

講演番号 : 2B5a10

講演日時 : 3月25日 11:17~ 1号館 B5会場

分裂酵母 *Schizosaccharomyces pombe* においてペンタデカン酸が誘導する脂肪毒性

Lipotoxicity induced by pentadecanoic acid in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*

○星川 陽次郎^{1,2}、代田 夏帆²、松山 晃久^{1,3}、木村 聡¹、LI Sheena^{3,4}、八代田 陽子³、BOONE Charles^{3,4}、津川 裕司^{3,5,6,7}、有田 誠^{6,7,8}、吉田 稔^{1,3,9}、西村 慎一^{1,2,9} (1東大院・農、2広島大院・統合生命、3理研 CSRS、4トロント大・ドネリーセンター、5東農工大院・工、6理研 IMS、7横浜市大院・生命医、8慶大院・薬、9東大・微生物連携機構)

○Yojiro HOSHIKAWA^{1,2}, Natsuho SHIROTA², Akihisa MATSUYAMA^{1,3}, Satoshi KIMURA¹, Sheena LI^{3,4}, Yoko YASHIRODA³, Charles BOONE^{3,4}, Hiroshi TSUGAWA^{3,5,6,7}, Makoto ARITA^{6,7,8}, Minoru YOSHIDA^{1,3,9}, Shinichi NISHIMURA^{1,2,9} (1Grad. Sch. of Agr. Life Sci., Univ. Tokyo, 2Grad. Sch. of Integr. Sci. for Life, Hiroshima Univ., 3RIKEN CSRS, 4Donnelly Cent., Univ. Toronto, 5Dept. of Biotechnol. and Life Sci., Tokyo Univ. of Agr. and Technol., 6RIKEN IMS, 7Grad. Sch. of Med. Life Sci., Yokohama City Univ., 8Grad. Sch. of Pharma. Sci., Keio Univ., 9CRIIM, Univ. Tokyo)

脂質研究における戦略の一つとして生理活性物質を活用することが挙げられる。当研究グループは以前、炭素数 15 の直鎖飽和脂肪酸、ペンタデカン酸 (C15:0) が分裂酵母の生育を阻害し、他の鎖長の脂肪酸は活性を示さないことを明らかにした。この現象を通じて炭素鎖長に依存した脂肪酸の知られざる機能、効果を明らかにできると期待し、我々は C15:0 の作用機序を解明することを目指した。一昨年の 2022 年度大会では、C15:0 が膜脂質にアシル鎖として組み込まれて様々な形態異常を誘導することを報告した。本発表では最新の結果を交えながらさらに発展させた作用モデルを紹介する。

まず、形態解析によって C15:0 が小胞体の異常構造の形成を誘導することが分かった。さらに、リピドミクス解析から C15:0 がオレイン酸に代わってリン脂質に積極的に組み込まれていることが判明した。そこで、リン脂質の生合成酵素を欠損させる、あるいはオレイン酸量や脂肪酸の不飽和化反応を制御すると C15:0 感受性が変化した。以上から、C15:0 を含む膜脂質が蓄積して飽和・不飽和のバランスが崩壊し、膜の物性変化を介して小胞体の形態異常が誘導されることが示唆された。この作用モデルは脂質組成がオルガネラの形態維持に重要であることを示唆する。また、特定の条件では C15:0 以外の飽和脂肪酸にも同様の効果が観察された。これらの結果を踏まえて、C15:0 が誘導する表現型が飽和脂肪酸の蓄積による毒性 (脂肪毒性) として一般化できる可能性について議論する。

One strategy to understand lipids is to utilize bioactive compounds. We have found that pentadecanoic acid (C15:0), but not other fatty acids (FAs), inhibits the growth of the fission yeast. Our aim is to reveal the mechanism underlying this phenomenon to find novel properties of FAs.

First, cytological analyses revealed that C15:0 induces defects in the endoplasmic reticulum (ER) structure. Next, lipidomics showed that C15:0 is incorporated into membrane lipids. Furthermore, the efficacy of C15:0 was altered in phospholipid biosynthesis mutants, or by controlling oleic acid levels and FA desaturation. These results suggest that the altered lipid unsaturation level by C15:0 changed the physical properties of the membrane to deform the ER structures. This scenario emphasizes the importance of the lipid composition for maintaining organelle morphology. Moreover, it was found that FAs other than C15:0 can exert similar activities under certain conditions. We will also discuss the possibility that the unique phenomena of C15:0 are the so-called lipotoxicity that has not been reported in the fission yeast.

fatty acid, endoplasmic reticulum, fission yeast