

○村上 誠<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京大院医 疾患生命工学セ 健康環境医工学部門

コリンは必須の栄養素であり、その大部分はホスファチジルコリン (PC) の構成要素として細胞膜に貯蔵される。肝臓において、コリンのメチル基はベタインを介してメチオニン回路に転送され、メチル基供与体である S アデノシルメチオニン (SAM) の生成に関わる。食事由来の外來性コリンに加えて、生体内には PC を個々の構成要素に分解して内因性コリンを取り出す代謝経路が存在する。しかしながら、この PC 分解経路に関わる酵素の実体及びその生理学的意義は不明であった。我々は、リン脂質代謝酵素 PLA<sub>2</sub>ファミリーの総合的ノックアウトを通じ、PNPLA/iPLA<sub>2</sub>ファミリーに属する2種の酵素が肝臓の PC 分解経路に関わることを発見した。すなわち、PNPLA8 がホスホリパーゼ A (PLA) として PC をリゾホスファチジルコリン (LPC) に、PNPLA7 がリゾホスホリパーゼとして LPC をグリセロホスホコリン (GPC) に順次変換し、さらにその下流で生じた内因性コリンのメチル基がベタインを経てメチオニン回路に転送されることを明らかにした。PNPLA7 または PNPLA8 の欠損マウスは PC から内因性コリンを有効に取り出すことができないため、メチオニン回路へのメチル基のフラックスが乱れ、メチオニン欠乏症に類似した著しい代謝異常を発症する。本研究は、細胞膜 PC から動員される内因性コリンの重要性を初めて解明したものであると同時に、脂質メディエーターの産生及びリン脂質の脂肪酸リモデリングと並ぶ PLA<sub>2</sub>ファミリーの新たな機能を提示するものである。