

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 生体膜リン脂質多様性の構築機構の解明と高度不飽和脂肪酸要求性蛋白質の同定

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点):

研究代表者

新井 洋由 (東京大学大学院薬学系研究科 教授)

主たる共同研究者

安藤 恵子 (東京女子医科大学医学部 助教) (平成 18 年 10 月～21 年 7 月)

中台 枝里子 (東京女子医科大学医学部 助教) (平成 21 年 8 月～)

3. 研究実施概要

東大・新井グループ

生体膜を構成するリン脂質は、飽和脂肪酸から高度不飽和脂肪酸(PUFA)まで様々な脂肪酸を結合しており、生体膜には脂肪酸鎖の違いにより数百種類のリン脂質分子種が存在する。このようなリン脂質脂肪酸鎖の多様性は、リン脂質が生合成された後に脂肪酸鎖のみが置き換わる「リモデリング反応」により形成される。しかし、リモデリング反応に関わる酵素群はこれまでほとんど同定されておらず、また、細胞膜リン脂質の多様性はなぜ必要なのか、それが破綻するとどのような異常や病態を招くのかという問題も解明されていない。

本研究においては、線虫および動物細胞を材料として用い、遺伝学、生化学的手法、およびマスマススペクトロメトリーによる脂質メタボローム解析を駆使しながら、1. リン脂質分子種多様性形成に関わる分子群の同定、2. 生体膜リン脂質多様性により調節される分子群の網羅的解析、3. PUFA をもつ新規生理活性脂質の同定、の3点に焦点を絞り「生体膜を構成するリン脂質分子種多様性の構築機構とその生理的意義」という生体膜構造および機能の基本的かつ本質的問題の解決を目的に研究を実施した。

東京女子医大・中台グループ

当研究室で開発した高効率の欠失変異体株分離法を用いて、線虫の脂質関連遺伝子の遺伝子ノックアウト株を戦略的に取得し解析した。RNAi では効果がみられない遺伝子も多いので、RNAi と平行してノックアウト株を取得することは脂質関連分子の機能を探索する上で非常に有効である。具体的には、TMP/UV 法でランダムに欠失突然変異を導入したライブラリー線虫が既に凍結保存されており、リクエストされた遺伝子に最適なプライマーを設計して、線虫ライブラリーから PCR スクリーニングして突然変異体を単離した。

4. 事後評価結果

4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果(論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

生体膜を構成するリン脂質分子の多様性の構築とその生理的意義の解明を目標に、脂質メタボローム、遺伝子改変線虫、網羅的RNAi スクリーニング等を活用し、線虫系とマウス系を見事に組み合わせた実験系を使って解析を進め、リン脂質分子種の多様性形成(脂肪酸リモデリング)に関わる分子群としてLPIAT1(mboa-7)やLPCAT3(mboa-6)等の特異的なリン脂質にアシル基を導入するアシル転移酵素を同定し、リン脂質中PUFAの生物学的意義に関してはPUFAを含むPCがファゴサイトーシス能に必要であることやPUFAを含むPIが上皮細胞の接着現象に必要であることを明らかにし、またPUFAを含むリン脂質を必要とする膜蛋白質を同定するなど、計画通りの大きな成果が得られたと言える。さらに、当初の研究構想にはなかった研究として、ホスファチジルセリンが細胞内の逆行性小胞輸送に必須であること、コレステロールがゴルジ体やマルチベジキュラーボディーの膜動態と機能に極めて重要であること、リゾホスファチジン酸がミトコンドリアの融合・分裂に重要な役割を果

たすことなど、脂質の新しい機能を示す極めて優れた成果を挙げた。

世界の一流紙を中心に数多くの論文発表がなされ、多数の招待講演を含む学会発表も豊富に行われてきている。重要な未発表のデータも多く、今後の論文発表も期待できる。

これまでの研究成果は、現時点では基礎的研究の段階にあり、細胞機能制御の基盤技術に結びつく知的財産となるものはない。しかし、医薬品開発のシーズとなる研究に発展する可能性のある成果も数多くあり、今後に期待が持てる。

4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

主として線虫を研究材料として、膜リン脂質脂肪酸合成に関わる遺伝子の単離→変異体の単離→リン脂質分子種の変動解析(メタボローム解析)→フェノタイプ解析という流れを確立し、国内外の生体膜リン脂質研究をリードする研究成果を挙げてきた。リン脂質の脂肪酸組成をリモデリングするアシルトランスフェラーゼの発見とその機能解析を通じて、個々のリン脂質の脂肪酸組成が決定される機序を始めて明らかにするなど、数多くの興味ある新たな知見を明らかにした非常にインパクトの高い世界トップレベルの脂質研究である。これ等の研究成果は、*Nature Cell Biology* や *Current Opinion* 等のレビューでも取り上げられ、科学的なインパクトの高い成果を上げていることが客観的にも示されている。内外の関連学会への招待を多数受け、積極的に研究成果の公表を進めると同時に、2009年5月JST-CRESTの支援を受けて、第4回脂質メディエーターに関する国際会議を主催し、生体膜・脂質メディエーターのトップランナーとしての地位を確立してきている。

遺伝学と生化学に加え、質量分析技術を取り入れたメタボローム解析も活用し、脂質の代謝調節機能研究に新しい方法論と分野を確立しつつあり、戦略目標に十分な貢献をしたものと言える。これまでに得られた脂質の新しい機能の発見は、疾患・病態の解明と創薬シーズの発掘に結びつくものであり、今後はこの方向での研究の展開も期待できる。

4-3. 総合的評価

線虫およびマウスを用いた分子生物学、遺伝生化学的手法、並びにメタボローム解析手法を組み合わせ、新たな研究の仕組みを構築し、極めて戦略的に研究を展開し、リン脂質の脂肪酸リモデリング分子の発見、脂質の種々の新しい機能の解明など数多くの独創的な成果を得ており、非常に高く評価できる。新井氏が研究代表者を務める本研究の基盤は、線虫のGenetics解析において世界的な研究を展開している東京女子医大三谷昌平グループ・中台グループとの見事な連携体制による所が大きく、優れた共同研究体制の面からも高く評価できる。

研究成果はレベルの高いジャーナルに豊富に発表されているが、未発表データにも独創的なものが多数あり、これらはさらにインパクトの高いジャーナルに発表されることが期待される。また、高度不飽和脂肪酸が欠乏すると、知能、視覚、皮膚、生殖機能などに障害が生じるが、その分子機構は不明な点が多い。その意味で本研究はこれらの機構を解明し、新たな創薬や治療法の開発に繋がるものとして期待される。