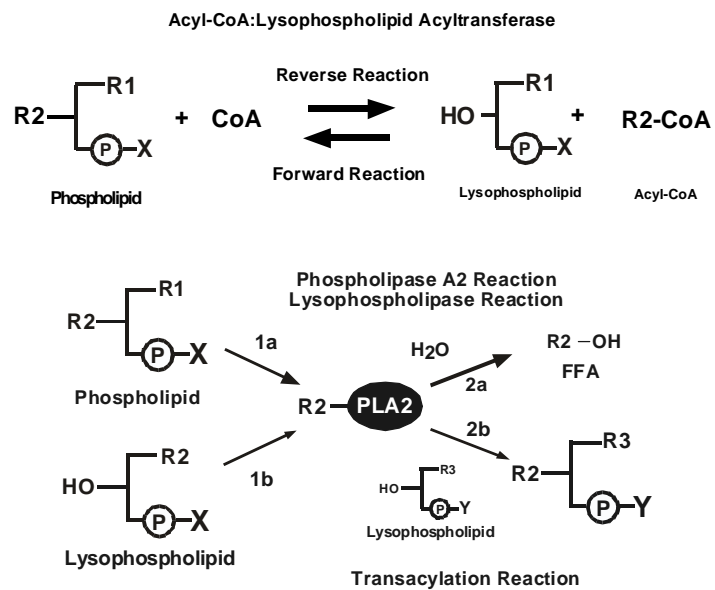


ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	2. 生物系天然物化学
中項目	2-6. 生物多様性に関わる化学と生化学
小項目	2-6-5. 脂質生化学（生体膜のダイナミクス）

概要	
<p>生体膜は生命の根源であり、それがいかにして生じ分解されるか？という命題は古からの課題である。近年、膜リン脂質の脂肪酸リモデリングに関するアシルトランスフェラーゼのクローニングがなされているが、その調節機構は不明のままである。また、従来、リン脂質の分解に関わるとされてきたホスホリパーゼ類がリン脂質を合成する活性を持つことも明らかにされた。生体膜の合成、分解の分子機構を明らかにすることは非常に重要な仮題である。</p>	<p>1) 膜リン脂質はどのようにしてつくられるか？ 2) 膜リン脂質はどのようにして分解されるか？ 3) リン脂質の脂肪酸リモデリングの分子機構はいかに調節されるか？ 4) 生体膜はどのようにつくられ、分解されるか？ 5) アシルトランスフェラーゼ、リパーゼの全容の解明、膜動態への影響 6) 膜リン脂質からの生理活性脂質の合成機構の解明</p>
現状と最前線	
<p>リン脂質は生体膜の主要な構成成分であるが、極性頭部の種類により、多種のリン脂質がある。また、脂肪酸をはじめとする疎水部分を持ち、リン脂質が極性部分と疎水部分を持つという性質が、膜を形成することにつながっている。しかし、疎水部分の多様性、すなわち脂肪鎖の結合様式や種類は非常にたくさんの組合せが存在し、様々なリン脂質分子種が存在する。各種リン脂質の生合成の経路は大筋、明らかにされている。しかし、一旦、リン脂質が合成された後、脂肪酸が他のものに置き換わる「リモデリング」という現象が知られている。このリモデリング機構が膜リン脂質の疎水部分の多様性に関与することは、古くから認識されてきたが、リモデリングの分子機構は明らかでない。私たちはリゾリン脂質を基質とするアシルトランスフェラーゼが、リモデリングに重要な役割を担うことを想定して、研究を行ってきた。私たちは、ミクロソームに CoA を加えると、一過的に相当量のアシル CoA が生成することを見出した。このアシル CoA の生成反応に ATP は必要で無く、従来から知られているアシル CoA 合成酵素 (Acyl-CoA synthetase) とは異なる経路で生成することが示唆された。アシル CoA と並行してリゾホスファチジルコリン (LPC)、リゾホスファチジルイノシトール (LPI) などのリゾリン脂質が生成することから、脂肪酸の由来はリン脂質であることが考えられた。私たちはこれらの結果をもとに、この新規アシル CoA 生成反応が、アシル CoA : リゾリン脂質アシルトランスフェラーゼの逆反応で触媒されることを想定し、様々な解析を進めている。</p>	

この反応系をよく考察すると、アシルトランスフェラーゼの逆反応は、リン脂質の一過的、可逆的な分解に関与している。アシルトランスフェラーゼはリン脂質の合成酵素の一種であるが、その逆反応は分解経路にも関与することが考えられる。アシルトランスフェラーゼの逆反応は膜リン脂質（疎水性）をリゾリン脂質とアシル CoA（親水性）に変換するので、膜のダイナミクスに関与する可能性がある。



一方、ある種のホスホリパーゼ A2 に、脂肪酸転移活性が存在することが見いだされている。これらの知見は、従来、リン脂質分解酵素として認識されていた酵素が、リン脂質の合成にも関与することを示す。アシルトランスフェラーゼやリパーゼが協調して、膜の生合成、分解を司ることが考えられる。

アシルトランスフェラーゼやリパーゼによる膜のダイナミクスの調節を明らかにすることが今後の課題である。

- 1) Yamashita, A., Sugiura, T., and Waku, K. *J. Biochem. (Tokyo)* **122**, 1-16 (1997)
- 2) Yamashita, A., Kawagishi, N., Miyashita, T., Nagatsuka, T., Sugiura, T., Kume, K., Shimizu, T., and Waku, K. *J. Biol. Chem.* **276**, 26745-26752 (2001)
- 3) Yamashita, A., Watanabe, M., Sato, K., Miyashita, T., Nagatsuka, T., Kondo, H., Kawagishi, N., Nakanishi, H., Kamata, R., Sugiura, T., and Waku, K. *J. Biol. Chem.* **278**, 30382-30393 (2003)
- 4) Yamashita, A., Kamata, R., Kawagishi, N., Nakanishi, H., Suzuki, H., Sugiura, T., and Waku, K. *J. Biochem. (Tokyo)* **137**, 557-567 (2005)

将来予測と方向性

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

アシルトランスフェラーゼの全容の解明。遺伝子のクローニングおよび酵素学的な性状の解明。リパーゼ類の生理作用の解明。

- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

アシルトランスフェラーゼ、リパーゼとメンブレンダイナミクスの関連。生体膜はどのようにしてつくられるか？また、その調節はいかになされるか？

キーワード

膜、リン脂質、アシルトランスフェラーゼ、ホスホリパーゼ、生理活性脂質

(執筆者： 山下 純)