

論文内容要旨

報告 番号	甲 創 第 44 号	氏 名	森戸 克弥
学位論文題目	ペルオキシソームにおける脂質代謝の生理学的機能に関する研究		
<p>ペルオキシソームは真核生物に広く保存されている細胞内小器官の一つである。当該小器官の発見当初は進化の過程で取り残された化石顆粒と呼ばれていたが、ペルオキシソームの形成に関わるタンパク質や局在タンパク質の欠損により致死性疾患を発症することが判明し、ヒトの生命維持に必須の役割を果たすことが明らかとなっている。しかしながら、ペルオキシソームタンパク質の欠損が生命を脅かすプロセスは不明であり、ほとんどのペルオキシソーム病には治療薬がない。これはペルオキシソームの役割が未だ十分に解明されておらず、各疾患における直接的な病因物質の同定もなされていないことが原因である。そこで本研究では、ペルオキシソームの生理的役割とペルオキシソーム病の病理学的知見を得ることを目的として検討を行った。</p> <p>リノール酸などの不飽和脂肪酸は乳酸菌などの腸内細菌に代謝され、二重結合部位にヒドロキシ基が導入されることが知られている。ヒトを含む宿主の腸管でもこのような脂肪酸が産生され、その一部は細胞内に移行すると考えられるが、これらの脂肪酸の代謝経路については不明であった。そこで第1章では腸内細菌が産生するヒドロキシ脂肪酸 (HFAs) の代謝について、チャイニーズハムスター卵巣細胞の野生型とペルオキシソーム欠損型を用いて検討した。その結果、HFAs はペルオキシソームでのβ酸化によって鎖長短縮されることが明らかとなった。この代謝経路はヒト消化管細胞においても確認された。さらに、細胞に取り込まれた HFAs はペルオキシソームを増強し、消化管細胞の脂肪酸酸化を増強させることが示唆され、腸内細菌由来の脂肪酸が宿主の脂質代謝に影響を及ぼしている可能性を見出した。</p> <p>X 連鎖性副腎白質ジストロフィー (X-ALD) は、極長鎖脂肪酸 (VLCFA) をペルオキシソームへ輸送する ALD タンパク質の遺伝的欠損のため VLCFA が代謝できず、全身性に蓄積する遺伝病である。X-ALD には大脳での脱髄を示す重症から歩行異常に留まる軽症まで様々な臨床型が存在するが、VLCFA 蓄積と重症度は相関しない。VLCFA のリグノセリン酸 (C24:0) などはスフィンゴ脂質の N-アシル鎖に利用されることから患者のスフィンゴ脂質分子種組成が変化する可能性があるが、希少疾患のため十分な解析は行われていない。そこで第2章ではスフィンゴ脂質代謝の中心に位置し、シグナル分子としても機能するセラミド (CER) に着目し、X-ALD 患者の血漿中 CER を解析した。その結果、C24:0 を N-アシル鎖として有する CER (C24:0 CER) が X-ALD で上昇していたが、臨床型間で C24:0 CER レベルに差はなかった。一方、C24:1 CER は重症型でのみ減少傾向を示した。続いて C24:0 や C24:0 CER の動物細胞への作用を調べた結果、C24:0 は細胞内で C24:0 CER へと変換され、また C24:0 CER は動物細胞内でしばらく代謝されず CER のままで蓄積した。さらに、これらはいずれも濃度依存的に紫外線誘導性アポトーシスを抑制した。以上の結果は、極長鎖型に偏っている X-ALD 患者の細胞が、正常細胞よりもアポトーシスしにくい傾向にある可能性を示唆する。C24:0 CER 量は臨床型にかかわらず増加したので、これは異なる臨床型に共通する危険因子であると思われる。すなわち、細胞のアポトーシス傾向の変化が X-ALD 患者の基礎病態に関与するかもしれない。</p> <p>今後、本研究成果を基盤として脂質異常症やペルオキシソーム病の新たな疾患概念の確立及び新規治療薬開発につながることを期待される。</p>			