

四つの経路を介して作用を示すことが報告されている¹⁷⁾。また、これら経路のうち、(3)と(4)の各経路は直接的に血管透過性につながり、(1)と(2)の各経路は血管収縮や静水圧の増加を引き起こすことにより、結果として浮腫を引き起こすことが知られている。よって、上記ペプチドはPAF受容体活性化後のいずれかのシグナル経路を阻止している可能性も考えられる。さらには、PAFの他、リゾホスファチジン酸(LPA)などのリゾリン脂質も血管透過性を増大させることから¹⁸⁾、今後、上記ペプチドがPAFやLPAなどにより起こる血管透過性亢進に影響を与えるのかを調べていく必要もある。また最近、PAFによる炎症はPAF受容体に依存しない経路、例えば近年明らかになったLPCの受容体(G2A受容体、GPR4受容体)など、PAF受容体以外のリゾリン脂質受容体などの経路を介して行われることも報告されており¹⁹⁾、Asp-hemolysin由来合成ペプチドが、LPC受容体のようなPAF以外のリゾリン脂質受容体の経路を阻止し、結果としてPAF炎症活性を抑制している可能性も考えられる。今後著者らは、本研究の結果をもとに、Asp-hemolysin由来合成ペプチドの抗炎症作用のメカニズムについてさらなる解析を進めていくとともに、これらペプチドのPAF以外の各種リゾリン脂質活性に対する影響についても検討を進め、最終的には上記合成ペプチドを用いた新しい抗炎症剤の開発ならびに実用化を目指したいと考えている。

謝辞

本研究の一部を実施して頂いた東北薬科大学・環境衛生学教室 熊谷健先生に深く感謝を申し上げます。また、本研究の一部は科学技術振興機構(JST)研究成果展開事業A-STEPの助成により行われたものです。ここに感謝の意を表します。

- 1) Yokota, K., Shimada, H., Kamaguchi, A., & Sakaguchi, O. (1977) *Microbiol. Immunol.*, **21**, 11-22.
- 2) Ebina, K., Sakagami, H., Yokota, K., & Kondo, H. (1994) *Biochim. Biophys. Acta*, **1219**, 148-150.
- 3) 蝦名敬一, 横田勝司, 坂田 平 (1982) 真菌誌, **23**, 246-252.
- 4) 福地祐司 (2001) *YAKUGAKU ZASSHI*, **121**, 423-432.
- 5) Yokota, K., Ichinowatari, S., Ebina, K., & Wakabayashi, N. (1985) *Microbiol. Immunol.*, **29**, 91-101.
- 6) 横田勝司, 一ノ渡俊也, 蝦名敬一 (1984) 真菌誌, **25**, 332-339.
- 7) Fukuchi, Y., Kudo, Y., Kumagai, T., Ebina, K., & Yokota, K. (1996) *Biol. Pharm. Bull.*, **19**, 1380-1381.
- 8) Fukuchi, Y., Kudo, Y., Kumagai, T., Ebina, K., & Yokota, K.

- (1998) *FEMS Microbiol. Lett.*, **167**, 275-280.
- 9) Kudo, Y., Kumagai, T., Fukuchi, Y., Ebina, K., & Yokota, K. (1999) *Biol. Pharm. Bull.*, **22**, 549-550.
- 10) 工藤陽一 (2005) *YAKUGAKU ZASSHI*, **125**, 617-629.
- 11) Tsutsumi, H., Kumagai, T., Naitoo, S., Ebina, K., & Yokota, K. (2006) *Biol. Pharm. Bull.*, **29**, 907-910.
- 12) Shindou, H. & Shimizu, T. (2009) *J. Biol. Chem.*, **284**, 1-5.
- 13) Prescott, S.M., Zimmerman, G.A., Stafforini, D.M., & McIntyre, T.M. (2000) *Annu. Rev. Biochem.*, **69**, 419-445.
- 14) Harayama, T., Shindou, H., Ogasawara, R., Suwabe, A., & Shimizu, T. (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**, 5514-5516.
- 15) Terashita, Z., Tsushima, S., Yoshioka, Y., Nomura, H., Inaba, Y., & Nishikawa, K. (1983) *Life Sci.*, **32**, 1975-1982.
- 16) Casal-Stenzel, J., Muacevic, G., & Weber, K.H. (1987) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **241**, 974-981.
- 17) Uhlig, S., Göggel, R., & Engel, S. (2005) *Pharmacol. Rep.*, **57**, 206-221.
- 18) Hashimoto, T., Ohata, H., & Honda, K. (2006) *J. Pharmacol. Sci.*, **100**, 82-87.
- 19) Dyer, K.D., Percopo, C.M., Xie, Z., Yang, Z., Kim, J.D., Davoine, F., Lacy, P., Druey, K.M., Moqbel, R., & Rosenberg, H. F. (2010) *J. Immunol.*, **184**, 6327-6334.

佐藤 陽, 蝦名 敬一
(いわき明星大学薬学部)

Interaction between Asp-hemolysin-related synthetic peptides and oxidized LDL/lysophospholipids

Akira Sato and Keiichi Ebina (Faculty of Pharmacy, Iwaki Meisei University, 5-5-1, Chuodai-Iino, Iwaki, Fukushima 970-8551, Japan)

投稿受付:平成24年10月3日

ミトコンドリア DNA の母性遺伝を制御する多様な分子機構

1. はじめに

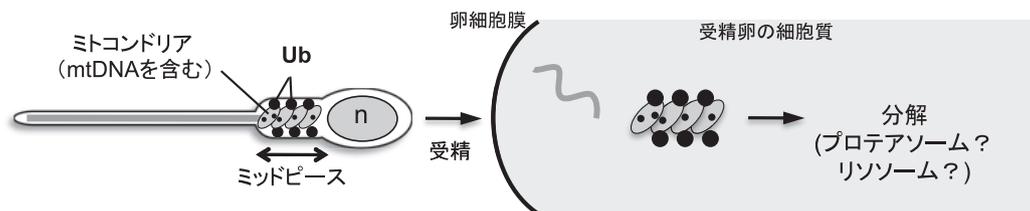
ミトコンドリアは酸化的リン酸化によりATPを産生するエネルギー工場であり、真核生物にとって必須な細胞内小器官(オルガネラ)である。ミトコンドリアは10~20億年前に現在の真核生物の祖である嫌気性真核生物に好気性細菌の α -プロテオバクテリアが共生して誕生したものと考えられており、独自のゲノムDNA(mtDNA)とその複製系を持つ。ヒトの場合、mtDNAは酸化的リン酸化に関わるタンパク質やミトコドリア特異的なrRNA, tRNAをコードする16.5 kbpの環状DNAで、一つの体細胞あたり $10^3 \sim 10^4$ コピー存在する。mtDNAの変異は疾患とも関連し、脳や筋、心臓などに症状が現れるミトコンドリア病

やミトコンドリア糖尿病の原因となること、またがんの悪性化との関連も報告されている¹⁻³⁾。mtDNAの特徴として、ヒトを含む多くの動物種において卵子由来のmtDNAのみが遺伝する母性遺伝の形式をとることが知られている。この母性遺伝を説明するものとして希釈モデルと選択的分解モデルが提唱されている。希釈説とは、もともと卵子には母性ミトコンドリアが大量に存在するので、量的に少ない精子由来の父性 mtDNA は母性 mtDNA に希釈されてしまうという考えである⁴⁾。一方、選択的分解モデルでは、受精後に父性ミトコンドリアまたはその mtDNA のみが選択的に分解・除去されるというものである^{5,6)}。これまでの知見から後者の選択的排除を支持する報告が蓄積されてきていたが、最近さらにその具体的な排除のメカニズムが明らかとなってきた。本稿では、主に動物において mtDNA の母性遺伝に関与するメカニズムについて紹介する。

2. 哺乳類における精子ミトコンドリアのユビキチン化と受精卵における分解

哺乳類において mtDNA が母性遺伝する理由として、父性ミトコンドリアがそもそも卵内に侵入しないためであるという説明が一時期教科書にも記載されていた。これはチャイニーズハムスターの精子が非常に大きく、精子頭部の雄性核は受精卵に入るがミトコンドリアを含む精子尾部は受精卵に入らないという観察による。しかし、このケースは例外的であり、現在ではヒトやマウスなどの父性ミトコンドリアは受精卵に侵入することが確認されている⁷⁾。マウスにおいては、侵入した父性ミトコンドリアとその mtDNA が2細胞期において消失することから、父性ミトコンドリアそのものが排除されると考えられている⁸⁾。さらに、1999年には Schatten らの研究グループにより、アカゲザルやウシの受精卵において父性ミトコンドリア上にユビキチン化が検出されること、これらユビキチン化された父性ミトコンドリアは初期胚において分解されることが報告された (図 1a)⁶⁾。ミトコンドリア上のユビキチン化

a) ユビキチン化された父性ミトコンドリアの受精卵における分解 (哺乳類)



b) 受精卵における父性ミトコンドリアのオートファジーによる分解 (線虫)

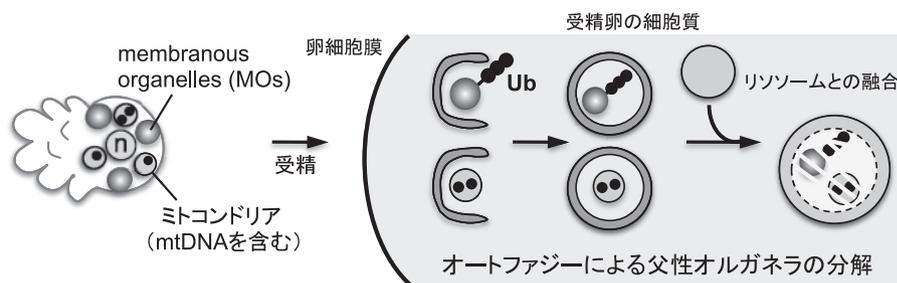


図 1 父性ミトコンドリアの選択的分解による mtDNA の母性遺伝 (哺乳類と線虫)

(a) 哺乳類においては受精前に精子ミトコンドリアがユビキチン (Ub) によって標識される。ユビキチン化された父性ミトコンドリアと内部の mtDNA は受精によって卵子に侵入するが、初期胚において分解される。分解にはプロテアソームやリソソーム系の関与が示唆されている。(b) 線虫においては、卵子に侵入した精子の近傍に局所的なオートファジーが誘導される。精子に由来する父性ミトコンドリアと MOs はこのオートファジーによって選択的に捕捉され、リソソームへ運ばれ分解される。父性 mtDNA の除去もオートファジーに依存している。MOs 上には受精後にユビキチン鎖の集積が起きる。

は雄生殖器官内の精子においてすでに検出されることから、父性ミトコンドリアにあらかじめ付加されたユビキチンが受精後の選択的分解の目印となっている可能性が示された。ユビキチン化されるターゲットの候補の一つとしてプロピキチンが示唆されているが、機能的な重要性は不明である⁸⁾。さらに、父性ミトコンドリアの認識のメカニズムについては興味深い現象が報告されている。まず、近縁異種間交雑では受精卵における父性 mtDNA の分解が同種間の交配に比べて効率的に起こらないことがマウスやウシにおいて観察されている^{5,6)}。ユビキチン自体は高度に保存されたタンパク質であることから、ユビキチン化に加えて種特異的な選択性を生み出す機構が存在する可能性がある。また、肝臓由来のミトコンドリアを受精卵に注入した場合も効率的に排除されないことから、精子に由来するミトコンドリアのみが認識されるようである⁹⁾。ユビキチン化された父性ミトコンドリアを分解するメカニズムについてはまだ決定的な報告はなく、プロテアソーム阻害剤でもリソソーム阻害剤でも影響を受ける^{8,10)}。一方、マウスの受精卵に侵入した父性ミトコンドリアの近傍にオートファゴソームマーカー（後述）の集積が見られるという報告もなされてきている¹¹⁾。プロテアソームやリソソームといった分解系がどのように父性ミトコンドリアの分解に関与するのか、今後の解析が待たれる。

3. 線虫におけるオートファジー依存的な父性ミトコンドリアの選択的分解

筆者らは遺伝学的解析が容易な線虫 *C. elegans* を用いて受精後の父性ミトコンドリアの運命を解析した^{11,12)}。線虫は基本的に雌雄同体であるが、雄個体を用いた交配実験も可能である。そこで、線虫の雄個体において精子ミトコンドリアを蛍光標識し、雌雄同体と交配後、受精卵における挙動を観察した。その結果、線虫においても父性ミトコンドリアが受精卵へと侵入し、その後、2~16細胞期へと胚発生が進行するにつれて徐々に消失していくことを見いだした。次に、この父性ミトコンドリアの分解機構を明らかにするために、細胞の栄養飢餓や異物侵入などに誘導されるオートファジー（自食作用）の関与について検討した。オートファジーとは、細胞質の一部（タンパク質やオルガネラを含む）をオートファゴソーム膜で囲い込み、その後リソソームと融合することによって内容物を分解するシステムである¹³⁾。まず、オートファゴソーム膜のマーカーである LC3/Atg8 の線虫ホモログ LGG-1 の動態を観察したところ、受精直後の受精卵において侵入した精子の近傍に

局所的にオートファゴソームが形成されることを見いだした。さらに、そのオートファゴソームによって父性ミトコンドリアが選択的に取り囲まれ、その後リソソームへと輸送され分解されることが明らかとなった（図 1b）。また、*lgg-1* などオートファジー関連因子の変異体では、父性ミトコンドリアが分解されず幼虫期まで残存することが明らかとなった。さらに、線虫における母性遺伝を mtDNA レベルで解析するために、mtDNA の部分欠損変異で雄の mtDNA を標識し、野生型 mtDNA の雌雄同体との交配を行った。その結果、通常は精子由来の mtDNA 欠損変異は次世代に遺伝しなかったことから、線虫においても mtDNA の母性遺伝は厳格に制御されていることが確認された。一方、オートファジー欠損株において同様の実験を行うと、雄由来の mtDNA 欠損変異が F1 幼虫においても検出された。以上のことから、線虫においては、受精卵に侵入した精子由来の父性ミトコンドリアをオートファゴソームが選択的に捕捉し分解することが、父性 mtDNA の排除のメカニズムであることが明らかとなった。一方、プロテアソーム構成因子の機能阻害によっても父性 mtDNA の分解が遅延することも報告されており、線虫においてもプロテアソームが直接的または間接的に父性 mtDNA の分解に関与している可能性がある¹⁴⁾。

もともとオートファジーは、飢餓の際に細胞の一部を非選択的に分解し再利用することで栄養源を確保するシステムとして発見されたが、近年では特定の基質（傷害を受けたミトコンドリアや病原体など）をオートファゴソームに取り込む“選択的オートファジー経路”も存在することが明らかとなってきている¹³⁾。さらに選択的経路においては、基質のユビキチン化が目印となっているケースが報告されていることから、哺乳類同様に線虫においても精子ミトコンドリアがユビキチン化される可能性が考えられた。しかし、線虫の精子ミトコンドリア上には受精の前後に関わらず、顕著なユビキチン化は検出されていない。代わりに、別の精子由来の膜構造である membranous organelles (MOs, ゴルジ由来の特殊化した膜成分で、精子の受精能に必須であるが、具体的な機能はよくわかっていない) が受精後に強くユビキチン化されることが判明した^{11,12)}。MOs も父性ミトコンドリア同様オートファジーによって分解されることから、このオートファジーによる父性オルガネラの除去を Allogophagy (allogeneic [non-self] organelle autophagy) と命名した¹⁵⁾。父性ミトコンドリアと MOs はそれぞれ単独でもオートファゴソームに取り込まれる様子が観察できることから、少なくとも個別に認識されている

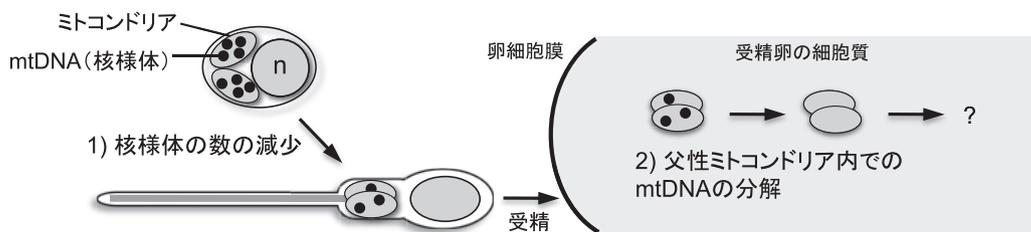
と推察されるが、現時点では父性ミトコンドリアを認識する機構は不明である。MOs上に集積するユビキチンの機能的役割を含め、今後のさらなる解析が必要である。

他の生物種におけるオートファジーの関与は今後の研究が待たれるが、マウスにおいても受精直後の1細胞期胚においてオートファジーが一過的に誘導されることが知られている¹⁶⁾。さらに受精卵中の父性ミトコンドリア近傍にLC3などのオートファジー関連因子が局在することが報告されており、父性ミトコンドリアの分解にオートファジーが関与している可能性がある¹¹⁾。

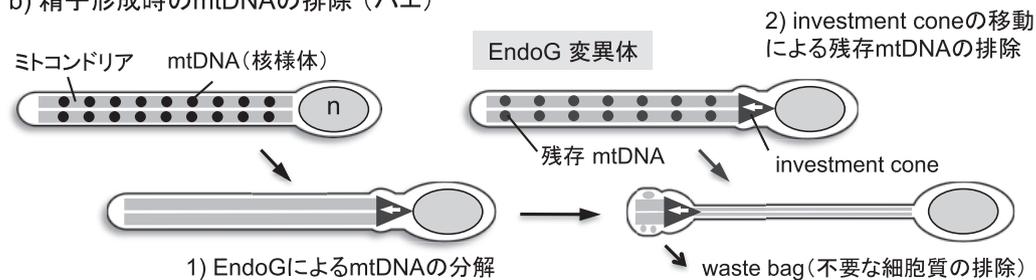
4. 父性 mtDNA の選択的分解

父性ミトコンドリア全体が分解される前に、内部の mtDNA が分解または排除されるケースも報告されている。日本メダカ *O. latipes* の精子において父性ミトコンドリア膜とその中の mtDNA (核様体として存在する) の両者を蛍光染色して観察すると、まず精子形成の過程で mtDNA 量が劇的に減少する。さらに受精後には形態を維持した父性ミトコンドリア内部で父性 mtDNA が消失することが観察されている (図 2a)¹⁷⁾。また、ショウジョウバエ *D. melanogaster* では、精子形成時に父性 mtDNA があらかじ

a) 受精前後の父性 mtDNA の分解 (メダカ)



b) 精子形成時の mtDNA の排除 (ハエ)



c) 配偶子融合後の mtDNA の選択的分解 (真正粘菌, クラミドモナス)

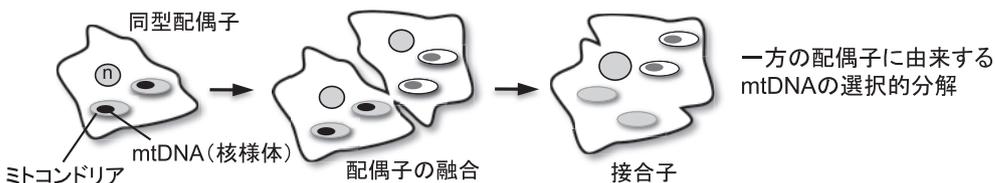


図 2 父性 mtDNA の選択的分解による mtDNA の母性遺伝 (メダカ, ハエ, 真正粘菌, クラミドモナス)
 (a) メダカにおいては精子形成の過程で mtDNA の量が減少する。さらに受精後、構造を維持した父性ミトコンドリアの内部で mtDNA のシグナルが消失することが観察されている。(b) ハエにおいては、精子形成の過程でエンドヌクレアーゼ G (EndoG) による mtDNA の分解が起きる。EndoG 変異体においても、investment cone と呼ばれる構造が鞭毛の基部から先端へ移動することにより、不要な細胞質成分とともに mtDNA も waste bag へ排除され、成熟精子には mtDNA が検出されなくなる。(c) 真正粘菌やクラミドモナスでは同型配偶子の融合により接合子が形成される。接合子では、一方の親に由来するミトコンドリアの内部で mtDNA が選択的に消失する。

め排除されることが報告されてきている¹⁸⁾。ハエの精子ミトコンドリアは精子形成過程で互いに融合し、鞭毛内を貫く約1.8 mmもの細長い構造に変形する。さらに精子形成の最終段階では、investment coneと呼ばれるアクチンを含む構造が鞭毛の基部から先端に移動することで、鞭毛内部の不要な細胞質成分が排除される。野生型精子においては、ミトコンドリアの伸長過程でミトコンドリア内に存在するエンドヌクレアーゼG依存的にmtDNAの分解が起きることが観察されている。またエンドヌクレアーゼG変異体においても、investment coneの移動によってmtDNAがその他の細胞質成分とともに排除され、成熟精子にはmtDNAが検出されなくなる(図2b)。これらの結果から、メダカやハエにおいては受精前または受精後の父性mtDNAの選択的排除が母性遺伝のメカニズムであると考えられる。

片親由来のmtDNAの選択的分解は真正粘菌やクラミドモナスでも観察されている。これらの種では卵子・精子への分化はなく、同じ大きさのミトコンドリアを持つ同型配偶子が融合して接合子となるが、接合子において一方の配偶子に由来するミトコンドリアでのみ内部のmtDNAが消失することが観察されている(図2c)^{19,20)}。クラミドモナスにおいてはmtDNAと葉緑体DNAの片親遺伝に同時に異常を示す変異体が同定されている。この変異体は転写因子GSP1(gamete specific plus-1)とinositol monophosphatase like-1の同時発現により相補されることから、遺伝子発現の制御とイノシトール代謝がオルガネラDNAの選択的分解に関わることが示唆されている²¹⁾。

5. おわりに

このようにさまざまな有性生物において父性ミトコンドリアまたは父性mtDNAを積極的に排除するメカニズムが明らかとなりつつある。一方で、その仕組みには生物種において多様性があること、また複数の機構を併用している場合もあることがわかってきた。“どのようにして一方のミトコンドリアまたはmtDNAのみを認識・排除しているのか”という点については、今後の研究によりさらに詳細なメカニズムが明らかになってくるであろう。もう一つの大きな疑問として、“なぜmtDNAは母性遺伝する必要があるのか”という問いが挙げられる。mtDNAの排除の様式に違いはあっても、mtDNAの母性(片親)遺伝という現象は多くの生物で共通していることから、生理的または進化的になんらかの意義があるはずである。この点については、mtDNAの遺伝におけるもう一つの特徴も同時に考

える必要がある。mtDNAは核DNAに比べて変異頻度が高く、一細胞内に多コピー存在することからも、一個体内において配列の異なるmtDNAが混在するヘテロプラスミーの状態になる傾向にあると考えられる。しかし実際はヘテロプラスミーが安定に維持されるのはまれで、ヘテロプラスミーが生じて数世代のうちに急速にいずれかのmtDNA型のホモプラスミーに移行することが知られている(急調分離)²²⁾。最近、マウスにおいて興味深い報告がなされた²³⁾。彼らはC57BL/6L系統の核型に対し、2種類の健常マウス系統(NZBまたは129S6)に由来するmtDNAをヘテロプラスミーに持つマウスを人工的に作製し、2種類のmtDNAの遺伝を14年にわたり詳細に解析した。NZBまたは129S6のmtDNAはともに健常型でわずか91塩基の違いしかない。それにもかかわらず、mtDNAがヘテロプラスミーを維持していた個体は、同腹のNZBまたは129S6型のホモプラスミーに移行した個体に比べて、夜間の活動量や摂食量の低下、エネルギー消費量の低下、空間学習や記憶能の低下など代謝や行動に変化が観察された。このような差が生じるメカニズムはまだはっきりしないが、この結果はmtDNAがホモプラスミーの状態の方が個体においてより好ましいことを示唆しており、母性遺伝や急調分離はmtDNAのホモプラスミーを維持するために進化したメカニズムなのかもしれない。mtDNAの遺伝のメカニズムにはいまだ謎が多く、また有性生物の進化とも関連する深淵なテーマであることを強く感じている。

- Wallace, D.C. (1999) *Science*, 283, 1482-1488.
- Maassen, J.A., 'T Hart, L.M., Van Essen, E., Heine, R.J., Nijpels, G., Jahangir Tafrechi, R.S., Raap, A.K., Janssen, G.M., & Lemkes, H.H. (2004) *Diabetes*, 53, S103-S109.
- Ishikawa, K., Takenaga, K., Akimoto, M., Koshikawa, N., Yamaguchi, A., Imanishi, H., Nakada, K., Honma, Y., & Hayashi, J. (2008) *Science*, 320, 661-664.
- Gyllensten, U., Wharton, D., Josefsson, A., & Wilson, A.C. (1991) *Nature*, 352, 255-257.
- Kaneda, H., Hayashi, J., Takahama, S., Taya, C., Lindahl, K.F., & Yonekawa, H. (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 4542-4546.
- Sutovsky, P., Moreno, R.D., Ramalho-Santos, J., Dominko, T., Simerly, C., & Schatten, G. (1999) *Nature*, 402, 371-372.
- Ankel-Simons, F. & Cummins, J.M. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 13859-13863.
- Sutovsky, P., Moreno, R.D., Ramalho-Santos, J., Dominko, T., Simerly, C., & Schatten, G. (2000) *Biol. Reprod.*, 63, 582-590.
- Shitara, H., Kaneda, H., Sato, A., Inoue, K., Ogura, A., Yonekawa, H., & Hayashi, J.I. (2000) *Genetics*, 156, 1277-1284.
- Sutovsky, P., McCauley, T.C., Sutovsky, M., & Day, B.N.

- (2003) *Biol. Reprod.*, 68, 1793–1800.
- 11) Sato, M. & Sato, K. (2011) *Science*, 334, 1141–1144.
 - 12) Al Rawi, S., Louvet-Vallee, S., Djeddi, A., Sachse, M., Culetto, E., Hajjar, C., Boyd, L., Legouis, R., & Galy, V. (2011) *Science*, 334, 1144–1147.
 - 13) Mizushima, N. & Komatsu, M. (2011) *Cell*, 147, 728–741.
 - 14) Zhou, Q., Li, H., & Xue, D. (2011) *Cell Res.*, 21, 1662–1669.
 - 15) Sato, M. & Sato, K. (2012) *Autophagy*, 8, 424–425.
 - 16) Tsukamoto, S., Kuma, A., Murakami, M., Kishi, C., Yamamoto, A., & Mizushima, N. (2008) *Science*, 321, 117–120.
 - 17) Nishimura, Y., Yoshinari, T., Naruse, K., Yamada, T., Sumi, K., Mitani, H., Higashiyama, T., & Kuroiwa, T. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103, 1382–1387.
 - 18) DeLuca, S.Z. & O'Farrell, P.H. (2012) *Dev. Cell*, 22, 660–668.
 - 19) Moriyama, Y. & Kawano, S. (2003) *Genetics*, 164, 963–975.
 - 20) Nakamura, S., Aoyama, H., & van Woesik, R. (2003) *Protoclasma*, 221, 205–210.
 - 21) Nishimura, Y., Shikanai, T., Nakamura, S., Kawai-Yamada, M., & Uchimiya, H. (2012) *Plant Cell*, 24, 2401–2414.
 - 22) 設楽浩志, 曹麗琴, 米川博通 (2010) 細胞工学, 29, 461–465.
 - 23) Sharpley, M.S., Marciniak, C., Eckel-Mahan, K., McManus, M., Crimi, M., Waymire, K., Lin, C.S., Masubuchi, S., Friend, N., Koike, M., Chalkia, D., Macgregor, G., Sassone-Corsi, P., & Wallace, D.C. (2012) *Cell*, 151, 333–343.

佐藤 美由紀, 佐藤 健

(群馬大学生体調節研究所細胞構造分野)

Mechanisms for maternal inheritance of mitochondrial DNA
Miyuki Sato and Ken Sato (Laboratory of Molecular Traffic
at the Institute for Molecular and Cellular Regulation,
Gunma University, 3–39–15 Showa-machi, Maebashi,
Gunma 371–8512, Japan)

哺乳動物個体から見るホスファチジルイノシトール 4-リン酸 5-キナーゼの生理機能

1. はじめに

リン脂質は、細胞の膜構成成分であるだけでなく、細胞内の情報伝達でも重要な働きを担っている。膜リン脂質のうちホスファチジルイノシトールは親水性残基としてイノシトール環を持っており、環を構成する六つの炭素のうち三つの炭素に結合する水酸基が様々なパターンでリン酸化されることによって多様な分子種（ホスホイノシチド）を生じる。これらのホスホイノシチド分子種は、それぞれに特異的な結合タンパク質を介して情報を下流に伝達する。

イノシトール環の4位および5位の水酸基がリン酸化されているホスファチジルイノシトール 4,5-二リン酸 (PI[4,5]P₂) は、細胞膜において最も多量に存在するホスホイノシチドであり、細胞内情報伝達と深く関わっている。PI[4,5]P₂ は、三量体 G タンパク質 Gq や増殖因子受容体により活性化されたホスホリパーゼ C (PLC) によって加水分解され、ジアシルグリセロールとイノシトール三リン酸 (IP₃) を生じる。また、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K) によりイノシトール環の3位がリン酸化されてホスファチジルイノシトール 3,4,5-三リン酸 (PI[3,4,5]P₃) へと代謝される。このような代謝を介した間接的な細胞機能の調節に加えて、PI[4,5]P₂ はそれ自体が様々なタンパク質と結合することにより、直接それらの機能を調節する。

PI[4,5]P₂ は、(A) PI[4]P のイノシトール環5位がリン酸化される経路、(B) PI[5]P のイノシトール環4位がリン酸化される経路、(C) PI[3,4,5]P₃ のイノシトール環3位が脱リン酸化される経路の計三つの経路により産生されるが、哺乳動物の細胞内ではこのうち(A)の経路の寄与が最も大きいと考えられている。この経路でPI[4]Pのリン酸化を担う酵素がホスファチジルイノシトール 4-リン酸 5-キナーゼ (ホスファチジルイノシトールキナーゼ I 型: PIP5K1) である (図 1A)。ホスファチジルイノシトールキナーゼ III 型 (PIP5K3) はPI[3]Pのイノシトール環5位をリン酸化する酵素であり、PI[4]Pに対する酵素活性は極めて低い。ホスファチジルイノシトールキナーゼ II 型 (PIP4K2) は、PI[5]Pのイノシトール環4位のリン酸化を行うホスファチジルイノシトール 5-リン酸 4-キナーゼである。PIP4K2のうちαサブタイプがホスファチジルイノシトール 5-キナーゼとして同定されたことから、過去の論文などではPIP5K2と標記されることがあるが、現在ではPIP4K2に統一されつつある。

哺乳動物のPIP5K1にはα, β, γの3種類のサブタイプが存在する。これらPIP5K1サブタイプのcDNAはヒトおよびマウスからほぼ同時期にクローニングされ、残念ながらマウスのβサブタイプがヒトのαサブタイプのオーソログ、マウスのαサブタイプがヒトのβサブタイプのオーソログとして登録された。この混乱を解消するために、現在ではPIP5K1A (ヒトのαサブタイプとそのオーソログ)、PIP5K1B (ヒトのβサブタイプとそのオーソログ)、PIP5K1C (γサブタイプ) と標記されることが多い (図 1B)。それぞれのサブタイプが持つ生理機能は、培養細胞レベルでは検討されてきたが、個体レベルでの生理機能は