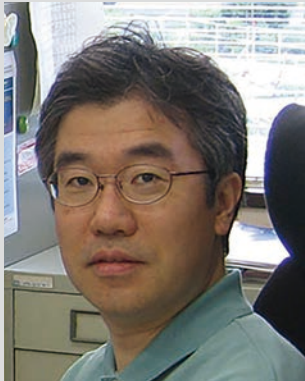


多彩な生理機能・病態制御の 鍵酵素ジアシルグリセロールキナーゼ



坂根 郁夫 Sakane Fumio

大学院理学研究院化学研究部門教授

専門分野：生化学

昭和62年3月 北海道大学大学院薬学研究科博士課程年修了、薬学博士の学位取得

昭和61年4月 日本学術振興会特別研究員（北海道大学薬学部）（～昭和63年3月）

昭和63年4月 札幌医科大学医学部生化学第二講座 助手（～平成4年2月）

平成4年3月 札幌医科大学医学部生化学第二講座 講師（～平成15年1月）

平成9年9月 米国ユタ大学ハンツマン癌研究所 訪問研究員（～平成12年2月）

平成15年2月 札幌医科大学医学部生化学第二講座 助教授（～平成19年3月）

平成19年4月 札幌医科大学医学部生化学第二講座 准教授（～平成21年3月）

平成21年4月 千葉大学大学院理学研究科基盤理学専攻化学コース生体機能化学研究室 教授（現在に至る）

約30年に渡り、脂質代謝酵素のジアシルグリセロールキナーゼの研究を行ってきました。

— どのような研究内容か？

我々は、生体膜中のシグナル伝達脂質とそれを産生・除去する酵素が触媒する化学反応に注目し、それらによって制御される生体機能、更にはその制御機構を分子レベル・化学反応レベルで解析しています。そして、生命が採用したストラテジー「生命が誕生した時点から存在する生体膜を、細胞内外を仕切る壁としてだけではなく、脂質の化学的特徴を遺憾なく活用して細胞機能を調節する」の実像と詳細を生化学的に明らかにして生命の基本原則を解き明かすことを長期目標にしています。

具体的には脂質代謝酵素ジアシルグリセロールキナーゼ (DGK) の生化学的研究を中心に行っています (図1) (論文1、2)。DGKの基質ジアシルグリセロール (DG) と反応産物ホスファチジン酸 (PA) (図1) は両者ともに様々な酵素・タンパク質をターゲットとし、様々な生理活性を有する脂質性シグナル分子であること示してきました。そして、DGKには10種類 (α 、 β 、 γ 、 δ 、 ϵ 、 ζ 、 η 、 θ 、 ι 、 κ) のアイソザイム (酵素としての活性がほぼ同じでありながら、タンパク質としては別種である (別の遺伝子でコードされアミノ酸配列が異なる) 酵素) が存在し (図2)、それぞれが様々な生理機能や病態 (例えば、メラノーマや肝細胞がん等の種々の難治性がん (DGK α 、 η 、 ι)、2型糖尿病 (DGK δ)、双極性障害 (DGK、 η)、

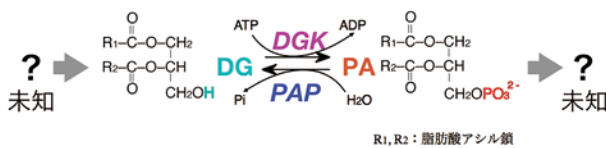


図1：ジアシルグリセロール (DG) キナーゼ (DGK) はDGをリン酸化してホスファチジン酸 (PA) を産生する

てんかん (DGK ϵ)、強迫性障害 (DGK δ)、パーキンソン病 (DGK θ)、免疫抑制 (DGK α) 等) に関与すること (もしくはその可能性) を明らかにしてきました (表1)。また、脂質生化学研究に役立つ方法論の開発・確立にも力を入れています。

最近、我々が独自開発した高感度・高再現性の液体クロマトグラフィー/質量分析法を用いた実験を行ったところ、偶然、意外にも、多くのDGKアイソザイムが利用するDGは「異なる脂肪酸を利用する未知の経路群」により供給されることが強く示唆されました (図1) (論文3、4)。これらDGKが関与する「新規DG代謝経路」が存在すれば、上記の様々な生理・病理現象 (表1) において重要な役割を担う可能性が高いと考えられます。そして、この未知のDG代謝経路を探索・同定することによって、新たな脂質フロンティアを開拓し、脂質新大陸 (脂質関連の新たな研究分野) を発見出来るかもしれません。また、DGKアイソザイムの活性や発現を制

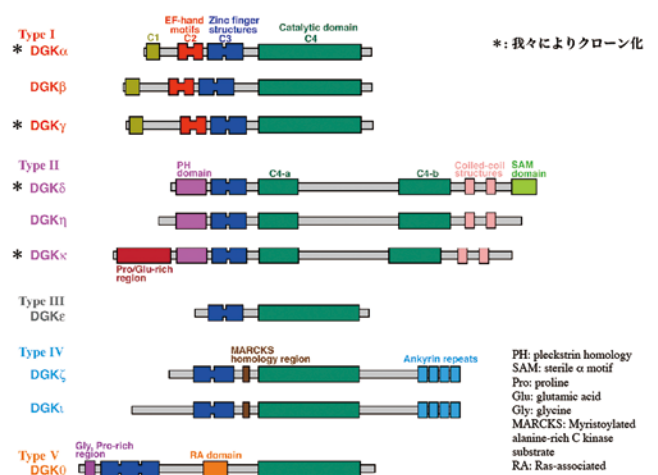


図2：哺乳類DGK分子ファミリー

Type	Isozyme	関与する疾病, 生理機能
Type I	DGK α	悪性黒色腫, 肝細胞がん, 神経芽細胞腫, 乳がん, T細胞不活化
	DGK β	双極性障害
Type II	DGK γ	アレルギー, がん浸潤
	DGK δ	2型糖尿病, がん, 強迫性障害
Type III	DGK η	双極性障害, ADHD, うつ病, 統合失調症, がん
	DGK κ	尿道下裂, 脆弱性X症候群
Type IV	DGK ϵ	てんかん, ハンチントン病, 溶血性尿毒症症候群
	DGK ζ	神経系構築, 虚血性障害, 心肥大, T細胞不活化
Type V	DGK ι	がん, 神経系構築
	DGK θ	コレステロール代謝, インスリンシグナル, パーキンソン病

表1: DGKアイソザイムが関与する疾病、生理機能

御して、それらが関与する上記疾病（表1）の治療にも繋がりたいと考えています。

— 何の役に立つ研究なのか？

基礎研究面では、脂質関連の新経路の発見や、脂質の新機能の解明につながり、そして「脂質新大陸」の発見することが出来ると信じています。そのことによって、新たな研究分野の開拓に繋がると考えます。

応用研究面では、各アイソザイムが決定的に制御する上述の疾病・生理状態（表1）の治療・改善薬の開発も視野に入ってきます。

一例として、DGK α に対する特異的阻害剤が挙げられます。我々が確立したハイスループット活性測定系を用いて、東京大学創薬機構の化合物ライブラリーをスクリーニングして、長年の夢であったDGK α を特異的に阻害する化合物CU-3を世界で初めて（DGKとしても初めて）得ました（論文5）。DGK α 阻害剤は「癌細胞の増殖を抑制し、且つ、癌免疫の活性を亢進する」という二重の効果を持つ画期的・理想的な抗癌剤（図3）の開発に繋がる可能性があります。

更に、最近、飽和脂肪酸の一種、ミリスチン酸をマウス筋管細胞に投与することでDGK δ の発現量を増加させ、筋管細胞でのグルコース取り込みを促進することを明らかにしました。そして、次の段階として、II型糖尿病モデルのNagoya-Shibata-Yasuda (NSY) マウスを用いて個体レベルにおけるミリスチン酸投与の効果を検証しました。NSYマウスにミリスチン酸を4週齢から隔日で経口投与し、グルコース負荷実験を行ったところ、24週齢と30週齢のマウスでは、ミリスチン酸投与により顕著な血糖値の低下が認められるという大変興味ある結果が得られました（図4）（論文6）。食品中の「DGK δ の発現量を調節する脂肪酸（ミリスチン酸）」の量を調整することで2型糖尿病リスクを低減できると考えます。本法ではごく一部の脂肪酸の量のみを置き換えて調整するのみで総摂取カロリーは変化させないので（例えば、通常の食用油には殆ど含まれていないミリスチン酸のみを添加して他の脂肪酸と置き換える）、既存のつらく味気ないエネルギー調整食と比べ、より通常食に近い2型糖尿病リスク低減食品の開発に繋がる可能性があります。

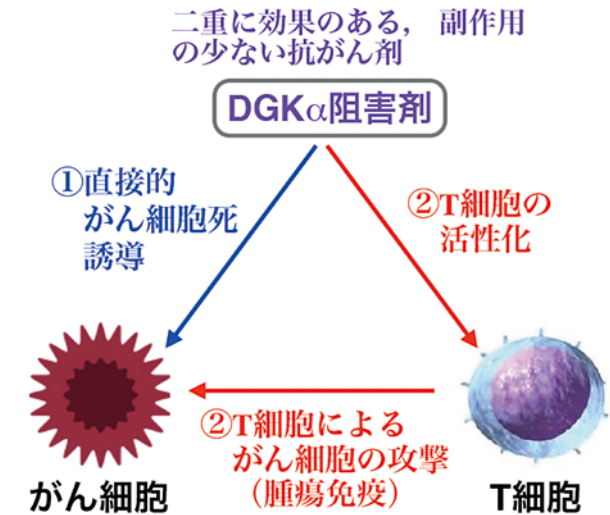


図3: DGK α 阻害剤は難治性がんに対する理想的治療薬になり得る

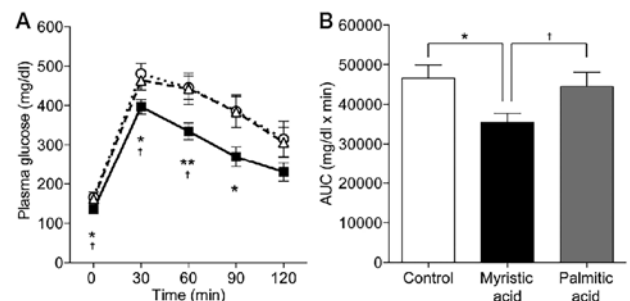


図4: NSYマウス (24週齢) のグルコース負荷試験 (GTT) A: 血糖値の経時変化; B: AUC (曲線下面積)。コントロール: ○、ミリスチン酸: ■、パルミチン酸: △、n=9-14, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (コントロールvsミリスチン酸); † p<0.05 (パルミチン酸vsミリスチン酸)。

— 今後の計画は？

各DGKアイソザイムの未知のDGの供給経路やPAの標的を明らかにして、脂質フロンティアを開拓し脂質新大陸を発見することを目指します。

より特異性が高く、効果の強い各DGKアイソザイムの活性・発現制御法を開発して、各DGKアイソザイムが関与する疾病の治療法・予防法開発に繋げる基盤となる知見を得ることを目指します。

— 関連ウェブサイトへのリンク URL

▶ <http://sakane32.wixsite.com/biofunctionchemistry>

— 成果を客観的に示す論文や新聞等での掲載の紹介

1. Sakane, F. et al. Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Biol.

Lipids, 1771, 793-806 (2007)

2. Sakane, F. et al. Front. Cell Dev. Biol., 4, Article 82 (2016)
3. Sakai, H. et al. J. Biol. Chem., 289, 26607-26617 (2014)
4. Mizuno, S. et al. Biochem. Biophys. Rep., 8, 352-359 (2016)
5. Liu, K. et al. J. Lipid Res., 57, 368-379 (2016)
6. Takato, T. et al. (2017) Diabetologia, in press (DOI: 10.1007/s00125-017-4366-4)

新聞等

上述の成果の一部は、日経新聞、千葉日報、科学新聞、化学工業日報、フジテレビなどで取り上げられました。

—— この研究の「強み」は？

基質 DG と反応産物の PA は共に細胞内情報伝達脂質であることから DGK は近年にわかに耳目を集めています。しかし、我々は、注目を集める以前（約30年前）から DGK にいち早く着目して、世界で初めて cDNA クローン化に成功して分子実体（遺伝子）を明らかにし、そしてその後も DGK アイソザイムの生理機能の解明に貢献してきました。また、共同研究や研究試料・情報供与等の依頼も多く（毎年数十件）、世界の DGK 研究の中心グループとして機能しています。特に、本研究分野は当初あまり注目されていなかったのに、研究する方法論すら未整備で不足していましたが、我々はいち早くその方法論の開発・確立から始め、世界をリードしてきました。即ち、本研究領域は国内外の流行研究の後追いや暖簾分けではなく、研究代表者らが独自に切り開き世界的に先導してきたものです。

—— 学生や若手研究者へのメッセージ

既に誰かが似たようなことをやっていて実験をすればすぐに何かしらの結果が出るような（面白くない）研究課題ではなく、まだ誰もやっていない、どんな結果が出るか分からない、結果が出るかすらも分からないような（面白い）研究課題にどんどん挑戦してもらいたいと思います。