



村井 勇太

(北海道大学 大学院農学研究院 基盤研究部門)

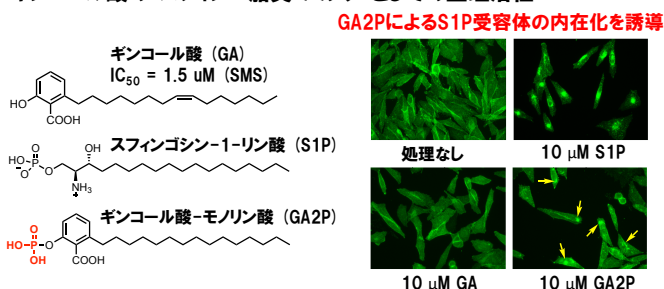
スフィンゴ脂質のケミカルバイオロジー

スフィンゴ脂質とは、長鎖アミノアルコール（長鎖塩基）を基本骨格とした必須生体脂質であり、皮膚バリア機能や脂質メディエーター、エピトープといった重要な生命維持活動を担っている。特にスフィンゴ脂質はタンパクと異なりセントラルドグマに支配されないことからスフィンゴ脂質の生体内での働きは未だ不明瞭な点が多く存在する。最近では、スフィンゴ脂質と癌、痴呆症、糖尿病といった疾患関連研究が盛んに行われており、アンメットメディカルニーズ関連分子としても注目を浴びている。本研究ではこのスフィンゴ脂質病に関する医療応用と学術展開の両立を指向し、化学の面からスフィンゴ脂質関連分子の生体分子への影響を明らかにしてきた。

①スフィンゴミエリン合成酵素阻害剤の開発と肥満抑制効果

細胞膜に存在するスフィンゴミエリン合成酵素 2 (SMS2) の欠損マウス表現系は『肥満抑制』が確認され、生命維持活動にはほとんど影響がないことから創薬の標的となっている。我々は SMS2 の阻害剤について北方圏生息の薬草抽出物から探索を行い、ギンコール酸（イチヨウ）が阻害作用を示すことを発見した。またギンコール酸骨格がスフィンゴ脂質に類似していることから、そのモノリン酸化体がスフィンゴシン-1-リン酸（脂質メディエーター）と同様の作用を示すことも証明した。これに加え、ナツメグに含まれるマラバリコーン C についても SMS2 阻害能を発見し、これについては高脂肪食下のマウス実験においてマラバリコーン C 摂取による肥満抑制効果および血糖値減少を初めて証明した。

ギンコール酸の“スフィンゴ脂質ミミック”としての生理活性

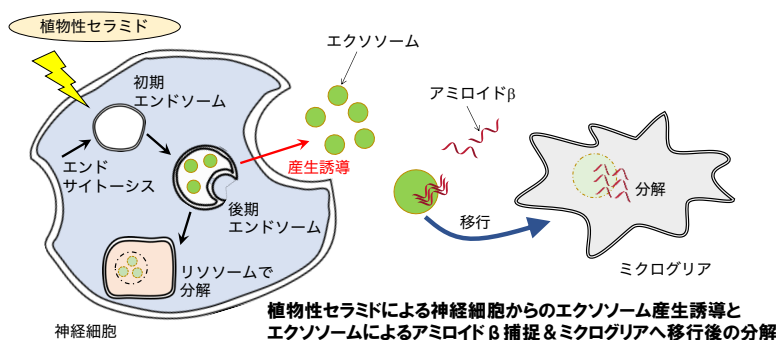


マラバリコーンCによる肥満抑制効果



②特異的な植物性セラミドによるアルツハイマー病予防

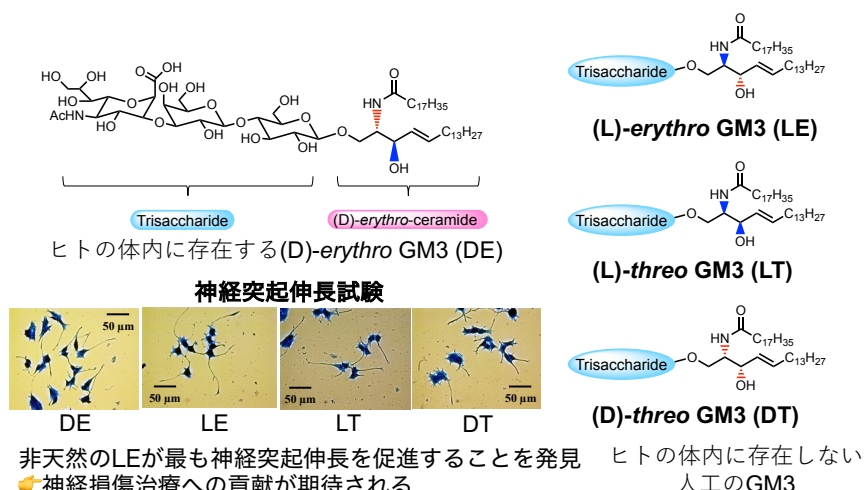
神経細胞由来エクソソームはアルツハイマー病 (AD) 原因物質アミロイド β ($A\beta$) の除去が可能であり、セラミドはこのエクソソーム産生を促進することが知られている。従って、セラミド摂取は未だ根本的な治療がない AD の新規予防法と期待される。我々は植物（食品中）セラミドにも同様の効果が示されれば普段の食事摂取により AD 予防が期待できると考えた。特に脂肪酸鎖長 (C16, 18) を持つ植物性セラミドにはエクソソーム産生効果があることを突き止め、さら



に哺乳性セラミドよりも高い産生効果があることを発見した。さらにエクソソーム産生促進機構については重水素標識した植物セラミドを用いたリポミクス解析により後期エンドソームに存在するLAPTM4Bと相互作用することで引き起こされることを一部証明した。

③スフィンゴ脂質の立体化学による神経突起伸長促進効果

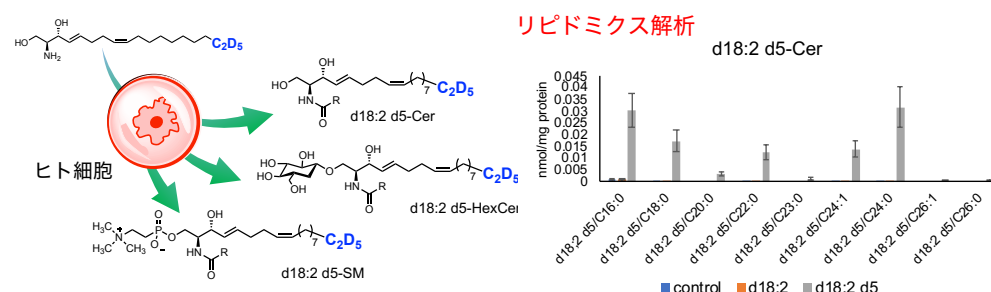
ガングリオシド GM3 は神経芽細胞腫細胞株において神経突起伸長を促進する。神経突起伸長は機能的な神経細胞回路の発達や神経損傷後の神経再生における重要なプロセスであり、神経組織中の GM3 レベルを調節することはこれらの潜在的な治療法となりうる。GM3 に関する生理学的な研究は糖鎖関連に集中しており、スフィンゴ脂質骨格に着目された例はなかった。我々はスフィンゴ脂質に存在するニカ所の不斉中心に着目し、天然 GM3 (1 種) および非天然 GM3 (3 種) を網羅的に合成し、神経突起伸長の効果について検討を行った。その結果、非天然型である (L)-*erythro*-GM3 が最も神経突起伸長を促進することが判明した。この成果により GM3 の働きについて糖鎖だけでなく、スフィンゴ脂質の構造も重要なファクターであることを証明した。



④外因性スフィンゴ脂質の代謝トレーサの創成

外因性スフィンゴ脂質は生体においてさまざまな生理機能に影響を与える。従って、その代謝機構を明らかにすることは分子機構を理解することに繋がる。脂質代謝解析はリポミクスが一般的であるが、生体内在性脂質と分子量や構造、極性が類似するものが多く、それらとの分離に大変な手間を要していた。我々はフルオラス化学を利用することで内在性脂質や分子との簡便な分離を期待し、長鎖塩基のアルキル鎖を適切な長さのフルオラスに置換した新規フルオラススフィンゴ脂質の創成に至った。本脂質はヒトスフィンゴ脂質代謝酵素の基質になることも確認されており、その代謝物はフルオラス溶媒によって夾雑系から簡便に分離が可能であり、スフィンゴ脂質の代謝解析ツールとして有用であることが証明できた。また重水素標識はリポミクスにおいて迅速な解析をサポートする強力な手法である。特に植物スフィンゴ脂質は哺乳スフィンゴ脂質と異なる生理活性を示すことからその代謝経路を明らかにすることは分子機構解明につながる。我々は重水素を導入した植物スフィンゴ脂質を初めて合成し、それがヒト細胞内で他のスフィンゴ脂質に代謝され、さらに質量分析によって数分で解析できることに成功した。これによって初めて植物スフィンゴ脂質がヒト代謝酵素の基質になることを報告し、また複雑なHPLC作業なしに短時間でリポミクス解析できる方法論の開発にも成功した。

重水素導入した植物スフィンゴ脂質代謝産物の迅速なリポミクス法の確立



謝辞：この度は、このような名誉ある賞を頂きまして、大変光栄に存じます。本研究は、北海道大学大学院先端生命科学研究院、門出健次 教授の研究室で行われたものであり、ご指導、ご協力いただいた門出健次 教授、谷口 透 准教授ならびに日夜研究に邁進していただいた学生の皆様の不断の努力に厚く御礼申し上げます。本奨励賞を励みに、さらにスフィンゴ脂質の研究を化学の視点から発展できるよう一層精進して参る所存です。