

【目的】 細胞膜の主成分であるリン脂質は、グリセロール骨格の *sn*-1 位と *sn*-2 位に脂肪酸（アシル基）が、*sn*-3 位にリン酸基と極性基から成る極性頭部が結合した構造を持つ。極性基と脂肪酸の組み合わせにより、生体内には 1,000 種類以上のリン脂質分子種が存在し、その一部は特定の細胞やオルガネラに偏在し固有の機能を持つことが明らかになっている。このような多様なリン脂質分子種の機能を解明するためには、それぞれのリン脂質分子種の産生に関わる酵素群を明らかにする必要がある。それら酵素群の中で我々は、リゾリン脂質アシル基転移酵素（Lysophospholipid acyltransferase : LPLAT）に着目している。LPLAT はリゾリン脂質に脂肪酸を導入してリン脂質を合成する活性を有するリン脂質産生の最終段階の酵素であり、ヒトゲノムには 14 種類の LPLAT 遺伝子（*LPLAT1*~*14*）が存在する。これまでに遺伝子ノックアウト（KO）マウスを中心とした解析から、*LPLAT12*/*LPCAT3* が C20 : 4（アラキドン酸）含有リン脂質の産生を通じて小腸における正常な中性脂質輸送に、*LPLAT3*/*AGPAT3* が C22 : 6（DHA）含有リン脂質の産生を通じて正常な網膜の層構造の形成や精子形成に寄与することが明らかにされた。しかし、14 種類の LPLAT の多くは、基質特異性などの生化学的機能や個体レベルでの機能が未解明である。一般に、マウスを用いた生理機能解析は遺伝子多重欠損体作出が容易ではない、発生期の解析の難易度が高いなどの欠点がある。よって、哺乳類と類似の脂質組成や LPLAT 保存性を有するモデル生物を導入することで LPLAT 研究が加速できる。

【方法】 本研究ではまず、マウスに次ぐ新たなモデル生物を検討した。哺乳類とのリン脂質分子種組成の類似性、LPLAT の保存性を指標に幅広いモデル生物を探索した結果、ゼブラフィッシュが LPLAT とリン脂質分子種を解明するためのモデル生物として有用であることを見出した。本研究ではさらに、当研究室において培養細胞やマウス個体レベルでリン脂質の *sn*-1 位に C18 : 0（ステアリン酸）を導入する LPLAT として見出された *LPLAT7*/*LPGAT1* に着目し、CRISPR/Cas9 法を用いて *lpgat1* KO ゼブラフィッシュを作製しその生理機能解析を実施した。

【結果】 さまざまモデル生物種（マウス、ゼブラフィッシュ、ショウジョウバエ、線虫、酵母、大腸菌）について、LC-MS/MS を用いたリン脂質分子種組成解析と、LPLAT 分子の保存性の解析を行い、ゼブラフィッシュのリン脂質分子種組成は哺乳類と高い相関性を示した（図）。哺乳類に保存される LPLAT 分子も、ゼブラフィッシュでほぼ完全に保存されていた。*lpgat1* KO ゼブラフィッシュは発生異常、精子受精異常を示し、ステアリン酸（C18 : 0）含有ホスファチジルエタノールアミン（PE）が特異的に減少していた。一方、C18 : 0-PE を相補するように、パルミチン酸（C16 : 0）含有ホスファチジルエタノールアミン（PE）が顕著に増加していた。以上の結果は、魚類以上の高等真核生物では、LPLAT 分子すなわち、リン脂質分子種は高度に保存され特異的な機能を持つこと、生体はリン脂質脂肪酸鎖長のわずかな違い（C18 : 0 と C16 : 0 の炭素数 2 の違い）を認識する機能があることを示唆する。

リン脂質分子種の種間での保存性

