

**細胞障害性脂質の合成・蓄積を防ぐアミノ酸セリンの新たな代謝生理機能を解明
—生活習慣病症状の改善や発症遅延に貢献できる可能性—****概要**

九州大学大学院農学研究院の古屋茂樹教授らの研究グループは、理化学研究所・脳科学総合研究センターの江崎加代子研究員（分子精神科学研究チーム）、平林義雄チームリーダー（神経膜機能研究チーム）らとの共同研究により、細胞や組織が非必須アミノ酸であるセリンを自ら合成することで、強力な細胞毒性を持つデオキシスフィンゴ脂質類（※1）の合成と細胞内への蓄積を防いで細胞内恒常性（※2）を維持するという、アミノ酸の新たな働きを明らかにしました。

本研究成果は、2015年4月23日（木）に米国生化学・分子生物学会誌『Journal of Biological Chemistry』のオンライン版に掲載されました。

背景

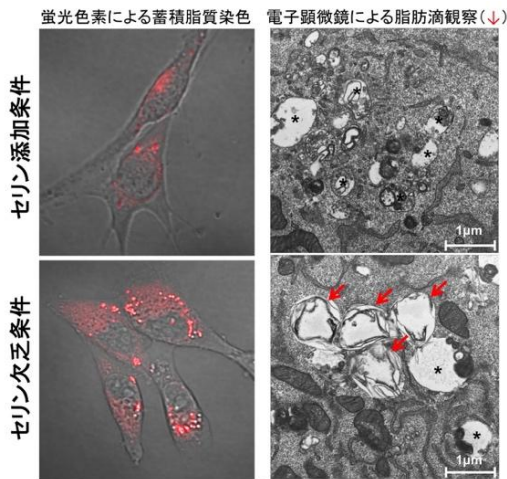
セリンは、生体内で主に解糖系中間体（※3）である3-ホスホグリセリン酸から3段階の酵素反応によって合成される非必須アミノ酸（体内で生成可能なアミノ酸）です。この反応経路の最初の酵素である3-ホスホグリセリン酸脱水素酵素（PHGDH）の遺伝子を標的破壊した *Phgdh* 欠損マウスは、重度の小頭症（※4）と全身性の発達遅滞を伴い、胎生13.5日以降に致死となります。ヒトにおいても *PHGDH* 遺伝子変異によるセリンの合成不全は、*Neu-Laxova* 症候群（※5）などヒト遺伝疾患の原因となり、患者は新生児期致死や小頭症等の重度発達障害を呈します。

これらの症状は、個体の発達過程におけるセリン合成の必須性を示すものです。セリンはタンパク質を構成する素材であるだけでなく、生体膜成分であるスフィンゴ脂質類（※6）の合成にも必要です。スフィンゴ脂質は細胞の生存や情報伝達に重要な役割を果たす働きを持つ膜脂質で、その内の水に溶解しにくい部分であるセラミドは、セリンとパルミトイル CoA（※7）から合成されます。

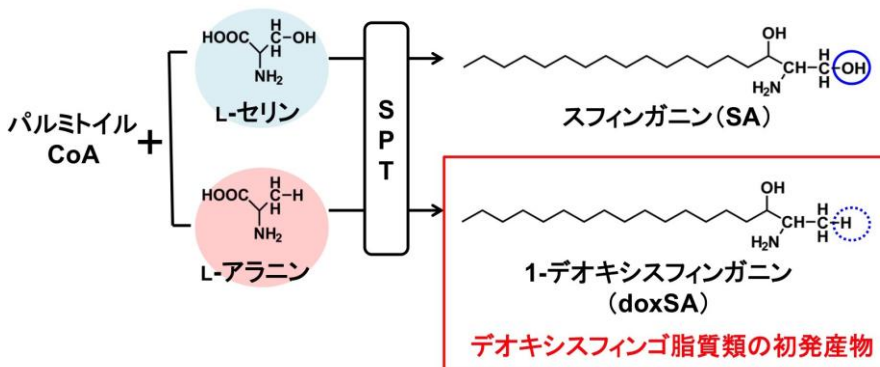
内容

研究グループは、質量分析装置によるスフィンゴ脂質類の網羅的一斉分析システム（リポドミクス）を新たに構築しています。今回の研究では、この分析システムにより、*Phgdh*欠損マウス胚性線維芽細胞（KO-MEF）（※8）と脳特異的*Phgdh*欠損マウス中枢神経系（※9）において、セリンが合成できなくなると細胞障害性を持つデオキシスフィンゴ脂質類が蓄積し、それらは細胞内に出現する脂肪の液滴内に溜め込まれることを見出しました（図1）。細胞の生存に重要な役割を果たすスフィンゴ脂質に欠かせないセリンとパルミトイルCoAの組み合わせに対し、細胞毒性の高いデオキシスフィンゴ脂質類は、アラニン（※10）とパルミトイルCoAにより合成される脂質で、遺伝性ニューロパチー（HSAN1）（※11）患者の激しい末梢神経障害の原因となる物質です（図2）。また、デオキシスフィンゴ脂質類は、セリン合成能力が脳で低下している脳特異的*Phgdh*欠損マウスにおいても蓄積していました。

これらの知見より、細胞内でのセリン合成能力が弱くなると細胞内のアラニン/セリン比が増大し、アラニンがスフィンゴ脂質合成経路に入り込み、細胞内の脂質代謝と小器官構造が変化して生存力に影響することがわかりました。これはアミノ酸セリンを起点とする新たな細胞内恒常性を維持する仕組みの存在を示すものです（図3）。さらにこれらの脂質は、細胞内でアラニン/セリン比が4倍を越えると出現し、細胞増殖の抑制や細胞死の誘発など極めて強い細胞毒性を持つことを見出しました。デオキシスフィンゴ脂質類は組織・細胞のアミノ酸不均衡、特にセリン欠乏の特異的で鋭敏なバイオマーカーとなることを示しています。

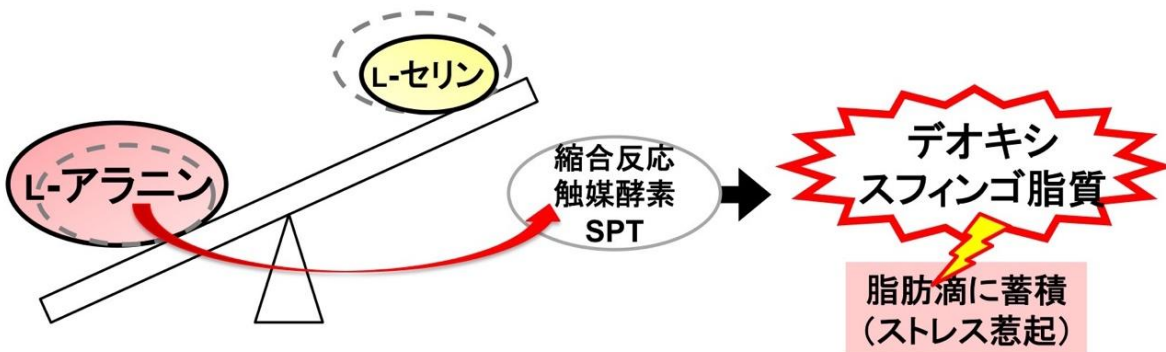


【図 1】セリン添加・欠乏の細胞比較図



【図 2】スフィンゴ脂質合成開始反応経路

今回明らかにした、アラニン/セリン不均衡によるデオキシスフィンゴ脂質類の合成機構



【図 3】アラニン/セリン不均衡によるデオキシスフィンゴ脂質類の合成機構

■効果・今後の展開

本研究成果により明らかになった、アラニン/セリン比が増大することによって蓄積するデオキシスフィンゴ脂質類は、遺伝性セリン合成不全疾患の重篤な組織発達障害と致死表現型(※12)に関与する新たな病態関連脂質(病状に関連する脂質)であると考えられます。さらに、ある種の遺伝性ニューロパチー(HSAN1)、肥満、II型糖尿病等の生活習慣病患者からもデオキシスフィンゴ脂質類が検出されていることから、これらの疾患の悪化や末梢組織の病態進行にもデオキシスフィンゴ脂質類が寄与している可能性があります。そのため、セリンを摂取することでアラニン/セリン比の増大を抑制し、デオキシスフィンゴ脂質類の合成と蓄積を防ぐことで、生活習慣病症状の改善や発症遅延に貢献できる可能性があるといえます。

デオキシスフィンゴ脂質類は、末端の炭素が水酸基を持たないために（図 2）正常なスフィンゴ脂質の代謝経路では分解されません。今後は、デオキシスフィンゴ脂質類の代謝・排出に関わる酵素類や輸送体（生体膜を通して物質の輸送をするタンパク質）、細胞内で相互作用するタンパク質を同定することで、細胞障害性を誘発する分子機構やその抑制について理解が進むと考えます。

■発表雑誌

雑誌名：Journal of Biological Chemistry

論文タイトル：L-Serine deficiency elicits intracellular accumulation of cytotoxic deoxy-sphingolipids and lipid body formation.

著者：Kayoko Esaki, Tomoko Sayano, Chiaki Sonoda, Takumi Akagi, Takeshi Suzuki, Takuya Ogawa, Masahiro Okamoto, Takeo Yoshikawa, Yoshio Hirabayashi, and Shigeki Furuya

■研究について

本研究成果は、日本学術振興会特別研究員奨励費（14J05809）および公益財団法人飯島藤十郎記念食品科学振興財団の研究助成金の支援により得られました。

【用語説明】

- (※1) デオキシスフィンゴ脂質類…アミノ酸アラニンとパルミトイル CoA でできた一群の脂質。強力な細胞毒性を持つが、正常細胞や組織にはほとんど存在しない。
- (※2) 細胞内恒常性…細胞内の代謝、機能や構造を一定に保つ仕組み。
- (※3) 解糖系中間体…ブドウ糖を細胞質で分解する経路の中間反応で生成される化合物。
- (※4) 小頭症…遺伝的または後天的要因により脳の発達が障害される病気。
- (※5) Neu-Laxova 症候群…脳を含む全身の主要組織の低形成を伴って死産か新生児期に致死となるヒト遺伝性疾患。原因は 3-ホスホグリセリン酸脱水素酵素（PHGDH）の遺伝子変異である。
- (※6) スフィンゴ脂質類…アミノ酸セリンとパルミトイル CoA でできた一群の脂質。正常細胞や組織の生体膜脂質の構成成分であり、細胞生存のため重要な役割を果たす。
- (※7) パルミトイル CoA…脂肪酸であるパルミチン酸に補酵素 A（CoA）が結合した化合物
- (※8) *Phgdh* 欠損マウス胚性線維芽細胞（KO-MEF）…*Phgdh* 欠損マウスの胚組織を連続して細胞分裂できるようにした線維芽細胞（基礎的細胞）。細胞内でセリンを合成することができない。
- (※9) 脳特異的 *Phgdh* 欠損マウス中枢神経系…マウス個体レベルでの遺伝子組換え技術により作製され、脳および脊髄で *Phgdh* が不活性化しているために中枢神経系でセリン含量が激減している。
- (※10) アラニン…アミノ酸の一種であり、セリンと同じく体内で合成が可能。
- (※11) 遺伝性ニューロパチー（HSAN1）…セリンとパルミトイルを反応させる酵素 SPT の遺伝子変異によってセリンの代わりにアラニンが基質として利用され、デオキシスフィンゴ脂質類が合成されてしまう稀な遺伝性疾患。デオキシスフィンゴ脂質類によって末梢組織の激しい痛みが起こり、四肢の壊疽に至る。セリンを摂取することで症状は劇的に改善する。
- (※12) 致死表現型…遺伝子変異により致死に至ること。

【お問い合わせ】

大学院農学研究院 教授 古屋 茂樹（ふるや しげき）

電話：092-642-7604

FAX：092-642-7604

Mail：shigekifur@brs.kyushu-u.ac.jp