

神経変性疾患におけるスフィンゴ脂質の役割

湯山 耕平, 五十嵐 靖之

アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の病理形成過程にスフィンゴ脂質と呼ばれる膜脂質の一群が関与することが示唆されている。パーキンソン病ではリスク因子としてスフィンゴ糖脂質の分解酵素であるグルコセレブロシダーゼ遺伝子変異が同定され、関連脂質はレヴィ小体形成に関与する可能性がある。またアルツハイマー病ではA β アミロイドやタウ病理など複数の病理形成過程においてセラミドやスフィンゴミエリンをはじめとしたスフィンゴ脂質が関与する分子機序が提案されている。本稿では、これら疾患におけるスフィンゴ脂質の役割について、セラミド依存的に産生されA β 分解機能を持つエクソソームに関する我々の最近の研究を含めて紹介する。

1. はじめに

スフィンゴ脂質は、グリセロ脂質やコレステロールとともに細胞膜を構成する主要な脂質の一群であり、皮膚バリア形成や神経機能、免疫、血管形成など多様な生理作用に関わっている。一方で、スフィンゴ脂質の遺伝性の代謝異常はスフィンゴリポドーシスと呼ばれる多くのリソソーム蓄積病を引き起こすことも知られている。また神経変性疾患においても、スフィンゴ脂質の代謝異常や病理形成メカニズムとの関連を示唆する報告がなされている。本稿では特に報告例の多いパーキンソン病とアルツハイマー病関連研究について、我々のグループの最近の研究も含めて紹介したい。

2. スフィンゴ脂質とは

スフィンゴ脂質は、スフィンゴイド塩基と呼ばれる長鎖アミノアルコールを構成単位として含む脂質の総称である(図1)¹⁾。一般的な哺乳動物の細胞での含有率は、脂質全体の約10%、細胞膜ではおよそ20~30%といわれている。

スフィンゴイド塩基のアミノ基に脂肪酸が結合したセラミド(Cer)を基本構造として、Cerにさまざまな親水性の頭部が結合して複合スフィンゴ脂質が形成される。哺乳動物では、セラミドにリン酸コリンが結合したスフィンゴミエリン(sphingomyelin: SM)が多く、総リン脂質のおよそ5~10%を占めている。また頭部に、さまざまな糖分子(グルコースやガラクトース、N-アセチルグルコサミン、シアル酸、フコース)が結合するとスフィンゴ糖脂質(glycosphingolipid: GSL)と呼ばれる一群の糖脂質が産生される。GSLには、グルコースやガラクトース1分子のみがセラミドに付加したグロボシド[グルコシルセラミド(GlcCer)やガラクトシルセラミド(GalCer)]から、さまざまな糖が異なる順番で連なった複雑な糖脂質まで数百種類の分子種が存在し、特に中枢神経系には多く発現している。

スフィンゴ脂質の生合成は、図1のようにセリンとパルミトイルCoAのセリンパルミトイルトランスフェラーゼ(serine palmitoyltransferase: SPT)による縮合反応から始まり、セラミド合成酵素(ceramide synthase: CERS)による脂肪酸の付加などを経てセラミドが形成される。その後Cerから、SM合成酵素によってSMが、各種の特異的な糖転移酵素によって多彩なGSLが生み出される。スフィンゴ脂質は最終的にエンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれリソソームにおいて、極性基は、たとえばグルコシルセラミド(GlcCer)を分解するグルコシルセラミダーゼなどの加水分解酵素群によって除去され、Cerはさらにセラミダーゼによって長鎖塩基と脂肪酸にまで分解される。スフィンゴ脂質分解系で生じた長鎖塩基は、再度

北海道大学大学院先端生命科学研究院(〒001-0021 北海道札幌市北区北21条西11丁目)

Roles of sphingolipids in neurodegenerative diseases

Kohei Yuyama and Yasuyuki Igarashi (Faculty of Advanced Life Science, Hokkaido University, Kita 21 Nishi 11, Kita-ku, Sapporo 001-0021, Japan)

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2020.920640

© 2020 公益社団法人日本生化学会