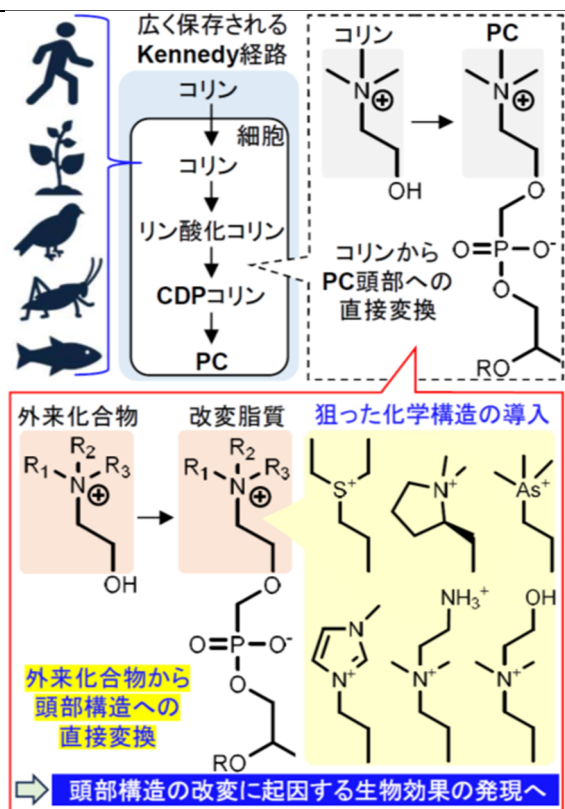


研究区分	教員特別研究推進（独創・先進的研究）
------	--------------------

研究テーマ	コリン代謝の基質選択性の解明に向けたコリンアナログライブラリーの開発				
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・准教授	氏名	稲井 誠
		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	
リン脂質の化学的多様性を書き換えて、哺乳動物細胞に特異なリン脂質への依存性を解明する	
研究の目的、成果及び今後の展望	
生命は脂質が作り出す膜から成る。単純な膜は脂質1成分で成り立つが、実際の生体膜は多彩な脂質に富む。ヒトではホスファチジルコリン(PC)が全リン脂質の過半数を占め、PC合成不良は他の脂質で代償できない様々な疾患をもたらす。ヒトでPCが必須である一方、PCでなく他の脂質を多く持つ虫や菌、PC欠損酵母も知られ、PCは全生物に必須でない。これらの事実は、「ヒトではPC頭部構造を選り好みして生命活動に利用するユニークな機構が潜む」ことを示唆するが、その解明は立ち遅れている。これは遺伝子・タンパク質に比べ、脂質研究に有効な方法論の不足に起因する。 そこで本研究は「リン脂質頭部構造を改変する技術」を開発した(右図)、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、その構造がリン脂質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、リン脂質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、ヒト細胞と酵母でリン脂質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機構の一端を突き止めた。	 図 外来化合物によるリン脂質頭部の改変