

## LPCAT1 欠損は視細胞死を誘導する:ミトコンドリア活性酸素種の関与

Nagata, K., Hishikawa, D., Sagara, H., Saito, M., Watanabe, S., Shimizu, T., and Shindou, H. Lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 controls mitochondrial reactive oxygen species generation and survival of retinal photoreceptor cells. *J. Biol. Chem.* 2022 Apr 20;298(6):101958.

本研究では、リゾホスファチジルコリンアシル転移酵素 1 (LPCAT1、LPLAT8) 遺伝子欠損マウスの網膜視細胞において飽和型 PC が減少すること、光非依存的にアポトーシスを誘導すること、ミトコンドリアの活性酸素種 (ROS) が増加することを発見しました。リン脂質生合成酵素の視覚機能における役割を報告しました。

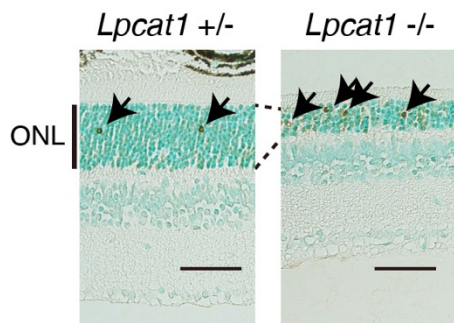
### 研究の背景

網膜の視細胞は細胞の機能や生存のために、特徴的な脂質代謝を行っています。そのため、網膜における脂質代謝の異常によって、視細胞死や網膜変性を引き起こします。リン脂質生合成酵素の一つであるリゾホスファチジルコリンアシル転移酵素 1 (LPCAT1、LPLAT8) は、飽和脂肪酸を持つリゾホスファチジルコリン (LPC) に飽和脂肪酸 (主にパルミチン酸) CoA を導入して、飽和型ホスファチジルコリン (PC) を生合成する機能を持ちます。この遺伝子に変異を持つマウスは、視細胞が消失し、それに伴う網膜変性を引き起こすことが知られていますが、その原因となるメカニズムについては不明な点が多く残っていました。本研究では、LPCAT1 遺伝子欠損マウスを用いて、網膜変性の分子メカニズムを探索しました。

### 本研究の概要・意義

今回、私たちの研究室は、LPCAT1 遺伝子欠損マウスが網膜細胞中の視細胞特異的に、光刺激とは関係なくアポトーシスが誘導されることを見つけました (図 1)。そして網膜のリピドミクス解析では、飽和型 PC の減少を示しました。飽和型 PC が減少することから、リン脂質合成として利用されるパルミトイル CoA が別経路に流れていくのではないかと考えました (図 2)。その中の  $\beta$ -酸化が過剰になると活性酸素種 (ROS) が増加し、この増加は細胞死を引き起こすことが知られています。そこで、このマウスの視細胞ミトコンドリアにおける ROS レベルを調べたところ、野生型マウスに比べて増加を示しました (図 3)。一方、視細胞以外の網膜細胞においては ROS の増加は観察されませんでした。以上より、LPCAT1 が飽和型 PC 合成だけでなく、視細胞の ROS 産生の調節にも関与することが分かりました。LPCAT1 が視細胞の生存に必須であり、視覚機能におけるパルミチン酸代謝調節の重要性を示唆しました。

図 1 TUNEL 染色による網膜組織のアポトーシス細胞の検出



4 週齢の LPCAT1 欠損マウス(右)の網膜組織において、LPCAT1 ヘテロマウス(左)より ONL (視細胞核層)が薄く、TUNEL 陽性細胞(矢印)も増加していました。

bar; 50μm

図 2 パルミトイル CoA の細胞内代謝経路  
 パルミチン酸含有 PC

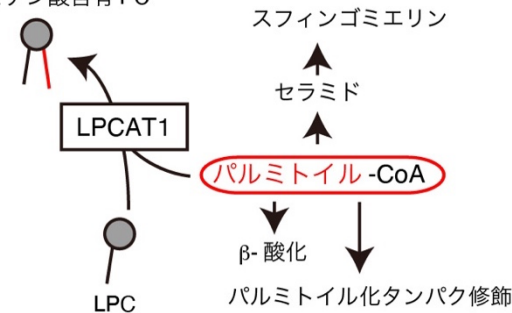
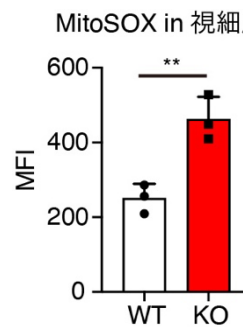


図 3 視細胞ミトコンドリアの ROS レベル



ミトコンドリアの ROS を検出する MitoSOX 試薬を用いた結果、欠損マウスの視細胞で有意に増加しました。

## 今後の展望

今回の結果は、さまざまな網膜変性のメカニズムのうちの 1 つを示しました。パルミチン酸および他の脂肪酸の代謝調節を標的とした創薬は、網膜だけでなく他の組織の治療に役立つ可能性が期待できます。また、LPCAT1 が合成する飽和型 PC が視細胞の維持に寄与している可能性も、今回の解析からは否定できません。

図:Nagata, K., et al. *J. Biol. Chem.* 2022 Apr 20;298(6):101958 より改変

## 用語

1. リゾホスファチジルコリンアシル転移酵素 1 (LPCAT1, LPLAT8)  
 生体膜リン脂質合成酵素の一つであり、主にパルミチン酸含有リン脂質を生合成します。
2. 活性酸素種 (ROS)  
 ミトコンドリアの電子伝達系における副産物として産生されます。
3. 飽和脂肪酸  
 炭素鎖に二重結合を持たない脂肪酸です。二重結合を持つ同じ炭素数の脂肪酸と比べると、高い融点を示します。
4. パルミトイル CoA  
 パルミチン酸と補酵素 A (CoA) がチオエステル結合することで生成されます。
5. β-酸化

ミトコンドリアに取り込まれた脂肪酸 CoA を段階的に酸化し、アセチル CoA を生成します。