

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代謝破綻が引き起こす病態発現の機序解析				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	土谷 正樹
	研究協力者	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	平野 航太郎
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	村上 光
		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	
哺乳動物細胞におけるホスファチジルコリン頭部構造への特異な依存機構	
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。しかし、遺伝子・タンパク質に比べ、脂質代謝研究に有効な方法論は乏しく、特にPCが他のリン脂質とどのように違う機序で生命現象に関与するのかを明らかにするアプローチは確立されていない。そこで本研究は「PC頭部構造を改変する技術」を開発した(図)、コリンからPC頭部を合成するKennedy経路を利用し、「コリンに類似する外来化合物が基質として認識・代謝されて、その構造がPC頭部へと変換されること」を原理とする。様々な外来化合物により頭部構造の化学的多様性を拡張でき、頭部構造の違いに依存して膜物性/生物機能に介入できるようになる。特に、細胞膜の脂質分子環境の物理化学的性質を変え、脂質代謝酵素や膜タンパク質の活性や下流シグナル伝達系に影響を及ぼし、細胞活動に介入することができるようになる。本発表では、上記技術の概念実証に成功したので、その研究成果について報告する。現在までに100種類を超える化合物で人工的に頭部構造を改変することに成功し、微小な化学構造の変化により、ヒト細胞の生死が劇的に変わること等の多様な生物効果を発見した。各種オミクス解析により、関連シグナル経路を特定し、PC頭部構造変化に鋭敏に結合変化する膜タンパク質も同定した。さらに、ヒト細胞と酵母でPC頭部構造の選好性が違うことも明らかにし、ヒト細胞がPC頭部構造に特異的に依存するタンパク質群を同定した。今回同定したタンパク質は、ミトコンドリア呼吸鎖複合体の形成に重要であることから、ヒトPC代謝異常性疾患がミトコンドリア機能障害をもたらす分子機序の理解につながる可能性がある。以上の成果は、bioRxivにて報告した(doi: https://doi.org/10.64898/2026.01.06.697852)。	図 外来化合物によるリン脂質頭部の改変