

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	ホスファチジルコリン欠乏による病態発現の機構解明				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	土谷 正樹
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	原 雄二
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	村上 光
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	平野 航太郎
		所属・職名	薬学部・客員共同研究員	氏名	鈴木 美希
	発 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	土谷 正樹

講演題目
ホスファチジルコリン欠乏による病態発現の機構解明
研究の目的、成果及び今後の展望
人間の細胞の主要なリン脂質であるホスファチジルコリン（PC）は、人体の健康と疾患に深く関与する重要な代謝物質である。PC 代謝の破綻は筋肉・肝臓・神経疾患や癌など広範な病態を発現させる一方で、PC 代謝の恒常性維持は長寿を促すなど、PC 代謝の解明・制御は人類社会の喫緊の課題である。本研究では、さらに PC 合成不良が引き起こす細胞応答の分子実体に焦点を当てることで、「PC 代謝破綻が病態発現に結び付く未知機構」を解明することを目的とする。本研究を通じ、社会的課題の一つである「代謝破綻と老化の因果関係」を紐解き、老化の本質的理解と抗老化戦略への展開を前進させ、健康長寿の達成に貢献する。 ヒト慢性骨髄性白血病由来細胞株 K562 をモデルとして、PC 合成不良を速やかに誘導するために、細胞培養用増殖培地について、独自の完全化学合成培地を開発した。これまで汎用されていた血清含有培地には、リポ蛋白質等に PC が含有されており、細胞への精密な PC 供給の制御が困難であった (<i>Cell Metab.</i> 2023 Jun 6;35(6):1057-1071. e12.). 我々は、基礎培地 Iscove's Modified Dulbecco's Medium (IMDM) に自家調製した FGF2-G3 タンパク質、市販の ITS-G サプリメントおよびアスコルビン酸、鉄イオンを添加することで、K562 が自律的に増殖し続ける培地組成を確立した。この培地には、30 μM の塩化コリン（PC の前駆体）が含まれているが、これを除去することで、PC の新規合成を停止させた。その結果、細胞は増殖することができず、細胞死に至った。 より詳細な細胞内分子機序を明らかにするために、RNA-seq 解析を行い、トランスクリプトーム変化を調べた。完全にコリンを枯渇させた条件（0 μM）では、コリン通常時（30 μM）に比べて、約 150 個の遺伝子発現変化が得られた。ジーンオントロジー解析により、小胞体ストレス応答およびアポトーシスに関連付けられる遺伝子発現変動パターンが得られた。このことから、細胞は、PC 合成不良をアクティブに感知して、細胞生存と細胞死の運命決定に結び付ける新機構が存在することが示唆された。今後、この責任因子をプロテオミクスや CRISPR スクリーンにより同定することを目指す。