

栄養の観点から脂質を研究。 最先端の分析機器を使って 創薬ターゲットを探索する



薬学博士 新井 洋由 教授

東京大学 大学院薬学系研究科

研究室紹介

衛生化学教室

***** MASSを活用した メタボロニクスの研究 *****

「研究室では脂質について研究しています。脂質は生命活動における必須成分です。エネルギー源ですが、摂り過ぎると中性脂肪となって生活習慣病の危険が増します。私たちは衛生化学の立場から脂質を栄養素として研究しています」と新井教授に教室を紹介いただいた。

日本人の死因の上位は「がん」、「心臓病」、「脳卒中」。この中で心臓病と脳卒中は循環器の病気だ。その原因は動脈硬化で、危険因子はコレステロールと脂肪である。

内臓脂肪蓄積による肥満は、肥満症、高血圧、糖尿病、高脂血症の原因。新井教授の研究内容は、これらの病気に深い関わりをもつ研究である。

衛生化学教室の研究課題は次の4項目だ。

- 新しい生理活性脂質の機能と疾患の関連の解明。
- 細胞内の脂質(コレステロール、ビタミンなど)輸送機構の解明。
- 細胞内の新しい小胞輸送機構の解明。



○新しいホスホリパーゼの生理機能の解明。

新井教授は「分析装置の進歩が研究レベルを格段に進歩させました。以前は脂質と脂肪酸を集合体として捉えることができませんでした。それがMASS(Mass Spectrometry:質量分析)の性能が向上したことで、タンパク質や脂質を高感度で捉えることができるようになりました。例えば試験管の中に生体分子を入れ酵素反応を見ても、実際の生体内で同じ反応が起きているか証明できませんでした。実際には生体内では基質が違うため異なる反応を示します。MASSの性能向上がメタボロニクス研究の進展を早め、メタボロームではなく網羅的に捉えられるようになりました」という。

教室では最先端のMASSを3台使用。MASSで実際の代謝産物を分析、解明することができるようになった。設備としてのMASSは大学に1~2台というのが一般的。1研究室にMASSが3台もあるということは凄いことである。いうまでもないが研究レベルの高さが感じられる。

脂質や脂肪酸を分析することで、どんな遺伝子が関与し、どう機能しているかがわかってきたという。特定の遺伝子をノックアウトすると資質がどう変化するかを把握できる。短期間でノックアウトを作り、目的とするターゲットを探ることができるようになったわけだ。

***** 生命活動に重要な 高度不飽和脂肪酸 *****

脂質は生体成分の一つで、細胞膜、オルガネラ膜の構成成分としての脂質がある。細胞が膜に覆われているだけでなく、細胞内のミトコンドリアやゴルジ体などのオルガネラ膜も脂質で構成されている。脂質は単なる膜を構成しているだけでなく、オルガネラの機能にも重要な役割を果たしているという。また脂肪酸には、飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸があり、中でも不飽和脂肪酸は炭化水素鎖中に多くの二重結合が含まれる。

脂肪酸のメチル末端から最初の二重結合炭素が3つ目のものを ω -3系高度不飽和脂肪酸と呼ぶ。 ω -3系不飽和脂肪酸は消化管から吸収され、全身の血管や臓器などの細胞膜のリン脂質に取り込まれ細胞機能に変化を与える。 ω -3系不飽和脂肪酸の「エイコサペンタエン酸(EPA)」や「ドコサヘキサエン酸(DHA)」は、がん細胞の増殖を抑制する効果がある。EPAやDHAの効果は、大腸がん、乳がん、前立腺がんにも有効といわれる。

「アラキドン酸」は ω -6系不飽和脂肪酸系の生理活性物質である「ロイコトリエン」や「プロスタグランジン」、「トロンボキサン」の材料になる。そのためアラキドン酸や合成原料のリノール酸は必須脂肪酸であ



***** 生命科学の研究により 創薬ターゲットを探索 *****

「次々と新しい発見があります。MASSの技術の向上で、新しい展開になってきました。私たちの研究では、線虫を使っています。線虫とヒトの遺伝子は共通するものがあるからです。線虫を使って高度不飽和脂肪酸の解明を進めています」と新井教授はいう。

同じ遺伝子を持つ民族でも、食文化が違い栄養素が異なると心筋梗塞などの病気の発症率が違う。EPAやDHAの摂取の違いによるものだ。MASSを活用してEPAやDHAなど代謝産物を解析する過程で、プロスタグランジンに似たものを見出した。炎症を回復する生理活性が見られるという。全部の代謝産物の変動を見ており、構造を解析してアゴニスト(作動薬)を確認していく。

脂肪酸は効率よくアデノシン三リン酸(ATP)を産生してエネルギー源とする。生命活動には重要だが摂り過ぎは生活習慣病につながる。病気が発症すると食事と運動、そして薬による治療が必要になる。臨床では、肥満の患者にイコサペンタエン酸エチル(一般名、EPA製剤)を投与して効果を得ている。

この薬は魚の脂が生理活性を発揮するもの。高度不飽和脂肪酸が細胞膜を流動的にし、脂質が水のように動くようになる。二重結合の酵素が、本来の調節機構を壊して脂肪酸をコントロール。脂肪がたまりにくくなる。肥満防止と同時に、生活習慣病にも効果がみられる。培養細胞を使った実験でもインシュリン抵抗性がみられるのだが、なぜそうなるのかが分かっていなかったという。研究の結果、脂肪酸が取り込まれるシステムが分かってきた。

***** 卒業研究はさせない 4年生から最先端の研究 *****

「薬学は人の健康・生命に役立つ学問です。研究の成果が薬になり、人の健康に貢献します。そこが生命科学と違う点です。学生は4年次から教室で研究活動を開始しますが、卒業レベルの実験ではありません。常に最先端、インターナショナルな研究です。世界の競争相手に勝つ研究を行うことで飛躍的に実力がついていきます」と新井教授。

教室配属になれば20人以上の大学院生が4~5人の4年生を指導し、発言やプレゼンテーションの機会も作る。プレゼンテーションは毎週行われ、プレゼンの後には鋭い質問が待っている。そんな環境の中で成長していくのである。学生は少なくとも、4年次に研究成果を発表、修士課程で国内学会、博士では国際学会で論文発表するという。

新井教授は「毎週のプレゼンがトレーニングになって、会社に入っても実力を発揮しているようです。私たちのプレゼンは最初に笑いをとることが課題です。海外の研究者は発表の前に必ず笑わせませぬ。海外での発表には必要なことです」と話してくれた。

る。ただし必須栄養素ではあっても、過剰な摂取により炎症などの反応が亢進する。日本の食生活では $\omega-6$ 系統の脂肪酸摂取量が増えつつあるという。 $\omega-6$ 系不飽和脂肪酸は、がん細胞の増殖を促進するという。

残念なことにヒトを含む多くの動物種は、不飽和脂肪酸を体内で合成することができず、食物から摂取しなければならない。さらに医療の分野では薬で健康状態の改善をはかる。新井教授は、この高度不飽和脂肪酸に興味をもっておられるようだ。

