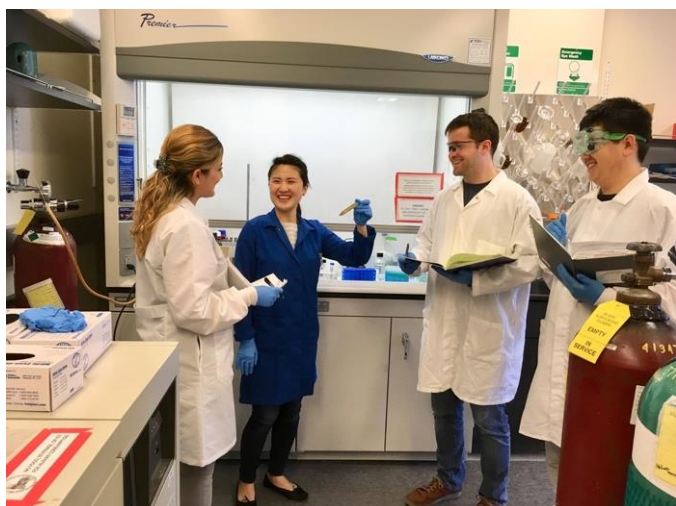


拠点形成研究交流報告：カリフォルニア大学デービス校での共同研究 神経変性疾患の脳におけるオキシリピンの網羅的解析

筆者は、研究拠点形成事業にて計一年間(2017年10月-2018年3月、2018年11月-2019年3月)、協力校のアメリカのカリフォルニア大学デービス校の Ameer Taha 先生のラボにて共同研究を行っております。現在、アルツハイマー病をはじめとする中枢神経疾患の脳や血中における脂質代謝に関する研究が進行中です。脂質の中でも主に酸化した多価不飽和脂肪酸であるオキシリピンに注目しております。オキシリピンは、炎症、抗炎症、神経保護など様々な生理機能に関わることが知られ、その種類は数百種類にも及びます。これまでは、オキシリピン生成の主な経路として、リン脂質などに結合する高不飽和脂肪酸がホスホリパーゼによって切り出され、遊離体として種々の酸化・修飾を受け、活性物質であるオキシリピンに生成するため、主な研究対象は、遊離オキシリピンに限られておりました。しかし、オキシリピンが実際にリン脂質などに結合した状態でも活性を持つことが少しずつ明らかになりつつあり、我々は、遊離オキシリピンのみならず、脂質に結合した、すなわちエステル体のオキシリピンにも注目すべきではという考えに至りました。一方で、オキシリピンは、量が少ないこと、不安定であることからその解析が難しく、エステル体のオキシリピン分析は困難でした。そこで、本共同研究では、安定的に中性脂質または、リン脂質にエステル結合したオキシリピン、および遊離オキシリピンを分離する方法を構築しました。さらに、得られた中性脂質、リン脂質を加水分解し、遊離のオキシリピンを得ることで、それぞれの脂質クラス中に含まれるオキシリピン約 80 分子種を網羅的に定量する方法を確立しました。本法を用いて実際にアルツハイマー病患者や多発性硬化症患者、虚血性モデルマウスの脳のエステル体および遊離オキシリピンを解析したところ、大変興味深いことに、遊離のオキシリピンよりも、エステル体のオキシリピンの方が、健常者と比較して大きな差があることが明らかになりました。さらに、こういった差は、疾患によって挙動が異なることもわかりました。すなわち、中枢神経疾患の脳では、オキシリピンの turnover 変化、もしくは、エステル化したオキシリピン自体が病態変化に関わっていることが示唆されました。現在は、脳でのオキシリピン turnover 変化に特に注目して、その原因解明を行っております。



左：ラボの学生たちと。右：Ameer Taha ラボのグループ写真

(文： 東北大学大学院農学研究科 機能分子解析学分野博士研究員 乙木百合香)