

The Academia Highlight●アカデミア・ハイライト [42]

慢性疾患のカギを握る脂質メディエーター

by うのめ・たかのめ

脂質メディエーターは、さまざまな受容体に作用するシグナル分子の機能を持つ脂質の総称である。魚油に含まれる EPA や DHA などの多価不飽和脂肪酸の多くは、酵素で酸化、生理活性を獲得して脂質メディエーターとなる。これらは心血管保護作用や重症喘息などのアレルギー疾患への抗炎症性を持ち、類似の治療薬探しが盛んに行われている。必要なときに作られ、比較的効果が限定された部位にとどまる特性は非常に魅力的である。

反対に、癌などのさまざまな疾患の発症や進展に関与している脂質メディエーターもある。実のところその詳細はほとんど分かっていないに等しく、総数は不明でたまたま見つかったといったほうが正しい。

それでも 1982 年には代表的な脂質メディエーターであるプロスタグランジン、1985 年にはコレステロールの研究に対してノーベル生理学・医学賞が与えられ、炎症反応を含めた慢性疾患の仕組みが次々と解明されていくものと大いに期待された。ところが脂質メディエーターは微量しか生合成されないため、微量試料を解析する技術がないことが壁になり、停滞を余儀なくされた。

しかしここ数年、微量分析技術や次世代シークエンサーの長足の進歩がマイクログラムどころかナノグラム単位の定量や遺伝子解析を可能にしてくれたお陰で、脂質メディエーター研究は息を吹き返した。たとえば、炭素数 20 以上の長鎖脂肪酸スフィンゴ脂質は、これを産生できないと肝臓の機能異常・肝癌発症、神経細胞の脱髄等が起こるほか、血管バリア機能を始め、生育に必須の機能が損なわれるが、この血中濃度の測定が可能になった。

また、メタボの元凶とされる内臓脂肪型肥

満等の発症には遺伝子の影響が非常に大きいとの説を覆し、遺伝子の影響は実際は 3 割に過ぎず、食生活や運動などの環境要因が糖質、脂質、タンパク質の代謝のバランスを崩すことで生ずることを、オーストラリアの先住民アボリジニの健康調査で明確にしたのも、微量脂質分析の成果である。

脂質代謝異常が引き金になるとされる多発性硬化症は、炭素数 20 のプロスタグランジン類作用を遮断すると軽快する。この脂質メディエーターは特異的な G タンパク質共役受容体群を介し、多様な生理機能にかかわっており、循環器・消化器・骨の恒常性維持、生殖器機能、細胞性免疫応答、脳溢血にともなう神経細胞死やアルツハイマー病の進行防止等々、実に多くの細胞内情報伝達を担っている。そのため、これらの作用機構を解明することで、癌などで炎症が慢性化するメカニズムを明らかにしようとする研究がすでに動き出している。

生体膜が受ける酸化ストレスも疾患を考えるうえで重要である。脂質酸化が加齢性疾患の発症に関わっていることを脂質と酸化脂質の網羅的解析システムで追究し、臨床における病態マーカーや新薬ターゲットになる脂質メディエーターの特定に迫るプロジェクトも成果が出始めた。スフィンゴリン脂質の受容体が関節炎抑制に効果があると判明したのもその一つである。

脂質メディエーターの検出に抗体を用いる従来の方法では、未知のものは検出できない。健常人との網羅的な比較解析で差異の大きなものを拾い上げてその働きを突き止め、慢性疾患等のメカニズム・仕組みの解明に取り組むときが今やってきた。