The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | 脂質は悪玉か善玉か ： スフィンゴ脂質の悪性腫瘍に対する作用について |
| Author(s) | 岡崎, 俊朗 |
| Citation | 癌と人. 2007, 34, p. 25-26 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/23722 |
| rights | |
| Note | |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

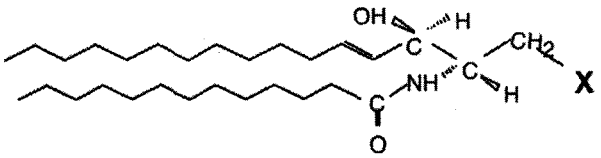
The University of Osaka

# 脂質は悪玉か善玉か
## —スフィンゴ脂質の悪性腫瘍に対する作用について—

岡　崎　俊　朗*

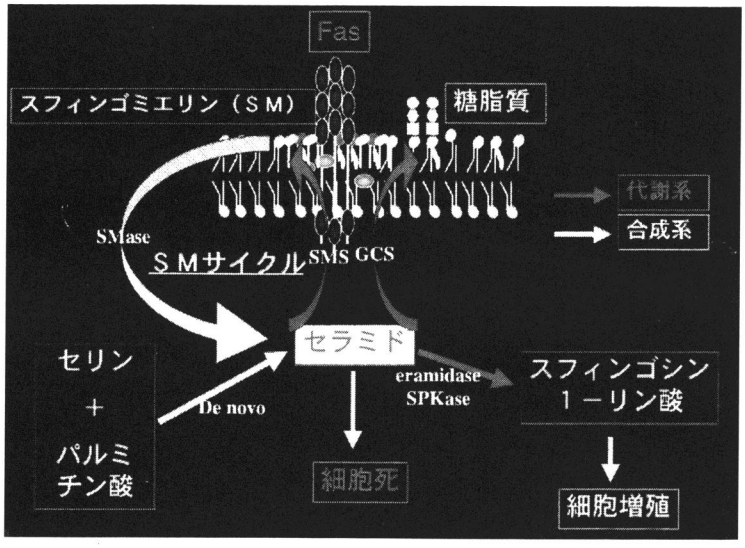
平成17年度の研究助成として，「植物由来アポトーシス誘導脂質セラミドの経口摂取による血液腫瘍に対する抗ガン剤感受性増強法の研究」課題を採択していただきました。今回の研究は，成人病などで一般的には動脈硬化症を誘引する悪玉脂質として名高いＬＤＬコレステロールなどと生化学的な分類では同じ範疇に入るスフィンゴ脂質セラミドが悪性腫瘍に対しては，アポトーシスという携帯の細胞死を誘導することで増殖抑制に働き，決して悪玉ではなく善玉脂質であることを明らかにするプロジェクトです。

basic structure of
ceramide-related SPLs




スフィンゴ脂質は，上図のように２分子の脂肪酸がセリンと結合することで，生成されますが，その基本骨格構造がセラミドです。セラミドは上図のＸが水酸基であり，種々の糖鎖構造が追加されるとスフィンゴ糖脂質となります。これまで，このスフィンゴ脂質は，細胞膜の構造を支える分子として重要であることが明らかにされていましたが，私が米国留学当時にこのセラミドが白血病細胞の分化・増殖に細胞内メディエーターとして働き，機能性脂質であることが明らかにしました。近年は，細胞膜が均一な脂質より構成されるのではなく，セラミド，スフィンゴミエリン（ＳＭ：上図Ｘがフォスフォコリン）などのスフィンゴ脂質ならびにコレステロールが不均一に平面化し，さまざまなストレスなどのシグナルが細胞外より刺激されると，微少部分でさらなる脂質組成の変化によりミクロドメインと呼ばれる構造が生じる事が報告されています。すなわち細胞内での脂質シグナルのみならず細胞外シグナルを細胞内へ伝達する受容体の機能をスフィンゴ脂質が抑制することが明らかとなりました。

このことをアポトーシス誘導シグナルであるＦＡＳの刺激伝達経路に沿って説明します。まず，下図に見られるように，ＦＡＳ抗体の架橋によりＦＡＳ抗原は３量体，その後に凝集し，キャップ構造と呼ばれる集合体を形成することで，細胞内シグナルを増強することが知られています。この初めのステップにおいて，ＳＭならびにセラミドは非常に重要な役割を演じています。この役割には，(1) 細胞膜での物理特性を変換する作用と (2) 細胞内のシグナルとしての機能の２つが考えられます。(1) の作用にはセラミドからＳＭを産生するＳＭ産生酵素が，(2) にはＦＡＳ刺激によりスフィンゴミエリナーゼが活性化し，セラミドからＳＭを産生することで，細胞死のシグナルが伝達されます。これらのセラミド⇄ＳＭの制御機構を，我々は“ＳＭサイクル”と呼んで，その機構解析を白血病の細胞増殖作用において研究中です。今回の課題は，この細胞死を誘導するセラミドを，細胞内の酵素活性の制御ではなく，直接細胞外




から食事として取り込むことで，抗がん作用が発揮できるかについて検討しました。動物実験の段階ですので，ヒトにおける有用性は将来の問題ですが，蛍光で，副作用のでない十分量のセラミドを摂取したマウスでの腫瘍細胞の増殖は，抑制される傾向が見られました。実際に，臨床現場でも，白血病患者さん由来の腫瘍細胞で抗ガン剤に耐性になった細胞はセラミド量が低下しており，“ＳＭサイクル”がセラミド産生抑制の方向に制御されていることがわかっています。したがって，今後，セラミドを細胞の内から関連酵素を制御すること，細胞の外から直接セラミドの取り込みを増強する，２面作戦で腫瘍細胞の増殖に対して効果のある，新規治療法の開発を推進させたいと考えます。最後になりましたが，紙面をお借りしてこの研究助成をお受けした栄誉にたいしお礼申し上げるとともに，その責任を今後の研究を推進することで果たしたいと祈念しております。

＊鳥取大学医学部附属病院　血液内科
平成 17 年度一般学術研究助成金交付者