

## 生体膜の多様性形成メカニズムの一端を解明

— 多様性にかかわる酵素の異常はマウスの呼吸障害を引き起こす —

### (発表者)

清水 孝雄 (国立国際医療研究センター研究所 研究所長、東京大学大学院医学系研究科 細胞情報学分野／リポドミクス社会連携講座 特任教授)

原山 武士 (国立国際医療研究センター研究所 脂質シグナリングプロジェクト 研究員)

### (要旨)

多様な構造を持つリン脂質は生体膜の主成分であり、その組成は体の組織によって大きく異なっている。また、様々な疾患時にリン脂質の組成に変化が見られることが知られている。このような多様性を説明できるような酵素群、リゾリン脂質アシル基転移酵素が近年多く発見されていたが、具体的にリン脂質の組成をどのように調節するかは不明であった。

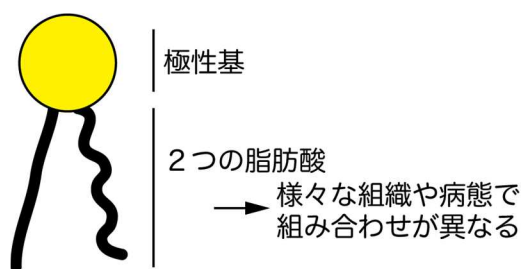
今回、国立国際医療研究センター研究所の清水孝雄 研究所長 (東京大学大学院医学系研究科 細胞情報学分野／リポドミクス社会連携講座 特任教授) らのグループは、これらのリゾリン脂質アシル基転移酵素の活性とそれがもたらすリン脂質の組成変化を詳細に調べることで、主要なリン脂質であるホスファチジルコリンの組成を調節する因子を同定した。また、このような調節が破綻した場合に生じる影響を調べるために、リゾリン脂質アシル基転移酵素の一種である LPCAT1 を欠損したマウスを作製したところ、急性肺障害での死亡率が高まった。

今回の研究は生体膜ホスファチジルコリンが多様性を獲得するメカニズムの一部を明らかにし、それが正しく働くことが生物の生存に重要であることを示した。また、呼吸に関与する界面物質 (肺サーファクタント) の異常によって低体重出生児で発生する呼吸の障害や成人の急性呼吸窮迫症候群に対して、新たな治療法の可能性が期待される。

## 【研究の背景】

リン脂質は生体膜や肺サーファクタント（呼吸を正常にする界面物質）の主成分である。主要なリン脂質は1つの極性基と2つの脂肪酸を持ち、それらは様々な構造を持つ（図）。

生体膜の主成分  
ホスファチジルコリンの模式図

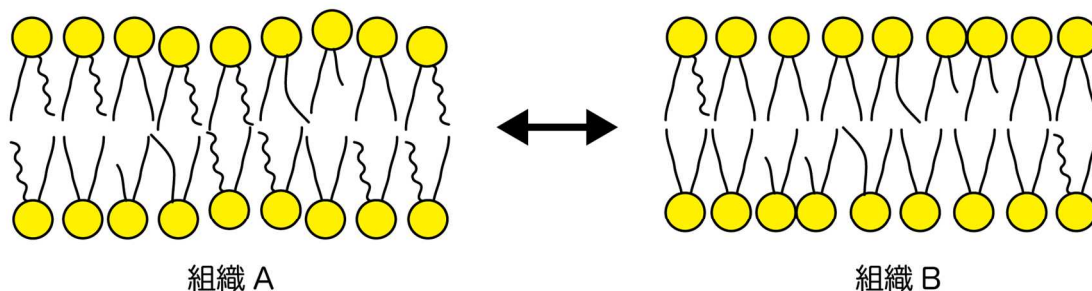


極性基としてホスホコリンを持つホスファチジルコリンというリン脂質は生体に最も多く、その脂肪酸の組成は様々な組織や、病態時などで異なっている。リン脂質の脂肪酸組成を調節する因子としてリゾリン脂質アシル基転移酵素という酵素群が同定されていたが実際にこれらがどのようにホスファチジルコリンの多様性に影響するかは詳しくは知られていなかった。

## 【本研究の概要・意義】

様々なリゾリン脂質アシル基転移酵素がホスファチジルコリンの脂肪酸の組成に与える影響を調べた結果、異なる酵素が様々な脂肪酸を導入することで、各組織に特徴的な組成がみられることがわかった。また、リゾリン脂質アシル基転移酵素の一種である LPCAT1 という酵素を欠損したマウスを作製したところ、肺サーファクタントのホスファチジルコリンの脂肪酸組成に変化が生じていた。このマウスは急性肺障害に高い感受性を持っており、肺において正しいホスファチジルコリン組成を保つことが生体にとって重要であることがわかった。

今回明らかにしたこと



組織ごとに異なるホスファチジルコリンの脂肪酸の組み合わせがどのような酵素によって調節されるかを明らかにした



これが破綻すると様々な疾病に対する感受性が高まる可能性  
(本研究では急性肺傷害)

**【今後の展望】**

ホスファチジルコリンの多様性が形成されるメカニズムは正常な組織を調べて明らかにしたものである。今回提唱したメカニズムが様々な病態時に生じるホスファチジルコリンの変化を説明できるか、また、それが病態の進行に影響するかを調べるのが今後重要である。さらに、本成果は現在、低体重出生児の肺障害に対して投与されている、牛から単離された肺サーファクタント脂質に代わる新たな治療法の開発につながる可能性もある。

なお、本研究は国立国際医療研究センターと東京大学の共同研究である。

**【発表雑誌】**

雑誌名：Cell Metabolism（2014年6月26日オンライン版）

論文名：Lysophospholipid acyltransferases mediate phosphatidylcholine diversification to achieve the physical properties required in vivo

著者名：Takeshi Harayama, Miki Eto, Hideo Shindou, Yoshihiro Kita, Eiji Otsubo, Daisuke Hishikawa, Satoshi Ishii, Kenji Sakimura, Masayoshi Mishina, and Takao Shimizu

掲載日：2014年8月5日号、これに先行し、米国東部夏時間6月26日正午（日本時間6月27日午前1時）に、先行してオンライン版に掲載予定。

**【参照 URL】**

Cell Metabolism ホームページ (<http://www.cell.com/cell-metabolism/home>)

《本件に関するお問合せ先》

国立国際医療研究センター研究所 脂質シグナリングプロジェクト

研究員 原山 武士 (はらやま たけし)

電話 : 03-3202-7181 (内線 2808)      FAX : 03-3202-7364

E-mail: [tharayama@ri.ncgm.go.jp](mailto:tharayama@ri.ncgm.go.jp)

〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1

《取材に関するお問合せ先》

国立国際医療研究センター 企画経営部 研究医療課長

担当 : 高岡 志帆 (たかおか しほ)

電話 : 03-5273-6825 (直通) <10:00~17:00>

E-mail: [stakaoka@hosp.ncgm.go.jp](mailto:stakaoka@hosp.ncgm.go.jp)