

|      |                   |
|------|-------------------|
| 研究区分 | 教員特別研究推進 独創・先進的研究 |
|------|-------------------|

|       |                    |       |         |    |       |
|-------|--------------------|-------|---------|----|-------|
| 研究テーマ | 脂質代謝の破綻と老化が連動する仕組み |       |         |    |       |
| 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 |         | 氏名 |       |
|       |                    | 所属・職名 |         | 氏名 |       |
|       |                    | 所属・職名 |         | 氏名 |       |
|       | 発表者                | 所属・職名 | 薬学部・准教授 | 氏名 | 土谷 正樹 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 講演題目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 脂質代謝の破綻と老化が連動する仕組み                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 研究の目的、成果及び今後の展望                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p>ヒト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。研究代表者は、これまで未解明であったヒト PC 代謝の遺伝子群を網羅探索する独創技術を開拓し、PC 生合成を上流で制御する新規コリントランスポーターFLVCR1 や細胞周期経路 CHK1-CDK2-PCYT1A などを発見してきた（Cell Metab. 2023）。この研究より、これらの PC 代謝制御因子群は、細胞周期進行と増殖に密接に連動することで細胞の老化現象（不可逆的増殖停止）を制御することを見出した。本研究では、さらに細胞周期/増殖に連動する脂質代謝応答の解析に焦点を当てることで、「PC 合成の破綻に伴う脂質代謝の変容が細胞を老化させる未知機構」を明かすことを目的とする。</p> <p>我々は、PC 代謝経路への介入により細胞増殖/細胞死に強く作用する薬理物質を探索する戦略を構築することで、将来的にその薬理物質との相互作用因子を同定することを試みた。まず、PC の頭部構造（トリメチルアンモニウム）が他のリン脂質の頭部構造（例：エタノールアミン）にはない特異な作用を有すると想定し、PC の前駆体のコリンアナログを準備し、構造活性相関を可能にする細胞培養系の構築を行った。コリンの <i>N</i>メチル基の数が異なるアナログについて解析したところ、ジメチル体は細胞増殖活性を示すが、モノメチル体は活性が喪失することがわかった。さらに、ジメチル体の誘導体であるジェチル体は活性を完全に失った。薄層クロマトグラフィー（TLC）により、細胞脂質抽出液について分析し、脂質を蛍光染色するプリムリン試薬を用いたところ、ジェチル体はリン脂質に組み込まれて代謝を受けていることが判明した。このことから、ジェチル体は基質認識を受けて PC 代謝経路に正しく組み込まれているが、リン脂質頭部構造上で細胞増殖の阻害作用を示すことが強く示唆された。今後、さらなる構造活性相関解析を進め、増殖抑制効果を示すアナログを用いて、相互作用因子の探索を進める。</p> |