

## 脂質生物学への誘い

東京理科大学 創域理工学部 生命生物科学科 准教授 なかむら よしかず 中村 由和

## ■ はじめに

「脂質とは何ですか？」と聞かれて皆さんはどのような答えが思い浮かぶでしょうか。あまりイメージが湧かない方も多いのではないかと思います。実際に、高校の生物の教科書でも、核酸やタンパク質と比べて脂質についての記載量は驚くほど少なく、脂質にあまりなじみがないのは仕方ないことと思われまふ。まず最初に、私達の体を形作り、その活動を支える物質の中での脂質の位置付けについて考えてみたいと思ひます。私達の体の中での物質の情報は遺伝子にコードされており、そこからRNAを経てできたタンパク質が様々な機能を果たしています。脂質はこの情報の流れのさらに下流に位置してひいて、タンパク質が働いた結果、作られたり、壊されたりする物質、つまり代謝物の一つであり、細胞の様々な活動を直接、コントロールする位置にあります。では、脂質の定義とは何でしょうか？教科書には「水に溶けずに有機溶媒に溶ける生体分子」と定義されていますが、水によく溶け有機溶媒に溶けにくい脂質分子も存在しています。「長鎖の炭化水素鎖を持つ分子」と構造的に定義されることもあります。コレステロールをはじめとしたステロール骨格を持つ脂質はこの定義には当てはまりませんし、長鎖の定義もあいまいです。このように「脂質とは何か？」という基本的な問いに対してさえ、厳密に正しい答えはないのです。

本稿では、私たちの体内にはどのような脂質が存在してひいて、どのような働きをしてひいるのかについて概説します。本稿をきっかけに脂質生物学に興味を抱いていただけると幸いです。

## ■ 脂質の種類

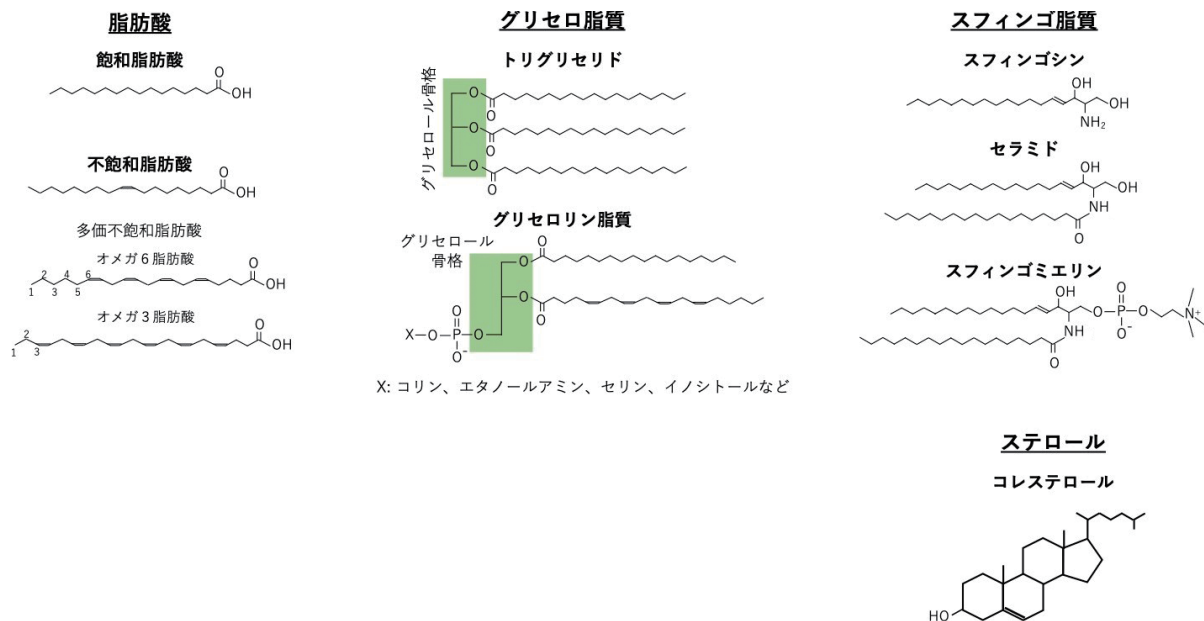
脂質には実に多様な種類がありますが、ここでは、私たちの体の中に存在する主な脂質である脂肪酸、グリセロ脂質、スフィンゴ脂質、ステロールについて説明します。

脂肪酸は疎水性の炭化水素鎖の末端にカルボキシ基

が結合した構造をしてひいます。脂肪酸は生体内では、そのままの状態で存在する場合もありますし、リン脂質や中性脂肪に取り込まれた状態で存在してひいるものもあります。脂肪酸は炭化水素鎖中の二重結合の有無により分類されており、二重結合を持たない脂肪酸を飽和脂肪酸、二重結合を持つ脂肪酸を不飽和脂肪酸と呼びます。さらに不飽和脂肪酸の中で二重結合を二つ以上持つものは多価不飽和脂肪酸と呼ばれてひいて、二重結合の位置によりさらなる分類がされます。炭化水素鎖のメチル基末端の炭素はオメガ炭素と呼ばれ、そこから数えて6番目の炭素に二重結合があるものをオメガ6脂肪酸、3番目の炭素に二重結合があるものをオメガ3脂肪酸と呼びます【図1】。

グリセロ脂質は、グリセロールの三つの水酸基に脂肪酸がエステル結合した構造を基本とした脂質であり、グリセロールと脂肪酸のみからなるグリセリドと、グリセリドの水酸基の一つにリン酸や、リン酸を介してコリン、エタノールアミン、セリン、イノシトールなどの極性基が結合したグリセロリン脂質に分けられます【図1】。グリセリドのうち、三つの脂肪酸が結合したトリグリセリドは、エネルギー源となる脂肪酸を体内に貯蔵する役割をしてひいます。二つの脂肪酸が結合したジグリセリドは細胞内の情報伝達に重要な働きをする酵素であるプロテインキナーゼCと結合し、この酵素を活性化します。グリセロリン脂質は生体膜の主要な構成成分であるとともに、様々な生理活性脂質の原料となる脂質であり、このことについては後ほど詳しく説明します。

スフィンゴ脂質は長鎖アミノアルコールの一種であるスフィンゴイド塩基を骨格として持つ脂質群です。スフィンゴシンのアミノ基に脂肪酸のカルボキシ基がアミド結合したものをセラミドと呼び、スフィンゴシンやセラミドの水酸基に極性基が結合したものを複合スフィンゴ脂質と呼びます。複合スフィンゴ脂質はスフィンゴリン脂質とスフィンゴ糖脂質に大別でき、哺乳動物細胞のスフィンゴリン脂質のほとんどは、セラミドにホスホコリンが結合したスフィンゴミエリンです【図1】。スフィンゴリン脂質や、上述したグリセ



【図1】 生体内に存在する主な脂質の構造  
 不飽和脂肪酸のうち多価不飽和脂肪酸は二重結合の位置によりオメガ6脂肪酸とオメガ3脂肪酸に分けられます。図中の番号はオメガ炭素から数えた炭素の番号です。

ロリン脂質のような分子構造中にリン酸を含む脂質はリン脂質と総称されます。

ステロールはステロイド骨格に側鎖と水酸基を持つ脂質で、動物細胞の代表的なステロールはコレステロールです【図1】。ステロールは細胞膜に存在し、細胞膜の流動性を調節する働きや、スフィンゴリン脂質と相互作用することで、細胞膜上に流動性の低い微小領域を形成します。この微小領域は、それを取り囲む流動性の高い脂質二重膜の海に浮かぶ筏に例えられラフトと呼ばれており、細胞内外を繋ぐ情報伝達場となっています。動物においてはコレステロールはいくつかの機能性分子の原料にもなっています。例えば、コレステロールは、食事により摂取した脂質の吸収を助ける働きをする胆汁酸の原料となります。またアンドロゲン、エストロゲン、プロゲステロンなどの性ホルモンをはじめとしたステロイドホルモンの原料にもなります。

## ■ 脂質の三大機能

脂質は生体内において多様な機能を持っており、生物にとって利用価値の高い生体分子です。脂質の持つ主な機能を大きく分類すると、細胞膜の構成成分としての働き、エネルギー源としての働き、情報伝達因子としての働きの三つに分けられます。

グリセロリン脂質、コレステロール、スフィンゴ脂質などのような疎水性部分と親水性部分を併せ持つ脂質は、疎水性部分を内側、親水性部分を外側に向けた脂質二重膜を形成します。脂質二重膜は通常は水溶性分子や水を通さないため、細胞膜という外部環境に対する障壁を形成でき、これにより外部環境とは独立した閉ざされた環境を作ることが可能となります。

また、脂質は炭化水素鎖のなかにエネルギーを蓄えられるため、生物にとって非常に効率の良いエネルギー源となっています。例えば、グルコースと同等の分子量を持つ脂肪酸が完全にβ酸化を受けた際には、グルコースに比べ約3倍のATPが産生されます。

さらに、脂質は細胞と細胞の間や、細胞の中で情報を伝達する働きも持っています。細胞間の情報伝達に関わる脂質としては、主に細胞の表面に存在する受容体に結合し情報伝達を行う生理活性脂質や、細胞膜を通過した後に、細胞内に存在する受容体に結合しシグナル伝達を行う各種のステロイドホルモンや脂溶性ビタミンがあります。細胞の中では、細胞外からの刺激に応答して、細胞膜のリン脂質が代謝を受け、この代謝産物が細胞の振る舞いに様々な影響を及ぼします。以上のように、脂質は生体内において、多様な働きをしているのです。

## ■ 細胞膜における脂質の非対称分布

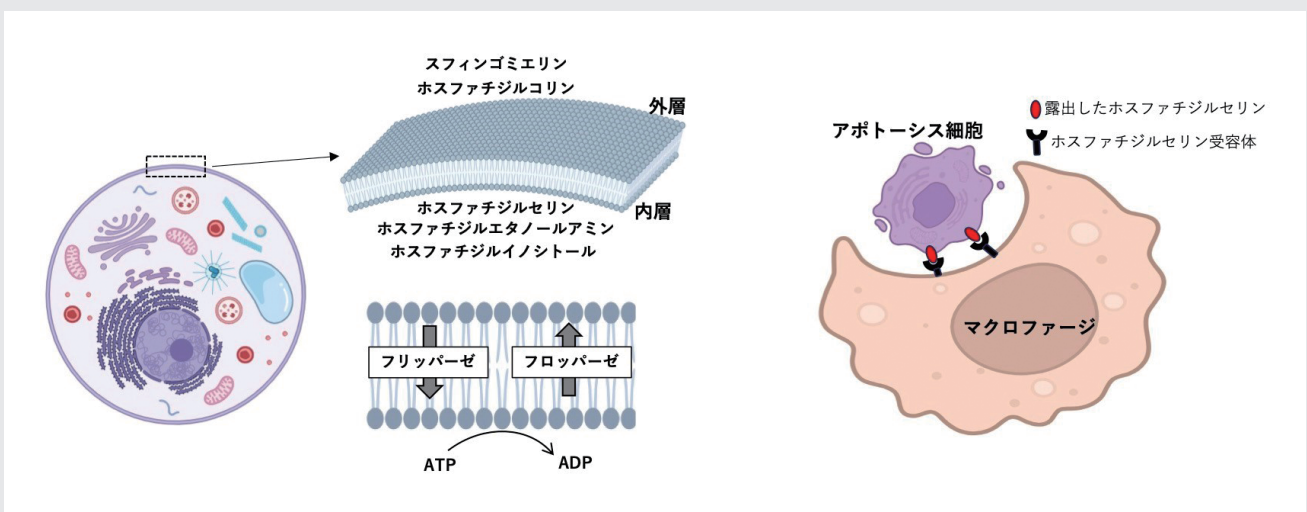
脂質二重膜には、二重膜の外層に位置し細胞の外側に面している脂質分子と、二重膜の内層に位置し細胞の内側に面している脂質分子が存在しますが、多くの脂質は内層と外層の間で非対称に分布しています。この非対称分布は脂質分子を内層から外層に輸送する働きをするフロッパーゼや、外層から内層に輸送する働きをするフリッパーゼがATPのエネルギーを利用して働くことで維持されています【図2】。ATPというコストを払ってまで、脂質分子を非対称に分布させなくてはならない理由とは何なのでしょう？ まだ不明な点も多く残されていますが、これまでにわかっていることを一つ紹介したいと思います。

私たちの体の中では、組織をより良い状態に保つために、細胞が自ら細胞死を起こすことが知られており、このような細胞死をアポトーシスといいます。アポトーシスした細胞は、体内のお掃除屋であるマクロファージにより速やかに貪食され、組織中から取り除かれます。では、マクロファージはどのようにしてアポトーシスを起こした細胞と生きている細胞を見分け、アポトーシスを起こした細胞のみを貪食できるのでしょうか。ここには脂質分子の非対称な分布が重要な役割を果たしています。グリセロリン脂質の一種であるホスファチジルセリンは通常、脂質二重膜の内層に存在していますが、細胞がアポトーシスをする時、外層へと移行し、細胞表面にホスファチジルセリンが露出します。マクロファージはこの細胞表面に露出したホス

ファチジルセリンを目印としてアポトーシス細胞と生きた細胞を識別し、アポトーシスした細胞のみを貪食しているわけです【図2】。この他にも、通常は脂質二重膜の内層に分布するホスファチジルエタノールアミンが、細胞が分裂して二つに分かれる直前の細胞膜において外層に露出し、このことが細胞分裂の正常な進行に関わることも知られています。このように、脂質二重膜において脂質分子が非対称に分布していることは私たちが健康に生きていくために重要な役割を果たしていると考えられています。

## ■ 脂質の流動性と温度受容

細胞膜上において、脂質分子は水平方向に非常に速く動きます。脂質分子の水平方向の動きやすさを決める最大の要因は温度であり、高温であるほど脂質分子は動きやすくなります。また、細胞膜を構成するリン脂質に含まれる脂肪酸の二重結合の数も脂質分子の水平方向の動きやすさを決める要素の一つとなっており、二重結合の数が少ないほど、脂質分子の水平方向の動きは遅くなります。多くの変温動物では、環境温度が変化すると脂質分子の化学構造を変えることが知られており、一般に低温環境下では、動きやすい脂質分子の割合を増やし、逆に高温環境下では、動きにくい脂質分子を増やして、脂質の動きやすさを一定に保とうとします。細胞膜の流動性に大きな影響を及ぼす細胞膜脂質の変化が生物の温度受容に重要な役割を果たしていることを示唆する興味深い研究結果があり、二重



【図2】 細胞膜における脂質の非対称分布

ヒトの細胞では脂質二重膜外層にはスフィンゴミエリンやホスファチジルコリンが多く存在しており、内層にはホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトールなどが多く存在しています。マクロファージはアポトーシスをおこした細胞の細胞膜外層に露出したホスファチジルセリンを認識して、アポトーシスした細胞を貪食します。そのためアポトーシスした細胞の表面に露出したホスファチジルセリンはEat-meシグナルとも呼ばれます。

結合の数が多い脂肪酸をエサとして与え飼育したシヨウジョウバエの幼虫は、通常のエサを与えた幼虫よりも低温を好むことがわかっています。これは、細胞膜に二重結合の数が多い脂肪酸を含むリン脂質が増加し、脂質分子が動きやすくなった結果、脂質分子の動きやすさが適切な程度となるような低温環境をシヨウジョウバエの幼虫が求めたものと考えられ、何らかのかたちで細胞膜の脂質の状態を感知して、それに相応しい環境温度を選ぶ仕組みが生物の体の中に存在していることが示唆されています。

## ■ エイコサノイド、オメガ3脂肪酸、リゾリン脂質

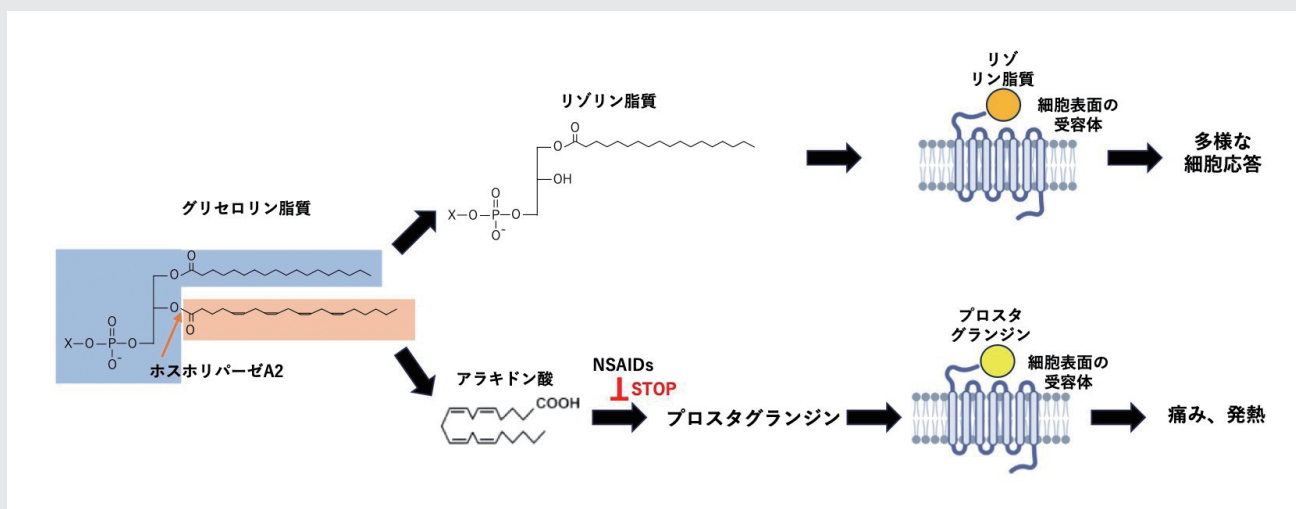
グリセロリン脂質に結合している脂肪酸は、ホスホリパーゼ A2 と呼ばれる酵素によりグリセロリン脂質から切り出されます。グリセロリン脂質には様々な種類の脂肪酸が結合していますが、脂肪酸の一種のアラキドン酸が切り出されると、切り出されたアラキドン酸は酵素による代謝を受けエイコサノイドと呼ばれる生理活性脂質群に変換されます。このようにして産生される生理活性脂質のうち代表的なものはプロスタグランジンという脂質です。産生されたプロスタグランジンは細胞外に放出され、周囲の細胞の表面に存在する受容体に結合し、情報伝達を行うことで炎症時の痛みや発熱を引き起こします【図3】。読者の皆さんがお使いの市販の解熱鎮痛薬の多くは非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）です。この薬はアラキドン酸からプロスタグランジンを作る酵素の働きを抑える働きが

あり、プロスタグランジンの産生を減らすことで解熱鎮痛作用を示します。病院で薬を処方される際に、NSAIDsと一緒に胃薬を処方されたことがある方いるのではないのでしょうか。プロスタグランジンは消化管の粘膜を保護する働きも持っているため、NSAIDsによりプロスタグランジンが作られなくなると、胃粘膜が傷つきやすくなってしまいます。そのため胃薬により胃粘膜を守る必要があるわけです。グリセロリン脂質より切り出されたオメガ3脂肪酸が酵素による代謝を受け産生される代謝物は、プロスタグランジンとは逆に、炎症を抑える働きを持ちます。哺乳動物はオメガ3脂肪酸やオメガ6脂肪酸を体内で作ることができないため、食物から摂取する必要があります。一般にオメガ6脂肪酸に対するオメガ3脂肪酸の割合が高いほど、炎症が発症や悪化に関わる様々な疾患に対して抵抗性になるとされています。

脂肪酸が一つ切り離され、一本足になったリン脂質をリゾリン脂質と呼び、この脂質も細胞外に放出された後、周囲の細胞の表面に存在する受容体に結合することで様々な作用を示します【図3】。

## ■ イノシトールリン脂質

極性基としてイノシトールを持つグリセロリン脂質をイノシトールリン脂質と言い、哺乳動物細胞の細胞膜においては、全リン脂質の数%の割合で存在します。細胞膜に存在する受容体にリガンドが結合したことは、細胞膜におけるイノシトールリン脂質の変化という形で細胞内に情報が伝えられます。イノシトール



【図3】 エイコサノイドとリゾリン脂質

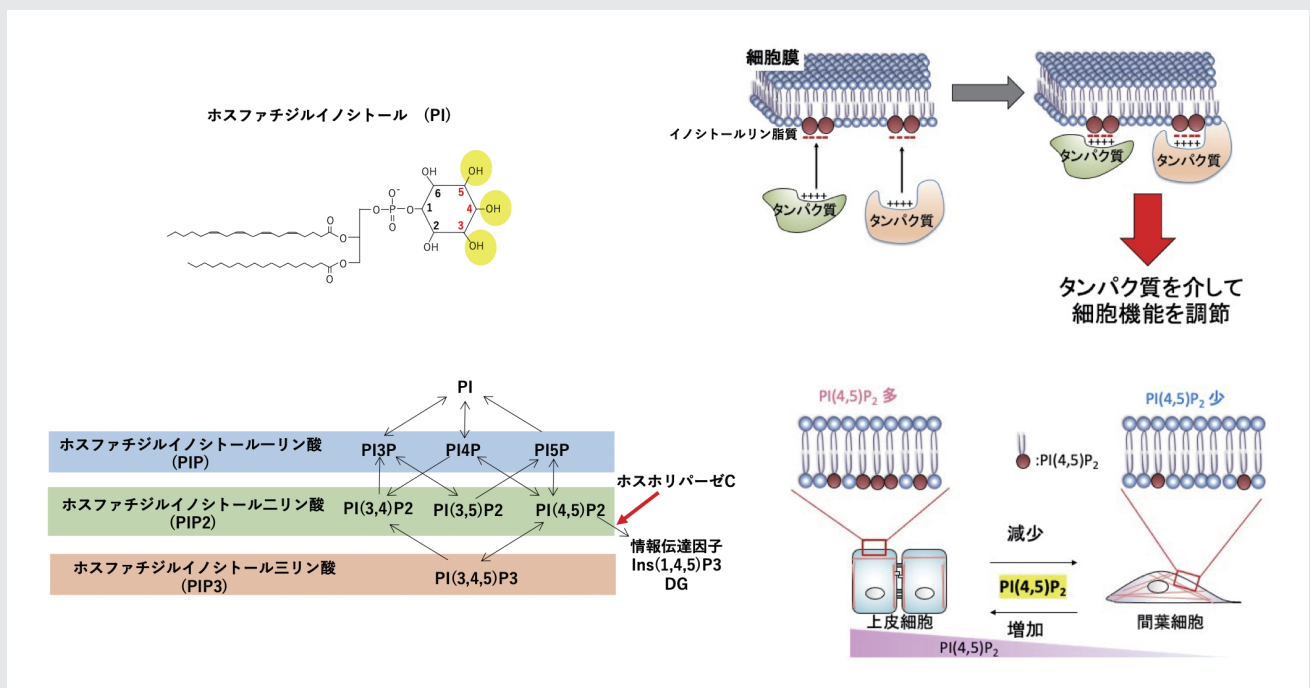
グリセロリン脂質よりホスホリパーゼA2で切り出されたアラキドン酸は酵素による代謝を受け、プロスタグランジンなどのエイコサノイドに変換されます。エイコサノイドや、脂肪酸が一つ切り離され生じたリゾリン脂質は、周囲の細胞の表面に存在する受容体に結合し、多様な細胞応答を引き起こします。NSAIDsはアラキドン酸からプロスタグランジンを作る酵素の働きを抑えることで、解熱鎮痛作用を示します。

リン脂質の共通構造はホスファチジルイノシトールであり、イノシトールの水酸基のリン酸化のされ方によって、異なる7つのリン酸化体が存在します。ホスファチジルイノシトールリン酸 (PIP)、ホスファチジルイノシトールニリン酸 (PIP2) はそれぞれ3種類ずつ存在し、ホスファチジルイノシトール三リン酸 (PIP3) は1種類のみ存在します。これらのイノシトールリン脂質は多様なリン酸化酵素や脱リン酸化酵素によって相互変換を受けています。また、PIP2の一つであるPI(4,5)P2は細胞膜に存在する受容体にリガンドが結合した際に、ホスホリパーゼCという酵素により加水分解され、細胞内の情報伝達因子へと変換されます【図4】<sup>1)</sup>。イノシトールリン脂質の中ではPIが最も多く、PIの数十分の一程度の量でPIPとPIP2が存在します。PIP3はPIの千分の一程度と非常に少量しか存在しないイノシトールリン脂質ですが、がん細胞では通常細胞の100倍程度まで量が増加することであるとされており、「がん脂質」とも呼ばれています。実際にPIP3はがん細胞の増殖、生存、運動を促進する働きをしており、PIP3を産生する酵素が活性化するような遺伝子変異や、PIP3を減らす酵素の働きが失われるような遺伝子変異が多くのがんでみとめられています。イノシトールリン脂質の極性基

は他のリン脂質と比べ分子量が大きく、負電荷に富んでいます。そのため、イノシトールリン脂質は細胞膜上のランドマークとなり、多様なタンパク質と相互作用し、細胞内の情報伝達に重要な役割を果たします【図4】。

細胞内において、脂質により構成される膜には、細胞を包む細胞膜以外にも、ゴルジ体やリソソームなど様々な細胞小器官を包む膜や、細胞内の物質を輸送する小胞の膜など、多様な種類があります。各イノシトールリン脂質は細胞内で固有の分布様式を示しており、例えば、PI4Pはゴルジ体の膜や細胞を囲む細胞膜に多く存在し、PI(3,5)P2はリソソームの膜に多く存在しています。イノシトールリン脂質が示すこのような固有の細胞内分布様式は、細胞内の多様な膜のアイデンティティの決定にも重要な役割を果たすと考えられます<sup>2)</sup>。

最近、筆者らは、細胞どうしが接着しあいシート状の構造となり体や臓器の表面を覆う細胞である上皮細胞には、他の種類の細胞と比較してイノシトールリン脂質の一つであるPI(4,5)P2が多く存在することを発見しました。そこで、上皮細胞のPI(4,5)P2を減らす操作を行なってみたところ、驚いたことに、上皮細胞が上皮細胞らしい細胞間の接着を保てなくなり、



【図4】 イノシトールリン脂質

ホスファチジルイノシトールの3, 4, 5位の水酸基は可逆的なリン酸化を受け七つのリン酸化体が生じます。PI(4,5)P2はホスホリパーゼCにより加水分解され、細胞内の情報伝達因子であるイノシトール1, 4, 5-三リン酸(Ins(1, 4, 5)P3)とジグリセリド(DG)に変換されます。イノシトールリン脂質は分子量が大きく、負電荷に富んだ極性基を持つため、細胞膜上のランドマークとなり、多様なタンパク質と相互作用し、細胞機能の調節に重要な役割を果たします。イノシトールリン脂質の一つであるPI(4,5)P2は上皮細胞に多く存在しており、上皮細胞らしさを決める役割を持つ可能性が考えられています。

まるで別の種類の細胞のような性質に変化してしまいました。さらに驚いたことには、上皮細胞ではない細胞の PI(4, 5)P2 を増やす操作を行なったところ、細胞が上皮細胞のような性質を示すようになりました。これらの発見は、PI(4, 5)P2 は上皮細胞らしさを決める役割を持つ脂質であることを示しており、イノシトールリン脂質が前述した「膜のアイデンティティ」に加え、「細胞のアイデンティティ」を決定する因子である可能性を示すものでした【図 4】<sup>3)</sup>。私達の体の中で発生するがんの大半は上皮細胞に由来するものです。上皮細胞より発生したがん細胞は、次第に細胞間の接着などの上皮細胞らしい性質を失い、動きやすい性質を獲得し、発生部位から離れ、血流に乗り、遠く離れた部位へと転移します。がん細胞が上皮細胞らしさを失うことに PI(4, 5)P2 の減少が関わる可能性も高く、PI(4, 5)P2 の量を維持することでがん転移を防ぐことができるかもしれません。そのため、現在、筆者らはがん細胞の転移のように、細胞が上皮細胞らしさを失う際に PI(4, 5)P2 の量が減少する仕組みを明らかにすることを目指した研究を進めています。

## ■ 脂質やその産生過程を標的とした薬

上述した NSAIDs (アスピリン、インドメタシン、イブuprofen、ロキソプロフェンなど) 以外にも脂質やその産生過程を標的とした薬があります。ここでは、それらのうち、日本人が大きな役割を果たしてきた薬について説明します。

最も有名な脂質異常症治療薬としてスタチンがあげられます。スタチンはコレステロールを産生する過程で働く酵素を阻害する働きをもっており、1970 年代に三共発酵研究所の遠藤章博士によりアオカビから発見されました。スタチンには心臓発作や脳卒中を減らし、生存期間を延ばす効果もあり、20 世紀最大の医学的発見と呼ばれるほどのものとなっています。

スフィンゴリン脂質の一種であるスフィンゴシンーリン酸の働きを抑える薬であるフィンゴリモドは京都大学薬学部の藤多哲朗教授、台糖 (現三井製糖)、吉富製薬 (現田辺三菱製薬) らにより冬虫夏草より発見された分子を基に作られた薬で、発見者の頭文字から FTY-720 と名付けられました。フィンゴリモドはリンパ球が体内を循環することや中枢神経へ移行することを抑えることにより、多発性硬化症に対する治療効果を示す内服薬となっています。

## ■ おわりに

遺伝学や生化学的アプローチにより、私達の体の中で脂質が果たす多様かつ重要な働きが明らかになってきました。本稿では紹介を割愛しましたが、近年の質量分析技術の目覚ましい発展により、私達の体の中には想像以上に多くの種類の脂質が存在することも明らかになってきています。脂質の機能のうち現在までに明らかになっていることは、氷山の一角であり、水面下には、私達が想像すらできないような意外で魅力的な脂質の働きが隠されているに違いありません。生命科学領域に残された大きな未開の地の一つと言える脂質の研究から、興奮するような大きな発見が続々と出てくることを確信して本稿を終わりたいと思います。

## 参考文献

- 1) Nakamura Y., *et al.* (2017) Regulation and physiological functions of mammalian phospholipase C. *J. Biochem.* 161, 315–321, doi: 10.1093/jb/mvw094.
- 2) Posor Y., *et al.* (2022) Phosphoinositides as membrane organizers. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 23, 797–816, doi: 10.1038/s41580-022-00490-x.
- 3) Kanemaru K., *et al.* (2022) Plasma membrane phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate is critical for determination of epithelial characteristics. *Nat. Commun.* 13, 2347, doi: 10.1038/s41467-022-30061-9.

