

	研究代表者	九州大学・薬学研究院・教授 山田 健一（やまだ けんいち）	研究者番号:60346806
	研究課題情報	課題番号：23H05481 キーワード：脂質、酸化、機能、細胞死、タンパク質	研究期間：2023年度～2027年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

細胞膜の構成成分である不飽和脂肪酸は、容易に酸化され、酸化脂質を生成する。身近なところでは、食用油の劣化や皮膚の日焼け、また加齢臭とされる分子も脂質の酸化の結果である。しかし、あまりにも容易に酸化されることから、不飽和脂肪酸は生体内での酸化障害を和らげる単なるバッファーであり、生成した酸化脂質は酸化障害の結果生じた副生成物であろうと、長らく認識されてきた。しかし、近年の遺伝子改変技術や質量分析技術の発展に伴い、酸化脂質が、細胞死や炎症反応、さらに疾患誘発の原因となるなど、多様な機能が明らかにされつつあり、非常に注目を集めている。例えば、酸化脂質が誘導する細胞死フェロトーシスが2012年に報告された。このフェロトーシスは、虚血再灌流傷害、ALSやパーキンソン病などの神経変性疾患など、多くの疾患への関与が指摘されている。また、フェロトーシス以外にも、酸化脂質は、炎症反応やアレルギー促進、さらには酸化脂質とタンパク質の複合体が血管新生に関与するなど、多彩な機能が報告されている。しかし、これまでの多くの研究では、市販化されている酸化脂質を用いたものであり、酸化脂質の機能の多様性を考えると、多くの酸化物が存在している可能性が考えられる。実際に、我々は、実に、数百種類に及ぶ酸化脂質の検出に成功しており、このことは、酸化脂質にはさらに多くの機能が存在する可能性を十分想定できるものである。そこで本研究では、酸化脂質の“多様性”に焦点をあて、原因となる分子の解析・同定並びにその機能解明を目的としている。

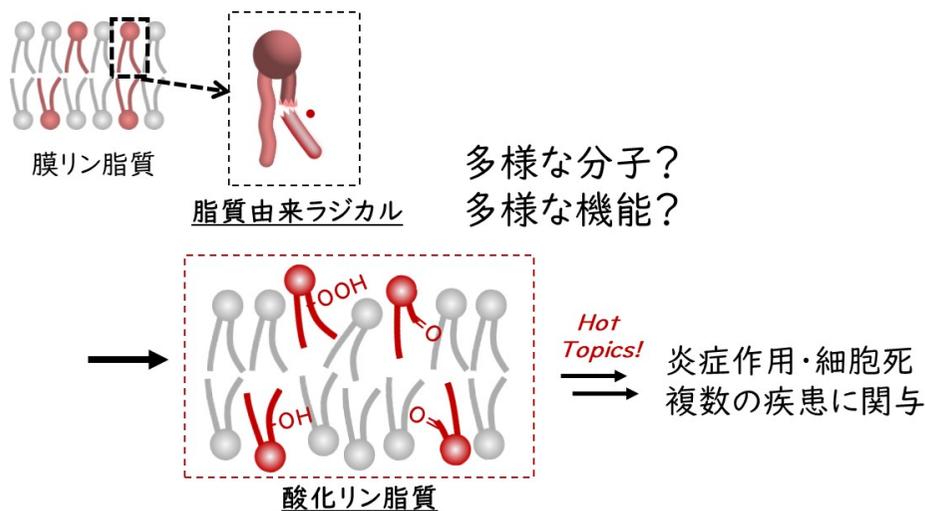
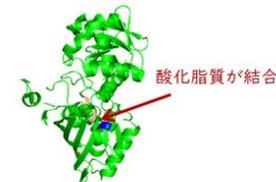


図1 酸化脂質には、多様な分子が存在し、多様な機能を持っているのでは？

●研究方法

酸化脂質の構造解析：我々はこれまで、465種類（新規物質309種類）の酸化ホスファチジルコリン（oxPCs）の検出に成功して（*Nat Commun*, 2021）。そこで、この技術を拡張し、さらに多くの分子の検出を試みると共に、各種疾患等で生成する酸化脂質分子を検出する。

作用点解析：酸化脂質は、アルデヒド基を有するなど反応性が高い分子種を含む。そのため、タンパク質を容易に修飾することが考えられる。事実、ある種の酸化脂質代謝産物とタンパク質との複合体は、血管新生を誘導したり、あるいは加齢黄斑変性患者の網膜中で蓄積していることが報告されている。そこで本研究では、上記で見出した酸化脂質分子種に対してタンパク質との相互作用をアダクトーム解析を行い、その機能も評価する。一方で、細胞応答についても解析する。まず、酸化脂質が誘導する細胞死についてであるが、これまで、いくつか検討が進められているものの、酸化脂質分子並びにその下流因子、また細胞死毎のシグナル伝達経路など、ほとんど解明できていない。そこで本研究では、フェロトーシス、リポキシトース、アポトーシスの3つ細胞死について解析を進める。そして、これら細胞死に酸化脂質がどこで生成し、どのように細胞死を誘導するのか、その機序を解明する。同様に、炎症反応についても解析を進め、疾患モデル動物での解析・評価を実施する。



LC-MSMSによる修飾付加体の解析

図2 作用点解析：酸化脂質は、タンパク質などを修飾し、機能を調節している？

●研究動向

これまでは、酸化脂質の生成機構及びその抑制因子の探索が中心に進められており、酸化脂質分子そのもの及びその下流因子についてはほとんど検討できていない。また、酸化脂質は、フェロトーシスのみならず、その他細胞死や炎症反応に関わるとの報告も相次いでいる。フェロトーシスをターゲットとした創薬ベンチャー、酸化脂質をターゲットとした創薬ベンチャーが設立され、基礎研究のみならず創薬研究においても、まさに熾烈な競争となっている。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

酸化脂質の作用点を明らかにするためには、まずその分子種を特定することが不可欠である。この課題に対し、研究代表者らは、脂質過酸化反応の起点である脂質由来ラジカルに対する検出プローブ（*Nat Chem Biol*, 2016, *Anal Chem*, 2023）を開発すると共に、脂質由来ラジカルが132種類生成しうることを見出している（*Anal Chem*, 2020）。さらに、酸化リン脂質として、ホスファチジルコリン由来の酸化脂質として465種類の構造解析（*Nat Commun*, 2021）を進めてきた。

そこで、本研究では、①これら酸化脂質分子の包括的構造解析を進め、細胞死誘導時に増加する分子を特定し、有機化学合成にて分子を同定する。次に、②作用点解明として、タンパク質修飾体（アダクトーム）の解析を行い、疾患時に修飾されるタンパク質を特定する。最後に、上記技術を用いて、③酸化脂質が関与する細胞死（フェロトーシス、リポキシトース、アポトーシス）の誘導機構を明らかにし、炎症作用を誘発する酸化脂質分子の同定と機能解析、疾患モデル動物での解析・評価、を実施し、酸化脂質が起点となるシグナル経路を解明する。

以上、3項目から、酸化脂質の多様性を理解し、その機能を解明する。

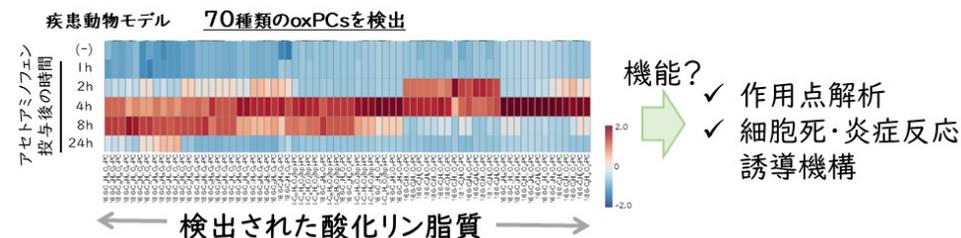


図3 多様な酸化脂質は、どのような機能を持っているのだろうか？

本研究は、新たな学術領域の創成並びに創薬基盤研究に貢献するものである。