

3. スフィンゴ脂質クオリティによる生体防御

北海道大学大学院薬学研究院創薬科学部門
生体機能科学分野 教授
木原 章雄

[Summary]

多機能性脂質であるスフィンゴ脂質は極性基と疎水性骨格のセラミド(長鎖塩基と脂肪酸のアミド結合体)によって構成される。さまざまな極性基, 長鎖塩基, 脂肪酸の組み合わせは膨大な種類のスフィンゴ脂質を生み出し, その多様性がスフィンゴ脂質の多機能性の基盤となっている。近年, 多様なスフィンゴ脂質を生み出す分子機構や代謝遺伝子群が解明された。本総説では, スフィンゴ脂質の多様性とスフィンゴ脂質代謝遺伝子の遺伝子ノックアウトマウスやヒト遺伝子変異が引き起こす疾患の解析から明らかとなったスフィンゴ脂質分子種毎の生理的役割, 病態について最新の知見を概説する。

Key Words:

スフィンゴ脂質□セラミド□皮膚バリア□
アシルセラミド□魚鱗癬

はじめに

グリセロリン脂質, コレステロールとともに生体膜を形成するスフィンゴ脂質は多様性と多機能性に富んだ脂質分子である。スフィンゴ脂質の細胞内量は脂質の全体量に対して1~2割程度, 細胞膜では濃縮されて2~3割程度である。このように細胞内のスフィンゴ脂質の量は決して多くはないが, スフィンゴ脂質はほかの脂質では代替できない固有の機能をもつため, スフィンゴ脂質の初期合成遺伝子の欠損は致死となる。スフィンゴ脂質はすべての真核生物中に存在する一方, ほとんどの原核生物には存在しない。このことから, 単に膜を形成するだけであればスフィンゴ脂質は必要ないと推測される。しかし, 進化の過程で生物が多細胞化し, 細胞・組織ごとに多様な機能をもつようになった結果, 膜の多機能化の必要性が生じ, スフィンゴ脂質が生み出されたのであろう。スフィンゴ脂質は細胞レベルではオルガネラ形成・維持, 小胞を介した輸送, 膜タンパク質の動態・活性制御, 細胞接着, シグナル伝達など多くの膜を介した機能を持ち, 生理的には神経機能, 皮膚バリア機能, 血管形成・機能維持, 耐糖能調節, 骨形成, 免疫・炎症, 病原体毒素・ウイルスの認識を含んだ多くの役割を果たす。