

第30回シグナル伝達医学グローバルCOE学術講演会



日時：2010年10月19日（火）18：00～

場所：医学部管理棟3階 共同会議室

木原 章雄 教授

北海道大学大学院薬学研究院
生化学研究室

極長鎖脂肪酸の代謝経路と調節機構

細胞の主要な脂肪酸は炭素数16（以下C16と記述する）あるいはC18などの長鎖脂肪酸であるが、長鎖脂肪酸の一部は小胞体膜上でさらに炭素数を伸ばして極長鎖脂肪酸（C20以上）へと変換され、長鎖脂肪酸では代替できない特異的な生理機能を有すようになる。

極長鎖脂肪酸には多様な分子種があり、二重結合の数から飽和、1価不飽和、多価不飽和（n-3, n-6）に大別することができる。飽和及び1価不飽和極長鎖脂肪酸の殆どはスフィンゴ脂質合成に用いられる。特にC24脂肪酸（リグノセリン酸、ネルボン酸）は豊富に存在し、肝臓やミエリンの機能維持に重要である。また、C30を超える飽和極長鎖脂肪酸は皮膚に存在するアシルセラミドの構成成分であり、皮膚バリア機能に極めて重要である。一方、n-6多価不飽和極長鎖脂肪酸であるアラキドン酸は炎症反応に関わる。また、n-3多価不飽和極長鎖脂肪酸であるドコサヘキサエン酸は網膜機能に重要であり、炎症終結に働くプロテクチンの前駆体としても機能する。

これらの多彩な極長鎖脂肪酸を産み出す分子基盤は合成酵素の多様性にある。極長鎖脂肪酸の伸長は4ステップ（縮合、還元、脱水、還元）からなる伸長サイクルによって行なわれるが、縮合反応には7種類（ELOVL1-7）、脱水反応には4種類（HACD1-4）のアイソザイムが存在する。特に縮合反応は律速段階であり、各ELOVLタンパク質が異なった基質特異性を示す。我々は各ELOVLタンパク質と11種のアシルCoAを基質に用いた *in vitro* の反応系を用いて、詳細な基質特異性を調べた。その結果、ELOVL3と7は炭素数18を中心としたアシルCoAに対して二重結合の数に関わらず高い活性を示した。ELOVL6はC16:0-CoA、ELOVL1はC20:0~24:0-CoA、ELOVL4はC26:0-CoAにそれぞれ活性を示した。一方、ELOVL2と5は多価不飽和アシルCoAに特異的であり、ELOVL5は短い、ELOVL2は長いアシルCoAに高い活性を示した。

スフィンゴ脂質は、コレステロール、グリセロリン脂質と並んで細胞膜の主要構成成分である。スフィンゴ脂質の特徴としてC24の脂肪酸を構成成分とするものが多く存在することが挙げられるが、C24スフィンゴ脂質の生理的役割、合成の分子メカニズムはこれまで長い間不明であった。C24スフィンゴ脂質は長い脂肪酸部分を有するため、細胞膜の外層に存在するスフィンゴ脂質は内層の脂質やタンパク質と相互作用でき、脂質マイクロドメイン機能に重要であると考えられている。我々はELOVL1がC24スフィンゴ脂質合成に中心的な役割を果たすことを見出し、さらにC24スフィンゴ脂質の骨格を成すC24セラミドを合成するセラミド合成酵素CerS2がELOVL1の活性を制御していることも明らかにした。また、*ELOVL1*をノックダウンさせ、C24スフィンゴ脂質の量を減少させると脂質マイクロドメインに存在するSrcキナーゼLynの活性が減少することを確認した。このように、C24-CoAの産生はスフィンゴ脂質合成に必要な量になるように制御されており、産生されたC24スフィンゴ脂質は脂質マイクロドメイン機能に重要であることが明らかとなった。

担当：消化器内科学分野 吉田 優 (PHS:2579)

連絡先：「次世代シグナル伝達医学の教育研究国際拠点」シグナル伝達医学グローバルCOE事務局

TEL:078-382-5200 E-mail: gcoestm@med.kobe-u.ac.jp