

2020 年度日本膜学会膜学研究奨励賞

2020 年度日本膜学会膜学研究奨励賞受賞者は下記の通りです。表彰式は膜シンポジウム 2020（2020 年 11 月 12～13 日開催予定）において行う予定です。

2020 年度日本膜学会膜学研究奨励賞受賞者

池田義人（神戸薬科大学）

2020 年度日本膜学会膜学研究奨励賞審査委員会

委員長 後藤雅宏

審査委員

川勝孝博、谷口雅英、宮田隆志、吉岡朋久、野村幹弘、馬越大、斎藤博幸、高野幹久、中瀬生彦、中野実、小暮健太朗、松木均

●2020 年度日本膜学会膜学研究奨励賞受賞者

池田義人（神戸薬科大学）

研究題目

「胆汁酸毒性低減を指向する肝細胞膜リン脂質
トランスポーター活性化因子の探索」



池田義人 氏

受賞対象となる研究に関する論文等

- 1) Ikeda Y., Morita S.Y., Terada T. Cholesterol attenuates cytoprotective effects of phosphatidylcholine against bile salts. *Sci. Rep.*, 7, 306, 1-13 (2017).
- 2) Ikeda Y., Morita S.Y., Hatano R., Tsuji T., Terada T. Enhancing effect of taurohyodeoxycholate on ABCB4-mediated phospholipid efflux. *Biochim. Biophys. Acta.-Mol. Cell Biol. Lipids*, 1864 (10), 1495-1502 (2019).
- 3) Morita S.Y., Ikeda Y., Tsuji T., Terada T. Molecular mechanisms for protection of hepatocytes against bile salt cytotoxicity. *Chem. Pharm. Bull.*, 67 (4), 333-340 (2019) [Review].

受賞者の研究内容

池田義人氏は、胆汁酸の肝細胞毒性に対するリン脂質の保護作用ならびにトランスポーターABCB4 によるリン脂質排出メカニズムについて分子レベルで追究してきた。その研究概要を以下に記載する。

胆汁酸は、界面活性作用を有し、消化管における脂質の吸収などに必要である。その一方で、胆汁酸が高濃度で存在すると、細胞膜のリン脂質二分子膜構造が崩壊するため、深刻な肝障害の原因となる。しかし、どのようにして肝細胞が胆汁酸毒性から

守られているのかということは、十分に解明されていなかった。そこで、池田氏はそのメカニズムに興味を抱き、胆汁中に多く存在するリン脂質とコレステロールが胆汁酸細胞毒性に与える影響を評価した。その結果、リン脂質は胆汁酸による肝細胞損傷を防ぐ働きをするが、コレステロールはそのリン脂質の働きを弱めることを明らかにした。

ABCB4 は、リン脂質の胆汁中への排出に必要なトランスポーターであることが知られており、我々は、胆汁酸の一種であるタウロコール酸が、ABCB4 によるリン脂質排出を促進することを報告していた。この ABCB4 によるリン脂質排出を活性化する化合物の発見は、胆汁鬱滞性肝障害の新規治療薬開発に結びつくことが期待できる。そこで、池田氏が、ABCB4 のリン脂質排出をさらに促進する胆汁酸を探索したところ、タウロヒオデオキシコール酸が極めて強力な促進作用を有することを見出した。さらに、ABCB4 のリン脂質排出メカニズムにおいて、胆汁酸とリン脂質の混合ミセル形成過程が重要であることを示した。

これまでの通説では、コレステロールはリン脂質とともに、胆汁酸細胞毒性を低下させると考えられていた。しかし、本研究により、通説とは逆に、コレステロールは胆汁酸毒性に対するリン脂質の細胞保護作用を減弱させることが判明した。また、これまでに ABCB4 の阻害薬はいくつも報告されていたが、本研究で新たに ABCB4 を強力に活性化する化合物としてタウロヒオデオキシコール酸を突き止めたことは、ABCB4 に限らず脂質トランスポーター研究全体からみても画期的な発見である。これらの一連の研究成果は、今後、新薬開発等を通じて医療へ還元されていくことも期待でき、膜学研究奨励賞に値するものである。

(推薦人 森田 真也)

池田 義人 (Ikeda Yoshito)

この度は、日本膜学会第 42 年会におきまして日本膜学会膜学研究奨励賞を受賞させていただき、誠に有り難うございます。尊敬し、目標とする諸先生方が名を連ねるこの賞を賜り、大変光栄に存じます。ご指導いただきました先生方ならびに共同研究者の皆様に心より御礼申し上げます。

私自身が膜学に興味を抱いたきっかけとして、肥満や脂肪肝の病態形成解明に取り組んでいたことからコレステロールに興味を抱いたことが挙げられます。コレステロールは細胞膜の構成成分であるだけでなく、肝臓内で脂質の腸管吸収に必要な胆汁酸に変換されます。この胆汁酸が有する界面活性作用は、細胞膜のリン脂質二分子膜構造を崩壊させるにもかかわらず、健常時、肝組織が障害されないことはとても不思議でした。そこで、森田真也先生のご指導のもと、胆汁中に多く存在する胆汁酸やコレステロールに加え、リン脂質の重要性に着目した本研究に取り組ませていただきました。研究開始当初、コレステロールはリン脂質とともに胆汁酸の細胞毒性を低下させると推察し、実験を行っていました。そのため、コレステロールが胆汁酸細胞毒性に対するリン脂質の細胞保護作用を減弱させることを示唆する結果が得られたときは、

通説とは逆であったことから、とても不安になったことが思い出されます。そして、膜タンパク質のもつ生理機能に興味を惹かれ、リン脂質トランスポーターABCB4 が、胆汁鬱滞性肝障害に対する薬物治療の標的になり得るのではないかと考え、日々研究に取り組ませていただいております。今後も、肝細胞膜の胆汁酸耐性獲得機構において重要な ABCB4 に関する研究を進めていくことで、膜学発展への貢献および医療への還元を目指し尽力して参ります。

まだまだ若輩の身ではありますが、今回の受賞を励みに、そして日本膜学会膜学研究奨励賞受賞者の名に恥じぬよう精進して参りますので、今後とも本学会の先生方、関係者の皆様の変わらぬご指導ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。