

## アトモスフィア

## 脂質生物学のすすめ

井上 圭三

帝京大学薬学部

“生体の主要構成成分でありながら脂質は地味な存在であった”と言うとしかられそうである。しかし、脂質の定義そのものが今に至るまであいまいで、“水に不溶、有機溶媒に可溶の生体成分”を十把一まとめにしたきらいがあり、その機能は？と問われれば“生体膜、リポタンパク質の構成成分として重要である”という以外には一言では言い表せないのも事実である。

他の生体成分に比較して脂質は構造的には多様でありながら、種類はそれほど多くは知られていなかった。構成脂肪酸鎖の多様性を考慮しても、脂質分子の種類はせいぜい  $10^3$  のオーダーと推定される。しかるに、それぞれの分子種の存在意義はほとんどの場合不明であるばかりでなく、ひとつの膜が  $10^2 \sim 10^3$  種類の脂質分子の混合物から構成されているとして、それが意味するところも判っていない。

脂質の構造研究が先達の汗と血のじむ努力の結果着実な前進を遂げてきたことは疑う余地もないが、PAF (血小板活性化因子)、リゾPA (リゾホスファチジン酸)、スフィンゴシン-1-リン酸、アラキドニルモノグリセリドのごとく、極めて単純な脂質の構造・機能の解明が1980年代以降にようやく成され、ごく最近になって結核菌の感染に必須の菌体脂質が同定されるなど“生理活性をもつ脂質”が従来見逃されてきたことも確かである。脂質は低分子でありながら集合して高分子的に挙動し、膜を構成し、状況に応じて膜から離脱し他の膜に侵入、膜中でも離合集散を繰り返す。この特性が活性にも化学的反応性にも多大な影響を与え、機能解明や化学的および生物学的分析を困難にしてきた。PCRなど増幅系が直接には適応できず、有機溶媒などでの抽出操作なくしては定量的捕捉が出来ないなどが、微量にして一過的にしか出現しない脂質が逃げ隠れてきたゆえんであろう。

近年脂質生物学領域においてもゲノム情報が蓄積され、脂質の代謝、動態を制御するタンパク質を遺伝子操作によって自由に改変できるようになってきた。その結果これまでは逃げおおせてきた新規生理活性脂質あるいはその産物が、いよいよ赤日のもとに引き出されようとしている。ところがこの期に及んで、脂質化学の研究がこれまで地味で泥臭く、分子生物学のスマートさに圧されて“若い”ひとたちから敬遠され気味であったためもあって、定量、構造解析などの研究技術がかならずしもきちんと伝承されていないことに気付き、愕然とさせられている。かく言う小生自身、努力を怠った張本人と反省しきりである。

細胞膜や核内にある受容体らしきものが続々と掘り出され、リガンドが不明なためオーファン受容体と呼ばれていることは周知の通りであるが、これらリガンドのうちかなりのものが脂質性の分子である可能性は高い。私達自身が現在想定するに至っている“形態形成過程で暗躍しているはずの未知の脂質あるいはその代謝産物”も同定できれば大きな成果が期待されるが、そのためには脂質化学の手法が必須であり、いささか慌てている次第である。

ゲノム研究の必要性は言うまでもないが、その成果を如何に活用していくか、そのための戦略を熟慮し準備していくことも重要である。タンパク質については“構造生物学”とか“プロテオーム”が目ざされ、ようやく表舞台に再登場してきた感がある。

私としては“脂質を忘れてもらっちゃあ困る”あるいは“これからは脂質生物学の時代です。ゲノムばかりでなく脂質研究にもしっかりと研究助成をして頂きたい”をこの駄文の結論としたい。