



謎多き脂質, スフィンゴ脂質の代謝経路の解明

研究者所属・職名 : 大学院薬学研究院・教授

ふりがな きはら あきお

氏名 : 木原 章雄

主な採択課題 :

- [基盤研究\(A\)「セラミド多様性を創出・維持する代謝経路とその破綻に起因する病態の分子機構の解明」\(2018-2021\)](#)
- [基盤研究\(A\)「極長鎖脂肪酸の産生及び代謝機構と代謝異常による病態の解明」\(2014-2017\)](#)
- [新学術領域研究\(研究領域提案型\)「スフィンゴシン1-リン酸代謝経路に関わる遺伝子の同定と関連疾患の解析」\(2013-2014\)](#)

分野 : 生物化学、生物系薬学

キーワード : 脂質、脂質代謝、スフィンゴ脂質、セラミド、脂肪酸、生体膜

課題

- なぜこの研究をおこなったのか? (研究の背景・目的)

脂質の役割の一つに細胞や細胞内小器官を隔てる膜の形成が挙げられる。真核生物の膜はグリセロ脂質、スフィンゴ脂質(図1)、コレステロールという脂質から構成されている。その中でもスフィンゴ脂質は謎めいた“スフィンクス”にちなんで名付けられた多機能脂質である。本研究ではスフィンゴ脂質の謎(どうやって代謝されるのか、つまりどのように作られ、壊されるのか? 役割は? 病気との関連は?)の解明を行った。

- 研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)

脂質は水に溶けない生体有機化合物の総称であり、多様性に富んでいる。スフィンゴ脂質だけでも数百種類のクラスが存在し、それぞれのクラスにも炭素鎖長の違いによる分子種が存在する。これらの多様なスフィンゴ脂質を分離・同定するために、本研究では質量分析による分析法を確立した。また、スフィンゴ脂質代謝に関わる酵素および遺伝子の同定は、生化学的、分子生物学的、遺伝学的、細胞生物学的な解析を組み合わせた多面的なアプローチによって行った。

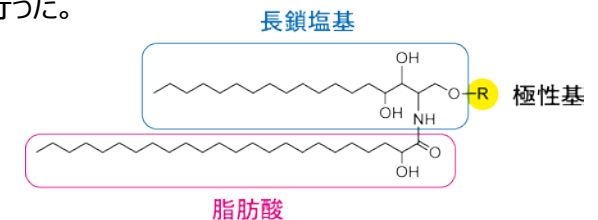


図1 スフィンゴ脂質の構造



謎多き脂質, スフィンゴ脂質の代謝経路の解明

研究成果

●どんな成果がでたか?どんな発見があったか?

スフィンゴ脂質の骨格セラミドは2つの炭化水素鎖(長鎖塩基と脂肪酸)から構成される。本研究ではスフィンゴ脂質代謝に関わる多数の酵素(およびその酵素をコードする遺伝子)を同定し、それらの酵素の性質(酵素活性や基質)について解明した。例えば、

1. 長鎖塩基の分解経路における炭素二重結合の飽和化酵素(トランス-2-エノイルCoA還元酵素TECR)の同定
 2. 長鎖塩基の1種フィトスフィンゴシンの代謝経路の解明(新たな脂肪酸アルファ酸化経路の発見;図2)とアルファ酸化酵素(2-水酸化脂肪酸ジオキシゲナーゼMpo1と2-水酸化アシルCoAリアーゼHACL2;図3)の同定
 3. 長鎖塩基の1種スフィンガジエン産生に働く不飽和化酵素(シドロセラミド不飽和化酵素FADS3)の同定
 4. 脂肪酸伸長に関わる酵素(3-水酸化アシルCoA脱水酵素HACD1とHACD2)の基質特異性の解明
- などが含まれる。

脂肪酸は脂質の主要な構成成分であるが、生体内の脂肪酸のほとんどは偶数鎖である(炭素の数が偶数、特に16と18が多い)。これは脂肪酸の合成と分解が共に2炭素単位で行われるからである。一方、生体内には量は少ないものの(ただし、脳や皮膚には比較的多く存在する)、奇数鎖脂肪酸も存在する。これまで、奇数鎖脂肪酸の産生の分子機構はほとんど知られていなかったが、本研究では小胞体に存在する新たなアルファ酸化経路(アルファ酸化とは炭素数1を減ずる脂肪酸分解)によって奇数鎖脂肪酸が生み出されていることを解明した。

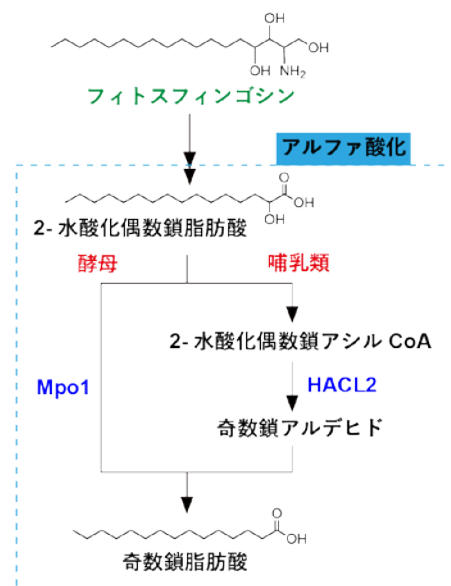


図2 アルファ酸化経路

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

生体分子の代謝異常はしばしば病気を引き起こす。スフィンゴ脂質の代謝異常に起因する代謝異常症も数多く知られている。本研究では、スフィンゴ脂質成分の長鎖塩基の代謝異常が皮膚神経疾患であるシェーグレン・ラルソン症候群を引き起こすことを見出した。今後、この疾患を含め、スフィンゴ脂質の代謝異常と病気の間を解明することで、治療薬の開発につながることを期待される。

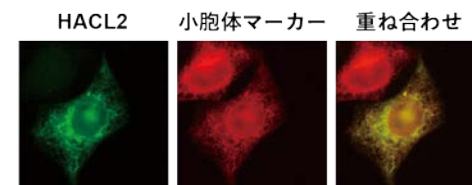


図3 HACL2の小胞体局在