総 説

スフィンゴ脂質代謝を介した細胞内情報伝達 機構—特にスフィンゴシンの生理作用と アポトーシス誘導を中心として—

五十嵐 靖 之

ワシントン大学, フレッドハッチンソン癌研究所

Membrane Sphingolipid Signaling Pathways : Focusing on Functional Roles of Sphingosine in Apoptosis Induction

Yasuyuki IGARASHI

University of Washington and Fred Hutchinson Cancer Research Center

Abstract : The signaling roles of ceramide and sphingosine produced through the degrading processes of membrane sphingolipids are receiving hot attention in the recent biochemical and biomedical research fields. For these 9 years at the Biomembrane Institute (director, Prof. S. Hakomori), Seattle, we have studied functional roles of various sphingolipids such as ceramide, sphingosine, methylsphingosines, and sphingosine 1-phosphate in a variety of biomedical systems. First, the recent conceptual development on sphingolipid signaling pathways is outlined and critically analyzed. Next, our studies and findings on the involvement of sphingosine in apoptosis induction of neutrophils and leukemic HL-60 cells are described. Based upon these studies, the perspective of future sphingosine research (sphingology) with an eye towards the 21st century is briefly mentioned.

Key words : Sphingolipid signaling pathway ceramide, sphingosine, apoptosis

1 はじめに、スフィンクスのなぞ(謎)

最近、日本のみならず世界的なブームとなり強い関心をもって読まれている著作として「神々の指紋」「創世期の守護神」等、古代エジプトのギザの三大ピラミッドやスフィンクスの建設の謎に、従来のエジプト学の伝統から一歩離れた地点で、地質学、天文学等の新しい知識を武器に挑戦したハンコックらの手になる一連の著書がある。ハンコックらはその著書の中で一万年以上前にこの地球上に想像を超えた高度文明の存在した可能性を提唱し、人類の文明史の見直しの必要性をほのめかし、特にエジプト最古の象徴的建造物と考えられるスフィンクスの下に、一万年もさかのぼり人類の謎を説き明かす秘蔵が地下深く埋めこまれているのではないかと推理したりしている。もちろん彼らの提唱、推論の真実性のほどは筆者には不明だが、人類の有史以来、最も謎に包まれ

た遺跡の一つが、スフィンクスであり、また逆にそのスフィンクスが、神秘性ないしは謎の象徴、代名詞として広く使われてきたことは周知の通りである。

ところで、生命体の基本的な構成分子の中に、この謎めいたスフィンクスにちなんで、その発見者によって命名された物質がある。筆者がこの小稿で述べようとしているスフィンゴシンである。スフィンゴシンは、グリセロリン脂質、コレステロールとならんで細胞膜の脂溶性構成物質であるスフィンゴ脂質(糖脂質及びスフィンゴミエリン)を構成する基本分子である。今から120年近くも前にイギリスで、ドイツ生まれの Thudichum によってヒト脳中から単離同定されたとき、彼はアミン基、アルコール基を合わせ持つこの脂肪性物質に神秘性を感じとり、人間の謎解きの象徴スフィンクスにちなんで、スフィンクス物質、すなわちスフィンゴシンと名付けたのである¹⁾ [ただし、スフィンゴシンの語源とし

てはギリシャ語の sphingein (bind tight, 強く結合する), から由来しという説もあるようである²⁾。以後120年, スフィンゴシンは, 種々のスフィンゴリピドの骨格分子として, その物性, 化学構造, 代謝などが地道に研究されてきた。が, あたかも, 上に述べた古代史におけるスフィンクスの再評価と期を同じくするかのようになり, 80年代後半に至り, スフィンゴシン等のスフィンゴ脂質の役割の見直しが迫られたのである。つまり, それまで単なる細胞膜構造物と考えられていたグリセリン脂質から, 細胞内情報伝達物質であるイノシトールリン酸やジアシルグリセロールが外部刺激によって細胞膜から遊離される機構が明らかにされた^{3), 4)}のに続いて, 代謝的には更に不活性だと考えられていたスフィンゴリピドからも, セラミド, スフィンゴシン等の分解産物がつくられ, 細胞内のシグナル分子, 又は調節因子として重要な機能を営んでいることが発見され, これが新しい脚光のもとに広く注目されるようになったのである。

筆者はちょうどこうした研究の転換期にあたる, 9年前に, 糖脂質研究の世界的権威として知られるワシントン大学 箱守仙一郎教授が所長を勤める, シアトルのバイオメムbran研究所に加わり, 箱守所長や研究所の多くの研究者と一緒に, セラミド, スフィンゴシン及びその誘導体である, メチルスフィンゴシンやスフィンゴシン-1-リン酸などの細胞, 生体における生理的役割や薬理的应用に関して研究を進めてきた。この小論では, 前半で, スフィンゴ脂質代謝変動を介した細胞膜情報伝達機構の全体像を眺めた上で, それに対する筆者の意見やその新たな細胞生理学的意義付けを述べ, 後半の章では筆者らの研究のうち, スフィンゴシンによるアポトーシス誘導に関する研究成果を中心にして, スフィンゴシン研究の現状, 将来への展望を述べてみたい。その結果として, スフィンゴシン研究の面白さ, その将来の可能性を少しでも読者に伝えることができれば幸いである。

2 「脂質の時代」到来の予感

本論に入る前に, 「油化学の挑戦, 21世紀にむけて」というこの特集に因んで, 筆者が常日ごろ抱いている, 21世紀は, biomedical分野の研究や開発にとって, 「脂質の時代」ともいふべき時代になるのではないかといった予感を, まず読者にぶつけてみたい。

油, 脂肪が人類文明化の歴史のなかで, その産業的エネルギー源として, 又は食物, 栄養的エネルギー源として, 人類にとって最も重要な課題であったことは, 今も昔も変わらない。しかし, 筆者が属している biomedicalの研究分野では少し様子が違っていったように思う。20世紀は, タンパク質や核酸を中心とした分子生物学の発展があまりにも著しく, その華々しい発展の陰に隠

れ, 脂質研究はひっそりと息づいていたともいえよう。生命体の基本物質としてタンパク質や核酸, 更には糖質などと比しても, 決してひけをとらない存在で, それなしの生命など考えられないののである。

何故, そうだったのか, その原因を考えてみると, 生命体にとっての脂質は, 食物エネルギーとしての側面を除けば, その役割が, タンパク質のような生理機能物質でも, 核酸のような遺伝物質でもなく, 長い間, 細胞膜等の構造物質, つまりレンガのような建築材料, あるいは細胞膜の流動モザイク説などをとっても, タンパク質の単なる媒体と考えられていたからだと思う。機能物質としてのタンパク質には, 例えば, 一つのアミノ酸の間違いも許されない。一つ違えば, もうそれは別の分子で, その機能を全く失ったりする。もち論, こうした変化が, 進化の上で新たな飛躍をもたらすという見方も成り立つが, それは種全体についていい得ることで, 個体にとっては, 一つの変異が生命の死を意味することになる。従って, 核酸はそれをしっかり見張っていて, そこには, 実に厳格な一対一の対応関係が存在する。こうした厳密性は実験的にも極めて有効で, 仮説の白黒が簡単に着けられる(この事情が20世紀の分子生物学の隆盛を支えたし, 今も基本的にな変わっていない)。その意味では, タンパク質や核酸はいわゆる「硬構造」の世界を構成している。

しかし, それと同じ意味では, 構造要素としての脂質分子は存在していない。細胞膜を構成するリン脂質を例にとれば, その脂肪酸組成が違って, 同じ名前と呼ばれ, その性質も統計的分布曲線の平均値として示されるだろう。脂肪酸組成どころか, リン脂質間の組成そのものを少しぐらゐ変えて, 細胞はそれをうまくカバーし, すぐに生死の問題とはならない。従って, 実験も結論付けが難しい。科学は, どうやらその本質において simplicity を好むらしい。従って, 脂質はむずかしい, 扱いにくいとされる。構造要素としての脂質には, 遺伝情報との関係も間接的で, 生死を分ける一対一の厳格な規則性は希薄だ。

しかし, ここで見方を変えてみれば, そうではなく, これはそのまま糖質にもいえることであるが, 分子の示す多様性, multiplicity, こそ構造脂質の真骨頂で, 多少のゆらぎはいくらでも他でカバーできるし, 逆に, この「柔構造」物質としての多様性, 柔軟性ゆえに, 外界の環境変化に対する適応や細胞機能の微妙な長期的調節役として, 決して他の分子では成しえないような息の長い仕事もできようというものである。最近いわれだした生物の不確定性, 多重性に依拠する融通性をもった自己適応, 自己生成系としての「超システム」⁵⁾の担い手としては, ゲノムの多重性やタンパク質の多義性などとならんで, いや, それらとは幾分違った意味あいではあ

るが、脂質の持つこの多様性こそ、一個の生命、個体においてその個性を形成するという意味でピッタリの存在なのだ。

ここに、21世紀は「脂質の時代」と筆者が予感する第1の理由が生まれる。つまり、人間の寿命が伸び、高齢人口がますます増加するなかで、本当に厄介な病気として残るのは、一つ間違えば、すぐ生死にかかわるような病気よりも、健康人に長い年月をかけて少しずつ進行するような病気であり、その克服、つまり、ただ生きるだけでなく、クオリティの高い生命活動の維持こそが大切になる時代が来つつある。老人性痴呆、動脈硬化にともなう心疾患や脳卒中、ストレス、神経症など種々の慢性病を思い浮かべてもらえばよい。多くの先進国にとって、21世紀は、まさにそのような時代なのである。そして、こうしたじわじわ進行する病気では、コレステロールや不飽和脂肪酸や脂溶性ビタミン、イコサノイドなどの例をとるまでもなく、「柔構造」物質としての、または「柔構造」物質であるがゆえの、脂質の果たす長期的、調節的役割が意外に大きいのに気付かれるであろう。これが、21世紀はbiomedical分野にとって、脂質の時代と筆者が予感する第一の理由である。

また第2の理由として、細菌感染症などの古典的病気に対しても、脂質を対象にした新しい機構や治療法が、発想の転換をともなって最近になって模索され始めている点も重視されよう。その一例として、20世紀の前半まで猛威をふるった細菌感染症などは、その後の抗生物質の発見適用によって、基本的に克服されたかに見えたが、よくいわれるように、抗生物質の汎用が逆に、次から次と、それにたいする抵抗菌を創りだし、新しい抗生物質の開発と病原菌との「いたちごっこ」が演じられ、楽観は許されなくなった。脂質研究、とくにリピドA研究で著名なメルク社の Raetz (現, Duke 大学)は、最近、この点で、いままでの抗生物質の開発とは全く異なった原理で、すなわち、細菌壁のペプチドグリカンの合成阻害ではなく、外膜のリピドAを対象にした全く新しい抗生物質の開発にのりだし、すでに初歩的な成功を収めたとして、1996年11月のScience誌⁶⁾に論文を発表して世界を驚かした。こうした脂質を新対象とする発想の転換の試みは、21世紀には、これまでの脂質研究の遅れの穴を埋めるべく、医薬などの分野で様々になされるだろう。

筆者の予感の第3の理由は、この小稿で、これから述べようとしている主題とかかわるのだが、エネルギーあるいは構造要素としての脂質という概念が、今まさに崩れようとしていることにある。生理活性脂質という概念は、最近のものではなく、生化学の誕生以来あったのは事実である。ビタミンD、E、Kなどの脂溶性ビタミンやステロイドホルモンなどである。しかし、それらは構

造要素としての脂質とは別のものとして研究されてきた。それが、20世紀の後半になって、リン脂質から遊離されたアラキドン酸由来のプロスタグランジンやロイコトリエン、またはPAFなどの微量活性因子らが次々と発見され、その代謝や生理的役割が研究されるようになった。そして1980年代に至り、西塚³⁾やBerridge⁴⁾らによって細胞膜構造要素と考えられていたイノシトールリン脂質から、そのれんがの破片としてジアシルグリセロールやIP3といった重要な情報分子が造られることが発見されるに及んで、事情は更に一変したと思う。生命体の外部環境に対する障壁と考えられていた膜脂質から(最も外部情報に敏感に反応しやすい障壁であるがゆえに)、そこから外部刺激に応じた「変身」が起こり、全く役割を異にする「変身物質」が生まれ、それが障壁を離れ、今度はタンパクなどの機能物質をコントロールし、細胞の生死をすら決定できるといった関係の逆転が起こったのである。自然そのものではなく、人間のその認識の上ではあるが、不動とされていた「壁」が壊され、脂質が「反乱」を起こしたことになる。こうした脂質概念の革命とそれから派生する脂質研究の新しい息吹が筆者のいうbiomedical領域での「脂質の時代」到来の予感の第3の理由である。そして、上述したように、イノシトールリン脂質に続くスフィンゴ脂質に起因するシグナル伝達やその生理的役割も、こうした研究の流れのなかで見つかったのである。本論に入る前に大分横道にそれてしまったが、これから筆者が述べようとしているスフィンゴシンやその誘導体の話も、もち論、その流れの中の、更にその支流の一つがどうなっているかという話である。

3 スフィンゴ脂質分解に起因するシグナル伝達

3.1 スフィンゴ脂質の分解経路

ここでは、スフィンゴ脂質やその生化学になじみの薄い読者を想定して、スフィンゴ脂質とは何か、細胞内でのその代謝経路はどうなっているか、等をまず簡単に述べておこう (Fig. 1 参照)。

生体膜を構成している脂質は、大きく分けて3つある。グリセロール骨格をもつグリセロリン脂質、コレステロール、それにスフィンゴシン骨格をもつスフィンゴ脂質で、このうち、スフィンゴ脂質は、主要リン脂質の一つであるスフィンゴミエリンと多種類のオリゴ糖をつけた実に多様なスフィンゴ糖脂質からなる。量的には、細胞によっても異なるが、おおまかにいえば、スフィンゴ脂質の総量として、グリセロリン脂質の10~15%、その半分がスフィンゴミエリンで、あとの半分が様々の糖脂質ということになる。

これらのスフィンゴ脂質はスフィンゴミエリナーゼや

Fig. 1 Membrane Sphingolipid Degradation Pathways.

(See text for details)

Abbreviations, SM : sphingomyelin, GSL : glycosphingolipid, SPC : sphingosylphosphorylcholine, DMS : *N,N*-dimethylsphingosine

エンドグリカナーゼの酵素作用によって細胞膜またはリソソーム中で分解されたセラミドに変換し、更にセラミダーゼの作用でスフィンゴシンに代謝される。このスフィンゴシンが更にスフィンゴシンキナーゼというリン酸化酵素の作用を受けてスフィンゴシン 1-リン酸になるが、これは通常細胞内には蓄積せず、直ちにその C-C ボンド開裂のリアーゼによって分解され、水溶性のホスホエタノールアミンと脂溶性アルデヒドであるパルミトアルデヒドに変えられ、それぞれ別の代謝経路に入っていく。

こうしたスフィンゴ脂質の細胞内での代謝をめぐる生化学的研究は、1960 年代から 70 年代にかけて主としてドイツの Stoffel らによってなされ^{7),8)}、その代謝経路の大筋は早くからほぼ知られていた。その後最近になって、スフィンゴシンからそのメチル化反応で、*N,N*-ジメチルスフィンゴシンが造られる経路の存在が筆者、箱守らによって初めて提唱された^{9),10)}が、この小論では触れられない。更にもう一つ新たに分かったことは、細胞内のスフィンゴシンはスフィンゴリピドの *de novo*

合成の段階では造られず、セラミドの分解によってのみ生じることが Sandhoff らによって示された¹¹⁾ことであろう。

しかし情報伝達の分野では、スフィンゴ脂質の代謝はグリセリン脂質に比してその代謝回転速度が遅く、不活発だと長い間みなされてきて、初めあまり注目を受けなかった。ところが、約 10 年前に Bell¹²⁾や箱守¹³⁾によって、スフィンゴ脂質（スフィンゴミエリンやスフィンゴ糖脂質）からリゾ糖脂質やスフィンゴシン等の分解産物が細胞膜で造られ、それらがプロテインキナーゼ C やその他の酵素の活性制御を介して種々の細胞生理活動の調節にあずかっているといった考えが提唱されてから様子が一変してきたといえる。特に、炎症誘起性のサイトカイン (TNF α や IL-1 β など)、更にはアポトーシス誘導因子 (FAS リガンドや放射線など) 等外部刺激に応答して細胞膜リン脂質スフィンゴミエリンからセラミドやスフィンゴシンなど一連の分解産物が遊離生成されてきて、これらが脂溶性シグナル分子 (セカンドメッセンジャー)、または活性調節因子 (モジュレーター)

として様々の重要な働きを細胞内外において営んでいることが解明されはじめ、これらの研究が新しい脚光のもとに実に多方面の研究者から広く注目されるに至ったのはここ数年のことである。スフィンゴミエリンの分解に起因するシグナル伝達機構の全般に及ぶ解説は、すでに昨年度の「生化学」特集号の諸論文¹⁴⁾始め、セラミドを中心とした総説^{15)~17)}など、スフィンゴシンに絞った総説^{18)~20)}等最近になって数多く出版されているので、それらも合わせて参照されたい。

3.2 セラミド=セカンドメッセンジャー説

このスフィンゴ脂質の分解に起因する細胞膜シグナル伝達機構は、多くの場合、その最初の産物であるセラミドのシグナル分子としての役割を強調した、いわゆる「セラミド=セカンドメッセンジャー説」と同義として扱われている。そこで、まずこの説を初めに検討してみたい。

細胞に外から加えられた刺激にตอบสนองしてスフィンゴミエリンが分解してセラミドが造られるスフィンゴミエリン代謝回転 (sphingomyelin cycle) の存在を最初に実証したのは、ビタミン D₃ 誘導体刺激下の HL-60 細胞を使った岡崎、Bell ら²¹⁾であるが、これを更に、セラミド=セカンドメッセンジャー説にまで進展させたのは Slaon-Kettering 癌研究所の Kolesnick である。彼は A 431 細胞の EGF 受容体のリン酸化がセラミドに依存して起きるという彼ら自身の観察²²⁾から、DG 依存性のプロテインキナーゼ C に対応する CAPK (Ceramide-activated protein kinase) の存在を示し、DG-PKC と CER-CAPK の二つのリピド情報伝達系が細胞内で拮抗しながら働いているという仮説を最初に提唱した²³⁾。CAPK による EGF 受容体のリン酸化そのものは、スフィンゴシン依存的に起こるとした筆者、箱守らの報告⁹⁾や Duke 大学の Hannun らの同様な観察²⁴⁾と対立したが、CAPK の本体としてその後、PKC²⁵⁾、Raf-1 キナーゼ²⁶⁾や、極く最近の KSR (kinase suppressor of Ras)²⁷⁾などがそれでないかとして Kolesnick や他のグループによって現在に至るまで追求され続けている。

一方、セラミドが生物現象としてのアポトーシスや細胞の senescence (老化にともなう不分裂) などのシグナル、セカンドメッセンジャーではないかという考えをいち早く展開したのは前述の Duke 大学の Hannun らである^{28)~30)}。Fig 2 に彼の総説論文からとったセラミド=セカンドメッセンジャー説を簡素に示している図を載せた。彼は、セラミドのターゲット酵素の本体として CAPP (ceramide-activated protein phosphatase) というタンパク質脱リン酸化酵素の存在を示した。しかし、Kolesnick のいう CAPK にしろ Hannun の CAPP にしろ、果たしてどこまで対極にある DG の

ターゲットとしての PKC が持つような、一元支配的な情報分子としての役割を担っているのか現在のところまったく不鮮明なままである。更に言えば、機能的にも Ras-MAPK 系の活性化をもたらす CAPK と細胞のアポトーシスがどう繋がっているのか、セラミドが活性化する NF- κ B が最近ではむしろアポトーシスの阻害因子と考えられるようになってきた点などとも明らかな不整合、疑問点が見られ、この仮説の重要性の程度も含めてその実証にはまだ多くの課題が残されているといえよう。

こうした問題を背景としてか、当の Hannun は最近¹⁷⁾、セラミドの細胞内での生成が一過性のシグナルというよりは、より長期的な変動であることを再考慮して、セラミドの役割をセカンドメッセンジャーとしてではなく“biostat”として、細胞の無増殖状態 (細胞分化やアポトーシス, senescence) を方向付けている基本因子 (それ自身は決定因子ではなく他のシグナルと重なって初めて方向決定がなされる) の役割であるとして、一時の主張を大幅に tonedown させている。この考えは、1996 年 9 月、日本 (岐阜) で初めて開催された Gordon 会議 (テーマ、スフィンゴリピド、糖脂質の構造と機能。会長、永井克孝三菱化学生命研究所長) の席で Hannun 自身の口から最初にもれたものだが、筆者はその瞬間の会場の聴衆の示した一種あ然とした雰囲気をも今でも忘れられない。

3.3 スフィンゴ脂質分解過程の細胞生理学的意義付け

そこで、外部刺激にตอบสนองした細胞の示すスフィンゴ脂質分解反応、経路の持つ細胞生理学上の意義付けに関し、筆者自身の意見を述べてみたいと思う。筆者は、スフィンゴ脂質分解過程をただ、セラミド生成のための「sphingomyelin cycle」と捉えたり、セカンドメッセンジャーであるかどうかは別として、セラミドの役割だけを強調することには強い異論をもち続けてきた。このような狭い位置付けは、必ず前節でみたような袋小路に行き着くと思われたからである。そうではなく、この問題をもっと広く細胞膜を構成する糖脂質を含むスフィンゴ脂質全体の問題として、更に分解産物としてはセラミドの役割だけでなく、その下流に位置するスフィンゴシンやその誘導体にまで広げて考える必要があり、筆者のこうした考えは前述の岐阜で開かれた Gordon 会議で一枚のスライドとして示され、スライドのタイトルも意識的に「Membrane Sphingolipid Signaling Pathways」とした (Fig. 3)。ここで公平のために付け加えれば、情報伝達における糖脂質の役割を一貫して重視してきたのは箱守¹³⁾だし、筆者はその流れを受けているにすぎない。スフィンゴシンやその誘導体も含めて考えようとしたのは、もち論、箱守、筆者^{31), 32)}だけの

Fig. 2 Proposed Scheme for the Role of the Sphingomyelin (SM) Cycle in Signal Transduction and the Role of Ceramide as a Candidate Second Messenger.

In this scheme, the action of ligand (L) binding to receptor (R) [where L may be one of several extracellular agents, such as tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin 1 (IL-1)] results in activation of sphingomyelinase (SMase). SMase causes hydrolysis of membrane sphingomyelin and the generation of membrane ceramide. Ceramide, in turn, appears to modulate the activity of several targets, including protein kinase C isozyme ζ (PKC ζ), ceramide activated protein phosphatase (CAPP) and ceramide-activated protein kinase (CAPK). These (or other targets) then couple the action of ceramide to intracellular events, such as activation of NF- κ B, activation of the retinoblastoma gene product (Rb), regulation of c-Myc expression, induction of cyclo-oxygenase (Cox) and inhibition of phospholipase D (PLD). Importantly, the ultimate effect of generating ceramide appears to be closely related to the induction of differentiation, cell-cycle arrest or apoptosis. These distinct biological programs appear to be cell-type dependent and are modulated by the activation of other signal transduction pathways such as the 1,2-diacylglycerol (DAG)/PKC pathway.

ものではなく、Merrill, Spiegel ら¹⁹⁾、永井ら³³⁾によってもしばしば主張されてきた。

筆者はいま新しい地点にたつて、外部刺激感受性のスフィンゴ脂質分解過程の細胞生理学的意義は次の4点にあると考えている。

- 1) スフィンゴミエリンや糖脂質の急激な減少にともなう細胞膜自身の、あるいはその局部構造 (microdomain) のドラスチックな変動
- 2) セラミドの細胞内濃度の増加とそれに伴う細胞内諸活性の変動
- 3) セラミドの分解で造られるスフィンゴシンやその誘導体 (活性スフィンゴ脂質) の量的変動とそれに伴う諸活性の変動

4) スフィンゴ脂質分解に起因する細胞内活性スフィンゴ脂質の量的バランスの変動と局在性の変化

2)については前節で述べた通りであり、4)はこれからの課題である。1)の観点は多くの場合無視されがちだが筆者は非常に重要だと考えている。最近、フランスのChapら³⁴⁾は赤血球をスフィンゴミエリナーゼで活性化してできる小顆粒膜はリン脂質の局性が逆転し本来二重層の内側にあるべきホスファチジルエタノールアミン (PE) やホスファチジン酸 (PA) が外側に露出しているため、分泌性ホスホリパーゼ A_2 の作用でそこからLPAが造られ、これが炎症反応のひきがねとなる可能性を実験的に示したが、この中でPE、PAのフリップフロップを引き起こしているのはセラミドの生成ではな

Fig. 3 Membrane Sphingolipid Signaling Pathways.

A Slide "Membrane Sphingolipid Signaling Pathway" Presented by the Author in Gordon Conference (1996, Gifu).

Ceramide second messenger hypothesis solely emphasizes the production of ceramide through sphingomyelin cycle and its roles in signal transduction. On the other hand, our presentation implicates, besides roles of ceramide, the importance of sphingosine and other bioactive sphingosine derivatives derived from degrading pathways of membrane sphingolipids including both sphingomyelin and glycosphingolipids. (see text).

く、細胞膜のスフィンゴミエリンの分解減少と膜構造の変化が原因だというデータを示した。この研究などはセラミドの役割だけを強調することへの一つの警告となっていよう。アポトーシスにもなって起こる細胞膜ホスファチジルセリン (PS) のフリップフロップ現象³⁵⁾やいわゆる Scott Syndrome と関連した血小板膜の PS 露出現象³⁶⁾、又最近梅田らの見いだした細胞分裂環に起こる PE の露出現象³⁷⁾なども同様の観点から検討、あるいは再評価してみる必要があるだろう。

一方、細胞内活性スフィンゴ脂質生成に寄与する糖脂質の分解に関しては、それを分解してセラミドをつくるエンドセラミダーゼ (エンドグリカナーゼ) の高等生物における存在³⁸⁾すら確かとはいえず、今後の課題として残されている。だが、10 年前に誰がスフィンゴミエリナーゼの急激な活性化機構を予見し得たかを思えば、こうした可能性を最初から無視してかかることは賢明とは言えまい。特に、もともと糖脂質の多い脳神経細胞や最近注目され始めた細胞膜上の glycolipid-enriched microdomain³⁹⁾などでは、そうした変動が果たす役割は極めて大きいと予想される。

3・4 セラミド以外の細胞内活性スフィンゴ脂質

意義付けの第3点に関連しては、スフィンゴシンについては次章で述べるので、まずそれ以外の細胞内活性スフィンゴ脂質について触れておこう (Fig. 4 参照)。

3・4・1 リゾスフィンゴ脂質

細胞膜スフィンゴ脂質の分解経路としてセラミドを介さず、別の分解酵素 (セラミドデアシラーゼ) でリゾスフィンゴ脂質を造る反応もあり、その産物であるリゾスフィンゴミエリン (スフィンゴシルホスホリルコリン) リゾ GM₃、サイコシン (ガラクトシルスフィンゴシン) などの強い生理活性を持つ水溶性リゾ脂質が細胞内に遊離される経路の存在も分かってきた (Fig. 1)。このうち、リゾ GM₃ は A 431 細胞で EGF 受容体のリン酸化の制御にかかわっていることが箱守⁴⁰⁾らによって比較的早くから示されたし、最近 Tyigi ら⁴¹⁾によってスフィンゴシルホスホリルコリンは心筋細胞で K⁺ チャンネルを活性化に重要な役割を果たしていることが示唆された。パイオメンブラン研究所で少し前 Nudelman ら⁴²⁾によってヒト脳中に発見されたサイコシンの誘導体プラズマロサイコシンは最近、阪倉、筆者ら⁴³⁾

によってその神経細胞 (PC12) の突起伸長作用やアポトーシス抑制作用が明らかにされた。こうしたスフィンゴシン骨格をもつ活性リゾ化合物は、他にもたくさん予想され、それらの生成機構の解明も含めて、今後の重要な課題の一つとなろう。

3.4.2 スフィンゴシン 1-リン酸

細胞内でスフィンゴシンからスフィンゴシンキナーゼの作用で造られるスフィンゴシン 1-リン酸も, Spiegelらの線維芽細胞の細胞増殖に果たすセカンドメッセンジャーとしての役割に関する研究^{44)~46)}や, 筆者らによる細胞運動調節^{47)~50)}, 血小板活性化^{51)~54)}などその細胞外メッセンジャーとしての役割を示唆する研究な

Fig. 4 Sphingosine and Its Bioactive Derivatives.

ど、更に、ごく最近になって他のグループによるスフィンゴシン 1-リン酸の IgE によるマスト細胞活性化への関与⁵⁵⁾や、心筋細胞の K⁺チャンネルの活性化⁵⁶⁾、神経細胞の突起退行作用⁵⁷⁾など非常に広い範囲で注目され始めている化合物である。筆者は最近、筆者らの研究を中心にスフィンゴシン 1-リン酸の細胞外メッセンジャーとしての役割を強調した詳しい邦文の総説論文²⁰⁾を「生化学」誌に書いており、重複を避ける意味でここではその再述を控えたい。興味ある読者はそれを参照されたい。

スフィンゴシン 1-リン酸に関連した化合物としては、他に、Kolesnick ら⁵⁸⁾によってセラミド 1-リン酸や、矢富、筆者ら⁵⁹⁾によって *N*, *N*-ジメチルスフィンゴシン 1-リン酸の存在が報告されているが、その役割は現在定かでない。更に、スフィンゴシン 1-リン酸のリアーゼによる分解産物であるパルミトアルデヒドはそのアルデヒドであるがゆえの強い生物活性（あるいは細胞毒性）が予想されるが、細胞内でのその代謝運命もよくは分かっておらずこれも今後の課題として残されている。

4 スフィンゴシンの生理活性と細胞増殖、アポトーシスとの関連

4.1 スフィンゴシンの生理活性

スフィンゴシンはセラミドからセラミダーゼの作用で細胞内で造られる脂溶性アミン塩基であるが、その生理活性をめぐっては様々の作用、しばしば全く逆の作用、が報告され、TNF α ⁶⁰⁾や NF- κ B⁶¹⁾などと並んで、最も controversial な生体化合物の一つといえる。その理由としてスフィンゴシン自身の多機能性という面もあるが、細胞に外から添加したスフィンゴシンは不安定で、添加後すぐにセラミドやスフィンゴシン 1-リン酸などの他の活性脂質にかかわってしまうこともかかわっている。スフィンゴシンの生理機能として初めに注目されたのは、Bell⁶²⁾や筆者、箱守らの研究⁶³⁾によって明らかにされたそのプロテインキナーゼ C (PKC) の内在的阻害物質としての作用である。すなわち、スフィンゴシンは PKC の内在的制御因子として、PKC 作用によって引き起こされる細胞増殖や細胞分化に対して抑制的に働くものとみなされた。その後、しかし、Spiegel らは、スフィンゴシンがそれ自身又はそのスフィンゴシン 1-リン酸への変換によって、その Ca²⁺ 動員因子としての役割を介して、Swiss 3T3 線維芽細胞において、細胞増殖因子として働いていることを示した^{44), 45)}。更にこれを受けて最近、Kester ら⁶⁴⁾はラット腎メサングウム細胞を使い、IL 1 β や TNF α はセラミド生成を高めることによってアポトーシスを誘導し、逆に血小板由来増殖因子 (PDGF) はセラミダーゼを活性化し生成されたス

フィンゴシンが細胞増殖を促進するといった結果を示し、スフィンゴ脂質分解過程で生じるセラミドとスフィンゴシンによる正反対の増殖制御機構の存在をほのめかしたりしている。しかし、スフィンゴシンが細胞増殖にプラスに働くといった現象は、今のところ線維芽細胞など極めて限られた細胞でしか観察されておらず、その他の細胞では真偽を含めて今後更に検討が必要とされるし、ましてやその一般化はとても不可能であり、むしろこうした短絡的な議論は筆者にはとても危険に思える。スフィンゴシンは、細胞の種類やその状態、細胞周期の違いなどで異なった働きを持つ（セラミドも最近ではそう思われ始めた^{15), 30)}）、ちょうど TNF α や NF- κ B のように、二つの顔をもった分子⁶¹⁾であると考えた方がよいからである（スフィンゴシンはきしくも人間の顔とライオンの胴体を持つスフィンクスに因んで命名された物質であった！）。従って、スフィンゴシンの生理的役割は今のところできるだけ一般化を避けて、個別の細胞の個別の現象でのその役割、その分子機構を明らかにしていく必要があると思われる。

4.2 アポトーシスシグナルとしてのスフィンゴシン

筆者らはこうした観点に立って、2~3 年前からスフィンゴシンが、白血球⁶⁵⁾や白血病細胞 HL-60^{66), 67)}のアポトーシス誘導のシグナル分子として働いている可能性を強く示唆する実験結果を得たので、まずそれを紹介、検討する。

白血球は種々のサイトカインを持つ危険な細胞で、老化した白血球は壊れてその内容物を周囲にさらけ出す前に速やかに処理される必要がある。TNF α による白血球のアポトーシス誘導はその一つの手段と考えられている。当時、金沢大学癌研からバイオ膜タンパク研究所に留学されていた太田英樹博士と筆者はこの機構を調べていたが、TNF α による白血球アポトーシスの誘導は外から添加した 15 μ M のスフィンゴシンで置き換えられること、しかし同じ濃度の膜透過性セラミドではそれはみられないことを見いだした (Fig. 5)。更に、TNF α で白血球を処理すると、そのセラミド含量の増加に少し遅れてスフィンゴシンの細胞内濃度が倍以上に増加することを自分達で新たに開発したスフィンゴシン定量法⁶⁸⁾を用いて観察した。これらの結果は、TNF α 刺激の白血球のアポトーシスシグナルはセラミドではなく、それから造られるスフィンゴシンであることを強く示唆している。筆者らは、次にフォルボールエステル (PMA) 処理でマクロファージに分化した HL-60 細胞でも同様にその過程でスフィンゴシン濃度が高まり⁶⁶⁾、これがひきがねとなって更に、bcl-2 の発現抑制等を引き起こして⁶⁷⁾アポトーシスを誘導している可能性を実験的に示した。前章で見たように、炎症性サイトカインや FAS によるアポトーシス誘導のシグナル分子として

Fig. 5(a) Morphologic Appearance of Neutrophils Treated for 6 h with an Ethanol Vehicle(A), 3000 U/mL $\text{TNF-}\alpha$ (B) and 15 μM Sphingosine (C). The cells were stained by Wright-Giemsa stain. Treatment with $\text{TNF-}\alpha$ or sphingosine induced apoptotic changes such as one or more darkly stained pyknotic nuclei and cytoplasm vacuolation. Original magnification $\times 1000$.

Fig. 5(b) Agarose Gel Electrophoresis of DNA from Neutrophils Treated with Different Agents

Neutrophils were treated for 6 h with an ethanol vehicle (Con), 3000 U/mL $\text{TNF-}\alpha$, 15 μM C_8 -ceramide (Cer), 15 μM sphingosine (Sph), 15 μM sphingosine-1-phosphate (S-1-P), 50 μM H 7 and 15 μM DMS. DNA was isolated from neutrophils and analyzed by 2.0% agarose gel electrophoresis. The first lane is a Hae III Digest of $\phi \times 174$ DNA.

スフィンゴ脂質としてはもっぱらセラミドが考えられているが、筆者らは、セラミドから造られたスフィンゴシンが、セラミドとは別の作用機構で、セラミドと並行しあるいはセラミドに変わって、実際のアポトーシスのシグナル分子として働いているケースが上に述べたように多々あると思っている。こうした筆者らの考えは、欧米の学会では暫く少数意見として扱われてきたが、ようやく最近になって、1) Jarvis らは HL-60 細胞のセラミドによるアポトーシス誘導において少量のスフィンゴシ

ン添加がそのアポトーシスを著しく高めるのを観察した⁶⁹⁾、2) UCSD の Sabbadini ら⁷⁰⁾は $\text{TNF}\alpha$ によるラット心筋細胞のアポトーシス誘導を Comet assay という個々の細胞の DNA 分断を調べる方法を使い、セラミドでなくスフィンゴシンによるアポトーシス誘導、および、 $\text{TNF}\alpha$ による細胞中のスフィンゴシン含量の増加を確認した、3) Mann ら⁷¹⁾は今年になって $\text{TNF}\alpha$ による心筋細胞のアポトーシスだけでなく細胞毒性自体が $\text{TNF}\alpha$ の作用で造られたスフィンゴシンによることを

実験的に証明した。このように、TNF α によるアポトーシス誘導やHL-60細胞では筆者らの考えを強く支持する報告がなされ始めたが、これは最近になってセラミドによって活性化されるNF- κ Bが(筆者らも最近これを確認した⁷²⁾)アポトーシスの誘導因子ではなく反対にTNF α 依存性のアポトーシスにおいてその阻止作用を持つことがいくつかのグループによって同時に発表され^{73), 74)}、学会を賑わしていることを考えあわせれば、スフィンゴシンがこの場合セラミドに代わってアポトーシスシグナルとして働いていることは、筆者には極く自然に思われるが果たしてどうだろうか。

5 Sphingology : 21世紀への展開

スフィンゴシン及びそれに関連した生理活性脂質の研究は21世紀に入ってどう展開するであろうか。最後に、これに関して筆者の日ごろ抱いている偏見的ともいふべき意見を簡単に述べてこの小論を閉じたい。

5.1 Sphingogenetics の隆盛

この動きはすでに始まっているが、今後数年更に加速され、Fig. 1やFig. 3に示されたスフィンゴシン脂質分解過程の酵素のクローニングが酵母細胞や動物細胞を使って進み、分子生物学の手法を駆逐した様々な研究(ノックアウトマウスを用いたそれぞれのステップの役割の解明など)が遂行されよう。しかし、これはしばしばいわれるように、Sphingologyの最後の段階ではなく、反対にその出発点、序曲に過ぎない、と筆者は確信している。それは、あとで触れるSphingobiology、Sphingophysiologyの飛躍への新しい材料を提供するという意味においてである。

5.2 Sphingotechnology の登場

スフィンゴ脂質の生化学的研究で明らかにされてきた、それらの特異的物性を生かして、これを工学や医学の分野で新しいユニークな素材として応用しようとする試みが強まろう。最近注目され始めた「lipid tubule」^{75)~77)}がその一つの例で、ガラクトシルセラミド、スルファチド、スフィンゴシンなどの自然会合でできるラセン管を薬剤や阻害剤の有効な担体(slow releasing carrier)としての利用が真剣に考えられている。今のところ、戦艦の船底に付着する藻の駆除などがその目的だが、近い将来、人間の身体の薬剤の担体としての応用等が、その脂質としての特異性(不溶性、細胞膜付着性、膜透過性など)を利用した形で試みられよう。水にも有機溶媒にも溶けないスフィンゴシン1-リン酸もその場合興味深い対象になることは、筆者はすでに別のところで述べた²⁰⁾。

5.3 Sphingophysiology の誕生

Sphingogeneticsの隆盛を取り入れて、スフィンゴ脂質の生物学的役割の解明をめざすSphingobiology

は、その細胞認識やシグナル伝達の機構、更には比較生物学や進化学を含む幅広い領域で急速に進んでいくだろう。このSphingobiologyの成果や研究を、基礎医学、臨床医学との接点に立って考え、追及しようとする立場が筆者らの唱えるSphingophysiologyである。その意味ではこの学はすでに始まっているといってもよい。すなわち、解明されつつある糖脂質を含むスフィンゴ脂質の機能に焦点を合わせ、その観点から、脳、神経、筋肉、心臓、血液、腎臓や消化管などの生理現象をとらえ直し、それらの示す様々な病理現象とのかかわりを追及、さらにこうした知見の病気の診断、診療への応用をもその視野に入れたSphingophysiologyの構築が、21世紀を前に今強く望まれている。その期待は、この小論で初めに触れた筆者の「脂質の時代の到来」の予感につながり、筆者にとってはその現実化のための一つの重要な課題になるだろう。

謝 辞

この小論で述べた筆者らの研究の多くは、昨年まで筆者が所属していたシアトルにあるバイオメンブラン研究所(所長、箱守仙一郎ワシントン大学教授)でなされたもので、この9年間、筆者をスフィンゴ脂質研究に導き入れその御指導をいただいた箱守仙一郎教授、及び研究所の多くの共同研究者の諸氏に改めて深い感謝の意を表明したい。更に、筆者にこの小論の執筆を勧めてくれ、あらかじめ筆者の書いた草稿の校閲をいただき三菱化学生命研究所永井克孝所長、また、バイオメンブラン研究所でのこうした研究に長年にわたって資金援助を惜しまなかった大塚製薬、特に、バイオメンブラン研究所の閉鎖を前後にして筆者のアメリカでのスフィンゴリピド研究を支えていただいている生化学工業に対して、この場をお借りして厚くお礼申し上げたい。

(受付: 1997年5月29日, 受理: 1997年6月16日)

文 献

- 1) J.N. Kanfer, S. Hakomori, "Sphingolipid Biochemistry, Handbook of lipid research 3", Plenum Press, New York (1983).
- 2) 安藤 進, "脳機能とガングリオシド-新しく登場したニューロンの活性物質", 共立出版(1997) p. 6
- 3) Y. Nishizuka, *Nature*, 308, 693 (1984).
- 4) M.J. Berridge, R.F. Irvine, *Nature*, 312, 849(1984).
- 5) 多田富男, "生命の意味論", 新潮社(1997)
- 6) H.R. Onishi, B.A. Pelak, L.S. Gerckens, L.L. Silver, F.M. Kahan, M.H. Chen, A.A. Patchett, S. M. Galloway, S.A. Hyland, M.S. Anderson, C.R. Raetz, *Science*, 274, 980 (1996).
- 7) W. Stoffel, G. Assmann, E. Binczek, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 351, 635 (1970).
- 8) W. Stoffel, G. Heimann, B. Hellenbroich, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 354, 562 (1973).
- 9) Y. Igarashi, K. Kitamura, T. Toyokuni, B. Dean,

- B. Fenderson, T. Ogawa, S. Hakomori, *J. Biol. Chem.*, **265**, 5385 (1990).
- 10) B. Felding-habermann, Y. Igarashi, B.A. Fenderson, L.S. Park, N.S. Radin, J. Inokuchi, G. Strassmann, K. Handa, S. Hakomori, *Biochemistry*, **29**, 6314 (1990).
 - 11) J. Rother, G. van Echten, G. Schwarzmann, K. Sandhoff, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **189**, 14 (1992).
 - 12) Y.A. Hannun, R.M. Bell, *Science*, **243**, 500 (1989).
 - 13) S. Hakomori, *J. Biol. Chem.*, **265**, 18713 (1990).
 - 14) 生化学特集一最後に残された謎の膜脂質, スフィンゴ脂質の構造, 機能, 遺伝子一, 生化学, **68** (6), (1996).
 - 15) Y. A. Hannun, *J. Biol. Chem.*, **269**, 3125 (1994).
 - 16) R. Kolesnick, D.W. Golde, *Cell*, **77**, 325 (1994).
 - 17) Y.A. Hannun, *Science*, **274**, 1855 (1996).
 - 18) S. Spiegel, S. Milstien, *J. Membrane Biol.*, **146**, 225 (1995).
 - 19) S. Spiegel, A.H. Merrill, Jr., *FASEB J.*, **10**, 1388 (1996).
 - 20) 五十嵐靖之, 生化学, **69** (10), 印刷中
 - 21) T. Okazaki, R.M. Bell, Y.A. Hannun, *J. Biol. Chem.*, **264**, 19076 (1989).
 - 22) T. Goldkorn, K.A. Dressler, J. Muindi, N.S. Radin, J. Mendelsohn, D. Menaldino, D. Liotta, R.N. Kolesnick, *J. Biol. Chem.*, **266**, 16092 (1991).
 - 23) R.N. Kolesnick, *Prog. Lipid Res.*, **30**, 1 (1991).
 - 24) M. Faucher, N. Cirones, Y. Hannun, R.M. Bell, R. Davis, *J. Biol. Chem.*, **263**, 5319 (1988).
 - 25) B. Yao, Y. Zhang, S. Delicat, S. Basu, R. Kolesnick, *Nature*, **378**, 307 (1995).
 - 26) J. Lozano, E. Berra, M.M. Municio, M.T. Diaz-Meco, I. Dominguez, L. Sanz, J. Moscat, *J. Biol. Chem.*, **269**, 19200 (1994).
 - 27) Y. Zhang, B. Yao, S. Delicat, S. Bayoumy, X-H. Lin, S. Basu, M. McGinley, P-Y. Chan-Hui, H. Lichenstein, R. Kolesnick, *Cell*, **89**, 63 (1997).
 - 28) Y.A. Hannun, C.M. Linardic, *Biochim. Biophys. Acta*, **1154**, 223 (1993).
 - 29) M. Pushkareva, L.M. Obeid, Y.A. Hannun, *Immunol. today*, **16**, 294 (1995).
 - 29) M. Pushkareva, L.M. Obeid, Y.A. Hannun, *Immunol. today*, **16**, 294 (1995).
 - 30) M.E. Venable, J.Y. Lee, M.J. Smyth, A. Bielska, L.M. Obeid, *J. Biol. Chem.*, **270**, 30701 (1995).
 - 31) S. Hakomori, Y. Igarashi, *Adv. Lipid Res.*, **25**, 147 (1993).
 - 32) S. Hakomori, Y. Igarashi, *J. Biochem.*, **118**, 1091 (1995).
 - 33) Y. Nagai, *Behav. Brain Res.*, **66**, 99 (1995).
 - 34) O. Fourcade, M-F. Simon. C. Viode, N. Rugani, F. Leballe, A. Ragab, B. Fournie, L. Sarda. H. Chap, *Cell*, **80**, 919 (1995).
 - 35) S.J. Martin, D.M. Finucane, G.P. Amarante-Mendes, G.A. O'Brien, D.R. Green, *J. Biol. Chem.*, **271**, 28753 (1996).
 - 36) H.J. Weiss, *Semin. Hematol.*, **31** 312 (1994).
 - 37) K. Emoto, T. Kobayashi, A. Yamaji, H. Aizawa, I. Yahara, K. Inoue, M. Umeda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 12867 (1996).
 - 38) S.S. Basu, S. Dastgheib-Hosseini, G. Hoover, Z. Li, S. Basu, *Anal. Biochem.*, **222**, 270 (1994).
 - 39) W. Rodgers, J.K. Rose, *J. Cell Biol.*, **135**, 1515 (1996).
 - 40) N. Hanai, G.A. Nores, C. MacLeod, C-R. Torres-Mendez, S. Hakomori, *J. Biol. Chem.*, **263**, 10915 (1988).
 - 41) M. Bunemann, K. Liliom, B.K. Brandts, L. Pott., J-L. Tseng, D.M. Desiderio, G. Sun, D. Miller, G. Tigyi, *EMBO J.* **15**, 5527 (1996).
 - 42) E.D. Nudelman, S.B. Levery, Y. Igarashi, S. Hakomori, *J. Biol. Chem.*, **267**, 11007 (1992).
 - 43) C. Sakakura, Y. Igarashi, J.K. Anand, K.K. Sadozai, S. Hakomori, *J. Biol. Chem.*, **271**, 946 (1996).
 - 44) H. Zhang, N.N. Desai, A. Olivera, T. Seki, G. Brooker, S. Spiegel, *J. Cell Biol.*, **114**, 155 (1991).
 - 45) N.N. Desai, H. Zhang, A. Olivera, M.E. Mattie, S. Spiegel, *J. Biol. Chem.*, **267**, 23122 (1992).
 - 46) A. Olivera, S. Spiegel, *Nature*, **365**, 557 (1993).
 - 47) Y. Sadahira, F. Ruan, S. Hakomori, Y. Igarashi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 9686 (1992).
 - 48) Y. Sadahira, M. Zheng, F. Ruan, S. Hakomori, Y. Igarashi, *FEBS Lett.*, **340**, 99 (1994).
 - 49) K.E. Bornfeldt, L.M. Graves, E.W. Raines, Y. Igarashi, G. Wayman, S. Yamamura, Y. Yatomi, J.S. Sidhu, E.G. Krebs, S. Hakomori, R. Ross, *J. Cell Biol.*, **130**, 193 (1995).
 - 50) S. Yamamura, Y. Sadahira, F. Ruan, S. Hakomori, Y. Igarashi, *FEBS Lett.*, **382**, 193 (1996).
 - 51) Y. Yatomi, F. Ruan, S. Hakomori, Y. Igarashi, *Blood*, **86**, 193 (1995).
 - 52) Y. Yatomi, F. Ruan, T. Megidish, T. Toyokuni, S. Hakomori, Y. Igarashi, *Biochemistry*, **35**, 626 (1996).
 - 53) Y. Yatomi, S. Yamamura, F. Ruan, Y. Igarashi, *J. Biol. Chem.*, **272**, 5291 (1997).
 - 54) Y. Yatomi, Y. Igarashi, L. Yang, N. Hisano Q. Ruomei, N. Asazuma, K. Satoh, Y. Ozaki, S. Kume, *J. Biochem.*, **121**, 969 (1997).
 - 55) O.H. Choi, J.H. Kim, J-P. Kinet, *Nature*, **380**, 634 (1996).
 - 56) C.J. van Koppen, D.M. zu Heringdorf, K.T. Lasser, C. Zhang, K.H. Jakobs, M. Bunemann, L. Pott, *J. Biol. Chem.*, **271**, 2082 (1996).
 - 57) F.R. Postma, K. Jalink, T. Hengeveld, W.H. Moolenaar, *EMBO J.*, **15**, 2388 (1996).
 - 58) K.A. Dressler, R.N. Kolesnick, *J. Biol. Chem.*, **265**, 14917 (1990).
 - 59) Y. Yatomi, Y. Ozaki, K. Satoh, S. Kume, F. Ruan, Y. Igarashi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **231**, 848 (1997).
 - 60) D. Wallach, *TIBS*, **22**, 107 (1997).
 - 61) S.A. Lipton, *Nature Medicine*, **3**, 20 (1997).
 - 62) Y.A. Hannun, C.S. Greenberg, R.M. Bell, *J. Biol. Chem.*, **262**, 13620 (1987).
 - 63) Y. Igarashi, S. Hakomori, T. Toyokuni, B. Dean, S. Fujita, M. Sugimoto, T. Ogawa, K. El-Ghendy, E. Racker, *Biochemistry*, **28**, 6796 (1989).

- 64) E. Coroneos, M. Martinez, S. McKenna, M. Keister, *J. Biol. Chem.*, **270**, 23305 (1995).
- 65) H. Ohta, Y. Yatomi, E.A. Sweeney, S. Hakomori, Y. Igarashi, *FEBS Lett.*, **355**, 267 (1994).
- 66) H. Ohta, E.A. Sweeney, A. Masamune, Y. Yatomi, S. Hakomori, Y. Igarashi, *Cancer Res.*, **55**, 691 (1995).
- 67) C. Sakakura, E.A. Sweeney, T. Shirahama, S. Hakomori, Y. Igarashi, *FEBS Lett.*, **379**, 177 (1996).
- 68) H. Ohta, F. Ruan, S. Hakomori, Y. Igarashi, *Anal. Biochem.*, **222**, 489 (1994).
- 69) W.D. Jarvis, F.A. Fornari, Jr., R.S. Traylor, H. A. Martin, L.B. Kramer, R.K. Erukulla, R. Bitman, S. Grant, *J. Biol. Chem.*, **271**, 8275 (1996).
- 70) A.K. Krown, M.T. Page, C. Nguyen, D. Zechner, V. Gutierrez, K.L. Comstock, C. Glembotski, J. E. Quintana, R.A. Sabbadini, *J. Clin. Invest.*, **98**, 2854 (1996).
- 71) H. Oral, G.W. Dorn II, D.L. Mann, *J. Biol. Chem.*, **27**, 4836 (1997).
- 72) A. Masamune, Y. Igarashi, S. Hakomori, *J. Biol. Chem.*, **271**, 9368 (1996).
- 73) Z-G Liu, H. Hus, D.V. Goeddel, M. Karin, *Cell*, **87**, 565 (1996).
- 74) A.M. Beg, D. Baltimore, *Science*, **274**, 782 (1996).
- 75) J.M. Schnur, *Science*, **262**, 1669 (1993).
- 76) D.D. Archibald, S. Mann, *Nature*, **364**, 430 (1993).
- 77) D.D. Archibald, S. Mann, *Biochim. Biophys. Acta*, **1166**, 154 (1993).
-

[総説]

脂質とアポトーシス

—神経細胞死に及ぼす長鎖脂肪酸の影響—

田 沼 靖 一

東京理科大学薬学部生化学教室 (〒162 東京都新宿区市ヶ谷船河原町 12)

アポトーシスは、多細胞生物の細胞社会で好ましくない細胞を除去するメカニズムである。しかし一方では、その異常により、癌、自己免疫疾患、AIDS、神経変性疾患の発症の原因となっている。神経細胞は、発生過程における神経ネットワーク形成の際に約半数が死滅することが知られている。発生期のニューロンはアポトーシスを抑制し増殖、分化作用をもつ神経栄養因子を競合している。しかし、そこでの神経細胞の生存維持の機構についてはいまだ不明の点が多く残されている。ニューロンには、長鎖不飽和脂肪酸、特にドコサヘキサエン酸 (DHA) が豊富に含まれている。そこで我々は、ジブチリルサイクリック AMP により中枢神経様に分化する B 50 細胞 (ラット神経芽細胞腫) を用いて、神経細胞死に対する DHA の影響を検討した。その結果、DHA は神経細胞に特有の生存維持因子の一つである可能性が示唆された。

(連絡者：田沼 靖一) Vol. 46, No. 10, 1087 (1997)

[総説]

スフィンゴ脂質代謝を介した細胞内情報伝達

機構—特にスフィンゴシンの生理作用と

アポトーシス誘導を中心として

五十嵐 靖 之

ワシントン大学、フレッドハッチンソン癌研究所

細胞膜スフィンゴ脂質の代謝分解過程で造られるセラミドやスフィンゴシン等のリピド分子の果たす細胞情報伝達における役割が最近注目を集めている。筆者はこの9年間、シアトルにあるバイオメンブラン研究所 (箱守仙一郎所長) で、セラミド、スフィンゴシン及びその誘導体である、メチルスフィンゴシンやスフィンゴシン 1-リン酸などの細胞、生体における生理的役割や薬理的应用に関して研究を進めてきた。この小稿では、前半で、スフィンゴ脂質代謝変動を介した細胞膜情報伝達機構の全体像を眺めた上で、それに対する筆者の意見やその新たな細胞生理学的意義付けを述べ、後半の章で筆者らの研究のうち、スフィンゴシンとアポトーシス誘導に関する研究成果を中心に述べ、その中で、スフィンゴシン研究 (スフィンゴロジー) の現状と問題点、更にスフィンゴロジーの 21 世紀へむけての展望を語ってみたい。

(連絡者：五十嵐靖之) Vol. 46, No. 10, 1095 (1997)