involved in this effect at least partially.

研究分野：消化器内科

キーワード：脂肪酸分子種 リゾリン脂質

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脂肪酸の分子種は種々の臨床研究によりヒト疾患との関わりが知られている。さて、脂肪酸は生体内で遊離型、トリアシルグリセロールの構成成分としてのみでなく、リン脂質中にも組み込まれている。特にリン脂質のうちグリセロリゾリン脂質は、多彩な生理活性作用を発揮するがその分子種による生理活性作用の相違については不明な点が多い。このような背景より、疫学研究にて報告されている脂肪酸分子種と疾患の関連をつなぐ新しい機序としてグリセロリゾリン脂質分子種が関与しているという仮説を立てた。本研究では、脂肪酸分子種と疾患の関連にグリセロリゾリン脂質分子種が関与しているかということを明らかにすることを旨とする。

2. 研究の目的

本研究の目的は、疫学研究にて報告されている脂肪酸分子種と疾患の関連についての新しい機序として、グリセロリゾリン脂質が関与している可能性を明らかにすることである。そのために以下の3点について実現することを目指す。1 脂肪酸の分子種の変動により、グリセロリゾリン脂質分子種が変動すること、その機序について明らかにする。2 様々な脂肪酸の分子種により引き起こされる生体反応が、変動するグリセロリゾリン脂質分子種により説明できるか明らかにする。3 ヒトにおいても脂肪酸分子種と疾患の関連にグリセロリゾリン脂質分子種が関与していることを明らかにする。これらを解明することは、臨床検査および創薬の対象として大きな意義があると考えられる。

3. 研究の方法

脂肪酸分子種によるグリセロリゾリン脂質分子種の変動の検討(2019年度) 本研究では肝癌細胞株である HepG2 細胞に市販の脂肪酸を投与しリゾリン脂質分子種の変動を検討する。液体クロマトグラフ/質量分析計 (LC-MS) を用いて投与した脂肪酸分子種に相同するリゾリン脂質分子種の変動を解析する。

脂肪酸分子種によるリゾリン脂質分子種の変動が脂肪酸による生体反応に関与するかについての検討 (2019~2020年度)

[2-1 炎症に関する実験] で変動したリゾリン脂質分子種についてはその分子種のリゾリン脂質を購入し、マウス単球系細胞株である RAW264.7 細胞に投与し炎症性サイトカインの変動を調べる。また各種分子種の脂肪酸を同細胞に投与し同様の検討を行う。さらにエイコサノイドの産生系を阻害してもその変動が観察されるか、またリゾリン脂質の特異的受容体のアンタゴニストによりそれらの作用が阻害されるか検討する。**[2-2 癌に関する実験]** で変動したリゾリン脂質分子種を HepG2 細胞および大腸癌細胞株の Colon-26 細胞に投与し、増殖能、遊走能、浸潤能について *in vitro* にて検討する。また各種分子種の脂肪酸を Colon-26 細胞に投与し同様の検討を行う。さらにエイコサノイドの産生系の阻害剤、リゾリン脂質の特異的受容体のアンタゴニストにより、それらの作用が阻害されるか検討する。

4. 研究成果

HepG2 細胞および colon26 細胞に市販の脂肪酸を投与しグリセロリゾリン脂質分子種が変動するか検討した。その結果両細胞ともに AA を投与すると 20 : 4 の LPC、LPG、LPI が上昇し、DHA 投

与にて相同する 22 : 6 の LPC、LPG、LysoPS の増加を認めた。HepG2 細胞に AA または DHA を投与したところ、AA 投与では AA 代謝産物の増加の他、一部の EPA 代謝産物と PAF の増加も認めた。DHA 投与では DHA 代謝産物の増加、EPA 代謝産物の増加、一部の AA 代謝産物の増加、PAF の増加を認めた。colon26 細胞は AA 投与では AA 代謝産物の増加と DHA 代謝産物の減少を認めた。DHA 投与では DHA 代謝産物の増加、AA 代謝物の著明な減少を認めた。この結果から脂肪酸分子種とヒト疾患の関連は、脂質メディエーターを介している可能性があることが示唆された。

また HepG2 細胞において、DHA 投与により細胞増殖抑制および RAW264.7 細胞に対する炎症性サイトカイン誘導代謝物の増加を認めたが、これらの生理的作用に関しては、グリセロリゾリン脂質受容体である GPR55 が少なくとも部分的に関与する可能性が考えられた。本研究結果は、疫学研究より提唱されている DHA の抗炎症（動脈硬化）作用は説明できないが、抗腫瘍作用は説明することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kurano Makoto, Tsukamoto Kazuhisa, Hara Masumi, Tsuneyama Koichi, Nishikawa Takako, Ikeda Hitoshi, Yatomi Yutaka	4. 巻 34
2. 論文標題 Modulation of sphingosine 1 phosphate by hepatobiliary cholesterol handling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 14655 ~ 14670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202001397R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Morita Yoshifumi, Kurano Makoto, Sakai Eri, Nishikawa Takako, Nishikawa Masako, Sawabe Motoji, Aoki Junken, Yatomi Yutaka	4. 巻 11
2. 論文標題 Analysis of urinary sphingolipids using liquid chromatography tandem mass spectrometry in diabetic nephropathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 441 ~ 449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13154	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西川 尚子, 蔵野 信, 池田 均, 矢富 裕, 小池 和彦
2. 発表標題 リゾホスファチジルセリンは新規肝線維化促進因子の可能性がある
3. 学会等名 第28回日本消化器関連学会 (JDDW 2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安川 恵子, 西川 真子, 西川 尚子, Baasanjav Uranbileg, 佐藤 雅哉, 矢富 裕
2. 発表標題 酸化ストレスマーカー、血中酸化型アルブミン(HNA)比率(%)の個人変動幅の検討
3. 学会等名 第60回日本臨床化学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西川 尚子, 蔵野 信, Baasanjav Uranbileg, 池田 均, 矢富 裕
2. 発表標題 肝細胞株におけるアラキドン酸またはドコサヘキサエン酸添加時のリソリン脂質の変動とその生理的意義の検討
3. 学会等名 第66回 日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関