序にかえて

佐々木雄彦

脂質は細胞膜の主要な構成因子として生命を包み，外界との境界を定めている．真核細胞は脂質二重膜によって区画化されたオルガネラを発達させることで，複雑な生命活動を支える機能を巧妙に発現している．さらに，脂質代謝産物は，多細胞生物での協調した細胞応答を司る．

脂質の視点から生命現象のしくみを解き明かす「脂質生物学」の研究が，大きな展開をみせている．脂質メタボロミクス技術の進歩は多種多様な脂質の動態を顕にし，また，新規の脂質代謝酵素や脂質メディエーターならびにその受容体，さらには脂質が制御するタンパク質の同定が進んでいる．ヒト疾患関連遺伝子探索や遺伝子改変生物を用いた研究手法の普及は，幅広い分野の科学者を脂質生物学へと誘う現状を生み出している．生命の根幹にかかわる脂質の多彩な役割を思えばこの流れは自然であり，脂質生物学の今後さらなる振興が予見される．

こうした背景のもとで発行される本書は，細胞膜リン脂質と脂質メディエーターに，焦点を絞って，当該分野の第一線で活躍する国内外の研究者が脂質生物学の最新の知見と研究動向をまとめたものである．

脂質分子の多様性（第１章１～４）

脂質の多様性は，含まれる脂肪酸の炭素鎖長や不飽和度，極性基の種類，リン酸化などの化学修飾の組み合わせにより生み出される．近年，質量分析を検出原理とする脂質解析技術が一気に進歩し，1,000種類以上の生体脂質を短時間で包括的に測定することが可能になってきた．田口らは，日進月歩のリピドミクス研究の分析技術の最前線を解説している（**第１章－１**）．由木らは，検体（組織切片）の位置情報を保持したまま質量分析を行う「質量顕微鏡法」による，グリセロリン脂質，スフィンゴ糖脂質の組織レベルでの分布解析を紹介している（**第１章－２**）．発達期のマウス脳や肝転移大腸がんでの解析例では，膜脂質の組成が細胞の種類や状態によって異なることが鮮やかに示されている．

多様な脂質の生合成経路についての理解も大きな進展をみせている．グリセロリン脂質については，その分子の多様性を生み出すリモデリング経路（Landsサイクル）が1950年代には既に提唱されていたが，酵素の実体は長らく不明であった．進藤らは，この数年次々と発見されている，さまざまな鎖長や不飽和度の異なるアシルCoAを基質とするリゾリン脂質アシル転移酵素を包括して著している（**第１章－３**）．

生体にはいったい何種類の脂質が存在するのか．脂質研究の魅力の１つは，その答

えがまだわからないことにあるかもしれない．平林らは，グルコースを極性基としてもつ新しいグリセロリン脂質であるホスファチジルグリコシドの発見について記している（**第１章－４**）．質量分析計の高感度化が進んでおり，微量であるがゆえにこれまで確認されなかった新規脂質の発見が，今後続くことが期待される．

脂質分子の偏在性（第１章５～11）

極性頭部と疎水性の炭化水素部からなる脂質の物理化学的性質に基因する二重膜形成は，試験管内で単一のリン脂質によってもなしうる．にもかかわらず実際の細胞では，形態の面から，また，機能の面から区別されうる膜区画ごとに，脂質分子種の分布も大きく異なることがわかってきた．脂質は，膜構造の形成と機能の発現に重要で，両者を整合し共役させる生体分子であると考えられる．

藤田らは，急速凍結・凍結割断レプリカ標識法を解説している（**第１章－５**）．この手技により，形質膜内葉でPI(4,5)P_2の分布・動態が，平坦部，カベオラ，コーテッドピットのそれぞれにおいて異なることを示している．Ballaは，特定のホスホイノシタイドを局所的に変動させる方法を紹介している（**第１章－６**）．脂質の機能をオルガネラ膜ごとに探るうえで，非常に有用な方法である．

細胞の生命活動において，生体膜は絶えず変形している．膜形状の変化は脂質とタンパク質の相互作用によって引き起こされる．松岡らは，運動する細胞性粘菌の先導端膜形成を司るホスファチジルイノシトール3,4,5－三リン酸〔PI(3,4,5)P_3〕の１分子イメージング解析により，PI(3,4,5)P_3代謝反応の確率性を背景にする細胞極性化機構を提示している（**第１章－７**）．伊藤は，BARタンパク質，F-BARタンパク質と脂質の相互作用を中心に，生体膜の湾曲や伸長，融合の機構について詳説している（**第１章－８**）．板倉らは，ダイナミックな膜動態を伴う細胞質成分分解システムであるオートファジーの制御タンパク質が，PI3Pとの相互作用やPEとの共有結合によって機能を発揮する過程を解説している（**第１章－９**）．グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）と共有結合するタンパク質は，脂質ラフトに局在してさまざまな生命現象にかかわる．藤田らは，GPIアンカーの付加，リモデリングと選別輸送の行程を総説している（**第１章－10**）．

生体二重膜の内葉と外葉では脂質の構成が大きく異なる．山本らは，外葉から内葉へホスファチジルエタノールアミンを輸送するフリッパーゼの解析から，脂質偏在がもつ生物学的な意義について記している（**第１章－11**）．

細胞膜脂質代謝酵素（第２章）

脂質は遺伝子に直接コードされないが，遺伝情報に基づく生成・分解酵素（代謝酵素）によってその細胞内レベルや局在が制御されている．さまざまな生物種で解明されているゲノム塩基配列の情報は，新規脂質代謝酵素の発見にも恩恵を与えている．岡村は，電位センサードメインと脂質ホスファターゼドメインを併せもつVSPを，ホヤのゲノム解析に端を発して見出し，膜電位による脂質シグナリングの調節という新しい視点を表している（**第２章－１**）．井上らは，線虫でのゲノムワイドRNAiスクリーニングによって同定した，リゾホスファチジルイノシトールにアラキドン酸を転移する酵素mboa-7/LIPIATについて記している（**第２章－２**）．*sn*-2位にアラキドン酸をもつホスファチジルイノシトール分子種が多いことは古くから知られていたが，このことに潜在する生物学的意義について述べている．

一方で，遺伝学，発生工学の手法によって，個々の脂質代謝酵素がもつ生理機能の理解が進んでいる．遺伝子欠損マウスやヒト疾患関連遺伝子の解析によって，生体における脂質代謝の重要性が迫力をもって顕にされている．本書では，ホスホリパーゼA_2（村上ら），ホスホリパーゼC（中村ら），ホスホリパーゼD（本宮ら），ホスホイノシタイド3-キナーゼ（PI3K）（植木ら，Guillermet-Guibertら），ホスホイノシタイドホスファターゼ（佐々木ら）が制御する生命現象と関連する病態について，今日の知見がまとめられている（**第２章３～８**）．各酵素の生理機能の解明は，疾患の新しい治療薬開発への扉をひらく．PI3Kの阻害剤は，がんや炎症性疾患の治療薬としての応用が期待されており，いくつかの化合物が臨床試験の段階にある．この点について，矢守らは，PI3K阻害剤開発と臨床試験の現状を解説している（**第２章－９**）．

脂質メディエーター（第３章）

膜脂質は，近隣の細胞に働きかける細胞外シグナル伝達物質の前駆体としての重要な役割を担う．2010年6月に日本で初のKeystone国際会議が開催されたが，そのMeeting Titleは“Bioactive Lipids: Biochemistry and Diseases”（オーガナイザー：成宮周，清水孝雄，Garret A. FitzGerald）であった．脂質メディエーターの合成酵素や受容体の同定，またこれらに作用する薬物の開発などで，日本人研究者が多くの成果をあげてきた歴史がある．

脂質メディエーターのほとんどはGタンパク質共役型受容体（GPCR）を介して機

能を発揮する．奥野らは，オーファンGPCRを対象とした脂質性リガンド探索の方法を概説している（**第3章－1**）．その実践として，脂質生化学と分子生物学の手法を駆使して，12–HHTを新しい生理活性脂質として同定した経緯が著されている．

アラキドン酸から合成される脂質メディエーターのうち，安田らは，骨疾患，多発性硬化症，虚血再還流障害へのロイコトリエンの関与について，最新の知見をまとめている（**第3章－2**）．また，平田らは，プロスタノイドの免疫細胞への作用に加え，高次脳機能における役割について解説している（**第3章－3**）．これらのエイコサノイドは一般に炎症を惹起する作用を示す．椛島は，皮膚疾患におけるエイコサノイドの役割について，臨床知見を含めて詳説している（**第3章－4**）．一方で，リポキシン，レゾルビン，プロテクチンといった脂質メディエーターは炎症を抑制する．有田は，近年発見されたこれら抗炎症性脂質メディエーターの構造と機能，期待される疾患への適応について述べている（**第3章－5**）．

アナンダミドと2–アシルグリセロールはシナプス後ニューロンで生成され，シナプス前終末のカンナビノイド受容体に作用するユニークな脂質メディエーターである．橋本谷らは，内因性カンナビノイドによるシナプス伝達調節の分子機構の詳細について解説している（**第3章－6**）．

グリセロール骨格をもつリゾホスファチジン酸（LPA）とスフィンゴシン骨格をもつスフィンゴシン1–リン酸（S1P）は，生理活性リゾリン脂質の代表的存在である．藤井らは，LPA生成酵素オートタキシンやLPA受容体の欠損マウスの表現型を総括し，LPAの中枢神経系での機能と神経疾患の治療戦略を提示している（**第3章－7**）．矢冨らは診断医学的見地から，疾患のバイオマーカーとしてのオートタキシンの有用性を解説し，将来の臨床検査への導入に向けた取り組みを記している（**第3章－8**）．大日方らは，S1Pの心血管系，免疫系細胞への作用について最新の知見に加え，自己免疫疾患の新しい治療薬として開発が進んでいるFTY720についても解説している（**第3章－9**）．このようにリゾリン脂質の研究は，疾患の診断と治療への応用という点でも期待を集めている．

以上が本書のアウトラインである．学問の常ではあるが，謎の解明は新たな謎を生み出す．本書に記された幅広い生命現象にかかわる脂質の新規知見には，これからの生命科学研究が向き合うであろう興味深いトピックスが隠見する．

最後に，本企画の機会をくださった羊土社編集部の方々と，お忙しいなか貴重な原稿をお寄せいただいた，執筆者と翻訳者の先生方に厚く御礼を申し上げる．