

# 25V-am08

リゾリン脂質アシルトランスフェラーゼ (LPLAT) 反応を阻害する化合物の探索

○川名 裕己<sup>1</sup>, 大城 太一<sup>3</sup>, 供田 洋<sup>3</sup>, 青木 淳賢<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>東北大院薬・分子細胞生化学分野, <sup>2</sup>AMED-CREAT, <sup>3</sup>北里大薬・微生物薬品製造学教室)

【背景・目的】細胞内において産生されたリゾリン脂質はリゾリン脂質アシルトランスフェラーゼ (LPLAT) により速やかにアシル化反応を受けることが知られている。この反応を担う LPLAT の機能に関しては一部の分子を除き解析が進んでいない。その理由としてこの反応を担う分子が数十種類存在し、それらが重複して機能していることが考えられ、実際に単独の機能抑制ではこれまで基質のリゾリン脂質の変動を捉えることが難しかった。広く LPLAT 活性を阻害できうる化合物は LPLAT の機能を解析する上で有用なツールになりうる。我々はこれまでにある種のアシル CoA コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害剤が LPLAT の阻害により細胞レベルでリゾリン脂質を蓄積させる作用を見いだした。そこで本研究では LPLAT 反応阻害活性を示す化合物を見いだすことを目的として市販および天然物由来の ACAT 阻害剤の細胞レベルでのリゾリン脂質蓄積活性を評価した。

【方法】HEK293A 細胞を用い、HBSS 条件下において化合物で 37°C 1 時間処理を行い、メタノールにより脂質を回収して LC-MS/MS 解析により sn-1 型/sn-2 型リゾリン脂質の変動を解析した。さらに PLA 過剰発現細胞での検証も行った。

【結果・考察】リゾリン脂質の蓄積を強く誘導する化合物が複数見いだされた。蓄積してくるリゾリン脂質の種類や強さは化合物により様々であったが 1-アシル型リゾリン脂質に加え、2-アシル型リゾリン脂質の蓄積を誘導する化合物も多く見いだされたことから細胞レベルでの代謝回転はこれまでよく解析されていた sn-2 位に加えて sn-1 位の回転も活発に起こっていることが示唆された。また一部のリゾリン脂質を特異的に蓄積させる化合物はその誘導体が LPLAT の特異的阻害剤の開発につながることを考えられる。