

## 流れ

## 脂質の資質

大日方 英<sup>1</sup><sup>1</sup> 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学未来先端研究機構ビッグデータ統合解析センター

## 文献情報

## 投稿履歴：

受付 平成28年 8月18日

修正 平成28年 9月 1日

採択 平成28年 9月 1日

## 論文別刷請求先：

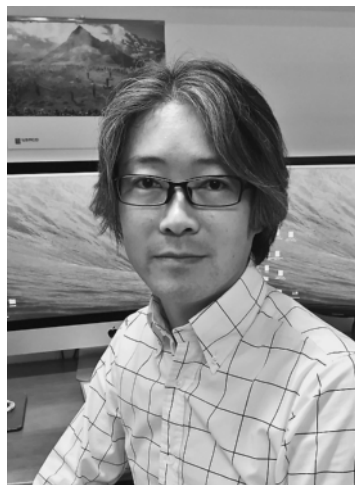
大日方 英

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22

群馬大学未来先端研究機構ビッグデータ  
統合解析センター

電話：027-220-7943

E-mail: obi@gunma-u.ac.jp



生化学の講義などで脂質の話をする時には、脂質には大きく3つの役割があるという話から始めます。すなわち、①栄養素、エネルギーの貯蔵形態、②細胞膜の構成成分、③シグナル伝達物質の3つの機能になります。バランスの良い脂身は食事に絶妙の旨味を与え、体内の脂肪は効率の良いエネルギーの貯蔵形態としてだけでなく、体温の保持やクッションとしての機能も果たします。リン脂質の持つ両親媒性は、脂質二重膜として生体膜の形成に活かされ、細胞が内と外の環境を隔てるのに利用されます。また、必要に応じて強力な生理活性を持つ種々の脂質性メディエーターが産生され、炎症や発熱、血圧調節、細胞増殖など多様な生理作用の制御に関わっています。一般の方々にはネガティブなイメージで語られることが多く、研究者の方々にも扱いの煩雑さから敬遠されがちな脂質ではありますが、脂質は生命の維持に必須な多彩な資質を持つ構成成分であり、その多様性から魅力的な研究領域となっています。

私は、博士課程で東京大学医学部第二生化学教室の清水孝雄教授の門を叩いて以降、シグナル伝達物質としての脂質の役割を研究してきました。脂質の研究といっても、生理活性脂質が機能を果たすためには、その脂質を産生する酵素やシグナルを伝達する受容体といったタンパク質が必要となるので、主な研究対象はこれらのタンパク質となります。2000年に群馬大学医学部生化学講座の助手として赴任してからは、和泉孝志教授のご指導のもと、オーファン受容体のリガンドスクリーニングに取り組みました。オー

ファン受容体とは、アミノ酸配列の相同性から受容体としての機能が予想されるもののリガンド未同定のタンパク質のことで、オーファン受容体のリガンドを決定することで、新たな生理活性物質や生理機能が見い出される可能性があります。脂質性のリガンドにターゲットを絞ってスクリーニングを行った結果、幸いなことにG2Aと呼ばれる受容体がりノール酸やアラキドン酸の酸化物によって活性化されることを見出すことができました。<sup>1</sup> リノール酸は細胞膜や循環リポタンパク質中に豊富に含まれるありふれた脂肪酸です。その酸化物がシグナル伝達物質として機能するというので、酸化ストレスセンサーのような機能を持つのではないかと考え研究を進めましたが、なかなか思うような成果が得られませんでした。自身の研究手技に行き詰まりを感じ始めた頃でもあり、環境を変えるために2009年から米国に研究留学することにしました。

留学先には、生理活性脂質スフィンゴシン1リン酸(SIP)の受容体を同定したTimothy Hla教授の研究室を選びました。SIPはそれまでほとんど脚光を浴びることのなかった脂質でしたが、1998年に血管内皮細胞で発現の高いオーファン受容体Edg1のリガンドとして機能することが同定されたのを契機に急速に研究が進展し、血管内皮細胞の増殖や遊走、血管透過性の制御など正常な血管機能の維持に重要な役割を果たすだけでなく、リンパ球のトラフィッキング制御など免疫系においても必須な、多彩な機能を持つ脂質であることが分かってきました。プロスタグランジ

ンやロイコトリエン類など、生理活性脂質の多くは必要に応じて局所的に産生され、役割を終えると速やかに分解されますが、SIPの場合は常に血液中を一定量循環しています。生体調節研究所の岡島史和先生グループの研究等により、循環SIPのうち約60%は高密度リポタンパク質HDLに結合していることが明らかになっていましたが、SIPがHDL上でどのように保持されているのかは不明でした。留学中に私は、HDLに結合するアポリポタンパク質の1つであるApoMにSIPが結合していることを同定する仕事に携わることができました。<sup>2</sup> ApoMは全HDLのうち約5%の粒子にのみ存在しており、SIPはApoMを持つHDLに選択的に含まれていることが分かりました。以前から、HDLが持つ血管内皮細胞に対する抗炎症効果は、HDL上のSIPによってもたらされているのではないかと考えられていましたが、明確な証拠はありませんでした。この仕事により、ApoMの有無を指標としてSIPを含むHDLと含まないHDLを調製できるようになり、実際にSIPを含むHDLが抗炎症効果を強く発揮することを示すことができました。<sup>3</sup> 血液中のHDLレベルと心血管疾患の発症頻度が逆相関することは多くの疫学的調査から明らかですが、単純にHDLの循環量を増やすだけでは心血管疾患の発症頻度を低減させることはできず、HDLの量よりも質が重要であると考えられるようになってきました。SIPの例から分かるように、HDLの中には特定の生理活性を担う“質の高い”サブpopulationが存在する可能性が高く、今後SIPの研究をHDLの品質評価や、“質の高い”HDLを用いた心血管疾患の予防や治療に発展させていけたらと考えております。

2015年4月に生化学教室に帰任し、2016年1月からは

未来先端研究機構ビッグデータ統合解析センターの准教授としての任を頂きました。未来先端研究機構では、臨床研究と連動したオミックス研究の支援体制を強化しており、次世代シーケンサーや最新の質量分析計が利用可能です。質量分析計を用いた脂質の分析技術の進歩は目覚ましいものがあり、これまでのように産生酵素や受容体などのタンパク質を介して脂質の活性を見るのではなく、脂質そのものを網羅的に観察できるようになってきました。この環境を活かして、脂質の知られざる資質の一端を明らかにできるよう努力していきたいと思います。

最後になりましたが、これまで指導者や同僚の方々、さまざまなご縁に恵まれて研究を続けてこれたことに感謝するとともに、今後も変わらぬご指導を賜りますようお願いして結びとさせていただきます。

## 引用文献

1. Obinata H, Hattori T, Nakane S, et al. Identification of 9-hydroxyoctadecadienoic acid and other oxidized free fatty acids as ligands of the G protein-coupled receptor G2A. *J Biol Chem* 2005; 280: 40676-40683.
2. \*Christoffersen C, \*Obinata H, Kumaraswamy SB, et al. (\*equal contribution) Endothelium-protective sphingosine-1-phosphate provided by HDL-associated apolipoprotein M. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 9613-9618.
3. Galvani S, Sanson M, Blaho VA, et al. HDL-bound sphingosine 1-phosphate acts as a biased agonist for the endothelial cell receptor S1P1 to limit vascular inflammation. *Sci Signal* 2015; 11: ra79.