

リゾリン脂質の代謝・作用に関する薬学的研究

東京大学大学院薬学系研究科衛生化学教室教授 青木 淳賢



G蛋白質共役型受容体(GPCR)とその上流のリガンド産生酵素は、医薬品の主要な標的である。私が大学院の学生として研究を行っていた1990年前半までは、解熱鎮痛剤であるアスピリンは、発熱・疼痛等を引き起こすプロスタグランジン(PG)産生を担うシクロオキシゲナーゼの阻害剤として、PGとその類縁物質であるロイコトリエン(LT)はGPCRを介し機能することが明らかになっていた。様々な角度から脂質研究を行っていた井上圭三研究室に所属していた筆者は、GPCRを標的とした生理活性脂質の研究は潜在的にも興味深いと考えていた。

筆者は90年後半に大学助手として井上圭三研究室で研究生活をスタートしたが、その際、研究テーマとしてリゾホスファチジン酸(LPA)に着目した。LPAはリゾリン脂質の一種であり(図1)、血圧上昇や細胞増殖効果が認められていたが、受容体、産生酵素が不明であり、個体レベルで機能を持つかについて全く不明であった。また、ラットの腹腔由来のマス

細胞がホスファチジルセリン(PS)、特に、リン体のPSにより効率良く脱顆粒反応を引き起こすことが知られていたため、リゾホスファチジルセリン(LysoPS)にも着目することにした。

東京大学(1996~2007、20)と東北大学(07~20)での生理活性リゾリン脂質の研究は、多くの優秀なスタッフと学生の活躍により大きく前進した。

また、二つのLPA産生酵素(オートタキシン「ATX」、PA-PLA₂)の同定に成功(J Cell Biol 2002, J Biol Chem 2002)それら産生酵素を通じてLPAが血管形成、毛包形成に重要な役割を持つことを初めて明らかにした(J Biol Chem 2006, EMBO J 2011)(図2)

オマウスを用いた生理・病態機能の解析(J Biol Chem 1999, Nature 2005, EMBO J 2017)による本受容体が受精卵着床期、受精卵を受け付けるための子宮環境を整備するために必要な働きを持つことを明らかにすることができた(図2)

これらの研究により、単にリン脂質の合成の中間産物、リン脂質の分解産物として考えられていたリゾリン脂質が生体内で重要な働きを持つことが明らかとなり、同時に機能が明らかとなったLPAと類似の構造を有しGPCRを標的として機能することが判明したスフィンゴシン1リン酸(S1P)と共にリゾリン脂質メダイエーターという名称で呼ばれるようになった。

図1 リン脂質は1本の脂肪酸を持つリン脂質で生体膜のリン脂質より各種ホスホリパーゼの作用により産生される

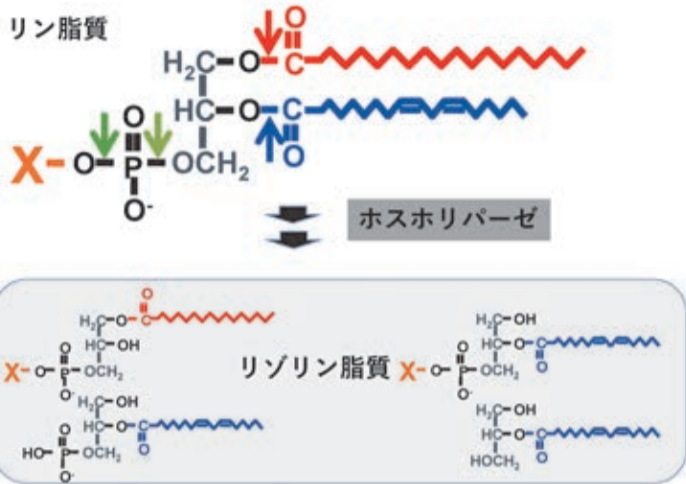
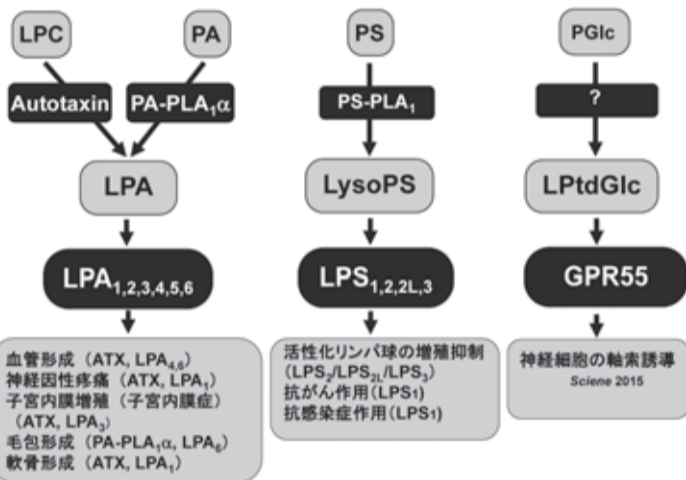


図2 リゾリン脂質産生・作用機構と生体内機能



抗薬が肺線維症の治療薬として第II相の臨床試験を通過し、第III相試験に移行している。

一方、筆者ら、特に当時、大学院生であった井上飛鳥君(現東北大学教授)を中心に、全く新しい原理に基づきGPCR活性化測定手法「TGF α 切断アッセイ」が開発された(EMBO J 2011, Nature Methods 2012)

このTGF α 切断アッセイを用い、リガンドが見つかっていないオフファンGPCRのリガンドを、特に脂質に着目し実施した結果LysoPS受容体の探索もLysoPS、リゾホスファチジルグルコシド(LysoPtdGlc)、酸化リン脂質に対し応答するGPCRを複数見つけることができた。これらの新規のリゾリン脂質も、免疫調節や脳神経系において重要な生体機能を持つことも明らかにされた(図2)

筆者らはまた、ヒトにおけるリゾリン脂質の機能にも興味を持った。リゾリン脂質やその産生酵素が血液、脳脊髄液、精液などの体液に多く含まれることから、これら臨床サンプル中のリゾリン脂質、リゾリン脂質産生酵素を、それぞれLC-MS/MS、特異的抗体を用い検出する手法を開発した。

また、東京大学医学部附属病院検査部矢富裕教授・部長(当時)、蔵野信教授・部長との緊密な共同研究を実施し、病態

第110回薬剤師国家試験対策

コース案内

通学 **NEW** 市ヶ谷教室 少人数

ライブ配信

オンデマンド

川越教室 寮コース

薬学ゼミナル

合格発表前でも安心。第109回合格で **全額返金**

薬ゼミで「薬剤師」になる!