

課題番号: **LS115**  
助成額: 140 百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成 23 年 2 月 10 日  
～平成 26 年 3 月 31 日

# リン脂質代謝を介した増殖・分化制御機構の解明: 日本 発創薬への基盤作り

深見 希代子 東京薬科大学生命科学部 教授  
Kiyoko Fukami



専門分野  
病態医学  
脂質生化学

キーワード  
分子病態学 / 炎症とがん / 細胞増殖・細胞死 /  
細胞分化 / 疾患モデル / イノシールリン脂質

WEB ページ  
<http://logos.ls.toyaku.ac.jp/~genome/Site/home.html>

## 研究背景

イノシールリン脂質代謝は、ホスホリパーゼ C (PLC) によって PIP2 が分解されることがトリガーとなり、細胞骨格の制御、細胞増殖や分化など様々な細胞機能に関与する。また遺伝子改変マウス等の解析から、リン脂質代謝の生理的な役割が明らかになってきているが、疾患における関与についての詳細は明らかになっていない。

## 研究の目的

イノシールリン脂質代謝の要となる PLC と基質 PIP2 に焦点を当て、組織幹細胞の増殖と分化制御におけるリン脂質代謝の役割を明らかにすることを目的とする。またリン脂質代謝の破綻がもたらす疾患のメカニズムを理解し、治療への創薬基盤の確立を目指す。

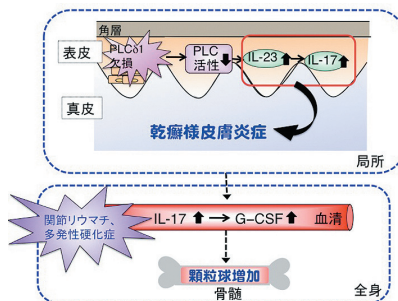
## 実績

代表論文: Nat. Commun., 3, 963, (2012)  
新聞: 1. 日経産業新聞「皮膚に赤い発疹 酵素減が関連か - 東京薬科大、マウス実験」(2012 年 7 月 24 日)  
2. 日刊工業新聞「東京薬科大、乾癬発症に関与する皮膚の脂質代謝酵素を発見」(2012 年 7 月 18 日)

## 研究成果

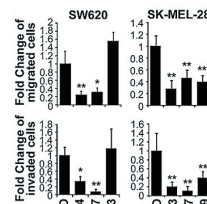
### 皮膚恒常性維持に PLCδ1 は必要である

表皮限定的 PLCδ1 遺伝子欠損マウスが皮膚では IL-23、IL-17 の発現増加など乾癬様の疾患を誘導すると同時に、血中での顆粒球の増加など全身的な異常を引き起す事を明らかにした。更にヒト乾癬患者皮膚では PLCδ1 遺伝子の発現が減少している事等も確認され、PLCδ1 が表皮細胞の増殖と分化制御を介して乾癬発症に強く関与していることが明らかになった。乾癬などの皮膚疾患治療への応用が期待できる (Nat. Commun., 3, 963, (2012))。



### リン脂質代謝酵素は E-カドヘリンの発現制御を介してがん細胞の悪性化を制御する

リン脂質代謝を制御する酵素類が E-カドヘリンの発現制御を介して癌細胞の浸潤能など悪性化に影響する事が明らかになった。またメラノーマ細胞や大腸癌細胞などで E-カドヘリンの発現量回復を指標に、薬剤ライブラリー、低分子量ライブラリーのスクリーニングを行い、メトレキセートや何種類かの低分子量化合物が癌細胞の浸潤・移動能を阻害する事を見出した (Biochem. Pharmacol., 86:1419-29, (2013))。



| Compounds                 | 633                               | 284                         |
|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| E-cadherin expression     | Induce ↑ in SW620                 | Induce ↑ in SK-MEL-28       |
| Cell viability (vs HsCat) | Decrease ↓ in SW620 and SK-MEL-28 | Little effects in SK-MEL-28 |
| Migration/Invasion        | Reduce ↓ in SK-MEL-28             | Reduce ↓ in SW620           |

大腸癌、および「メラノーマ細胞で E-カドヘリンの発現を上昇させる低分子量化合物をライブラリーからスクリーニングし、いくつかの化合物を見出した。これらの化合物はがん細胞の浸潤性、移動性を顕著に阻害した。

2023 年の  
応用展開

遺伝子変異マウスはヒト疾患モデルマウスとして有用であり、病態解明に貢献できる。リン脂質代謝が様々な疾患に直結できていることが明らかになってきており、将来は難治性

疾患の治療へ応用することが期待できる。