

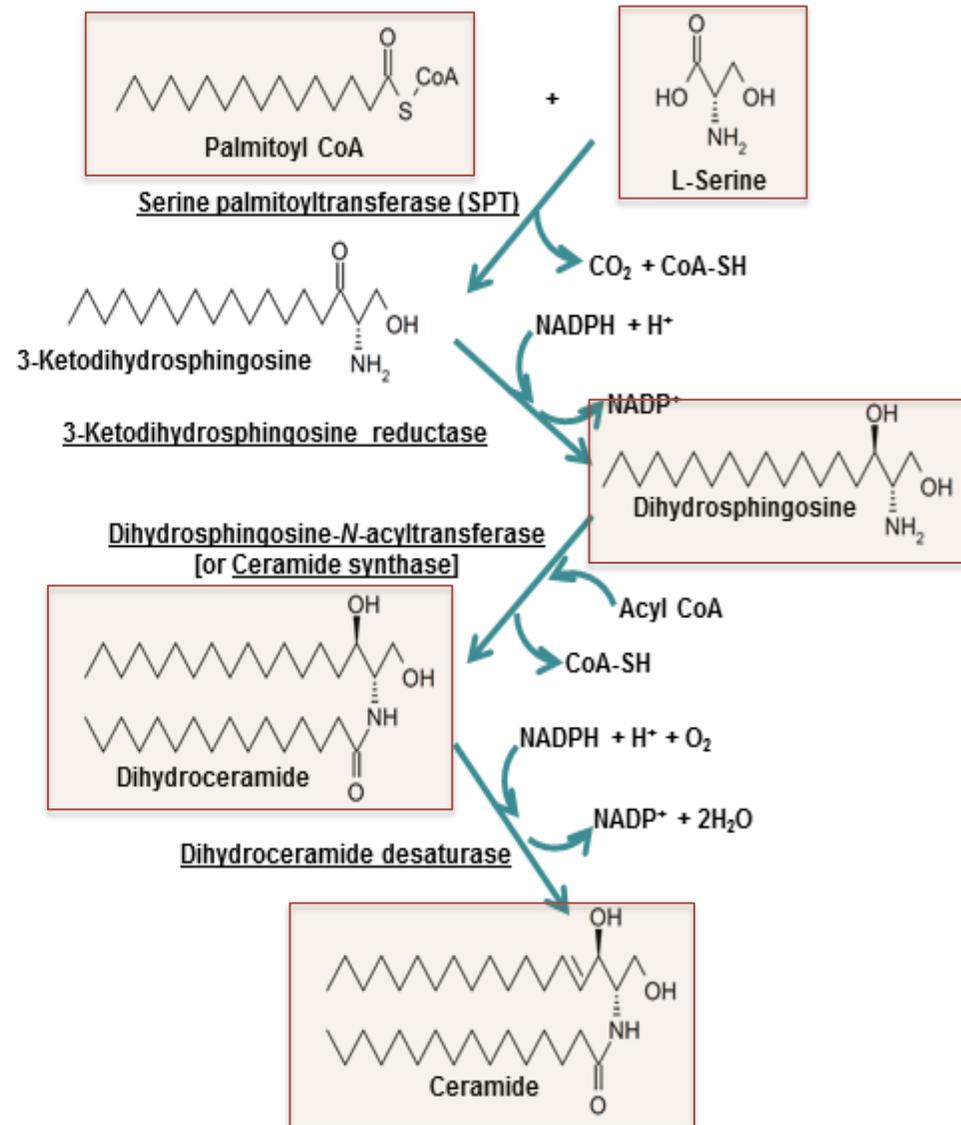
内閣府食品安全委員会
かび毒・自然毒等専門調査会(第38回)

セラミドの代謝と機能

- セラミド合成阻害物質フモニシンB1の予測作用 -

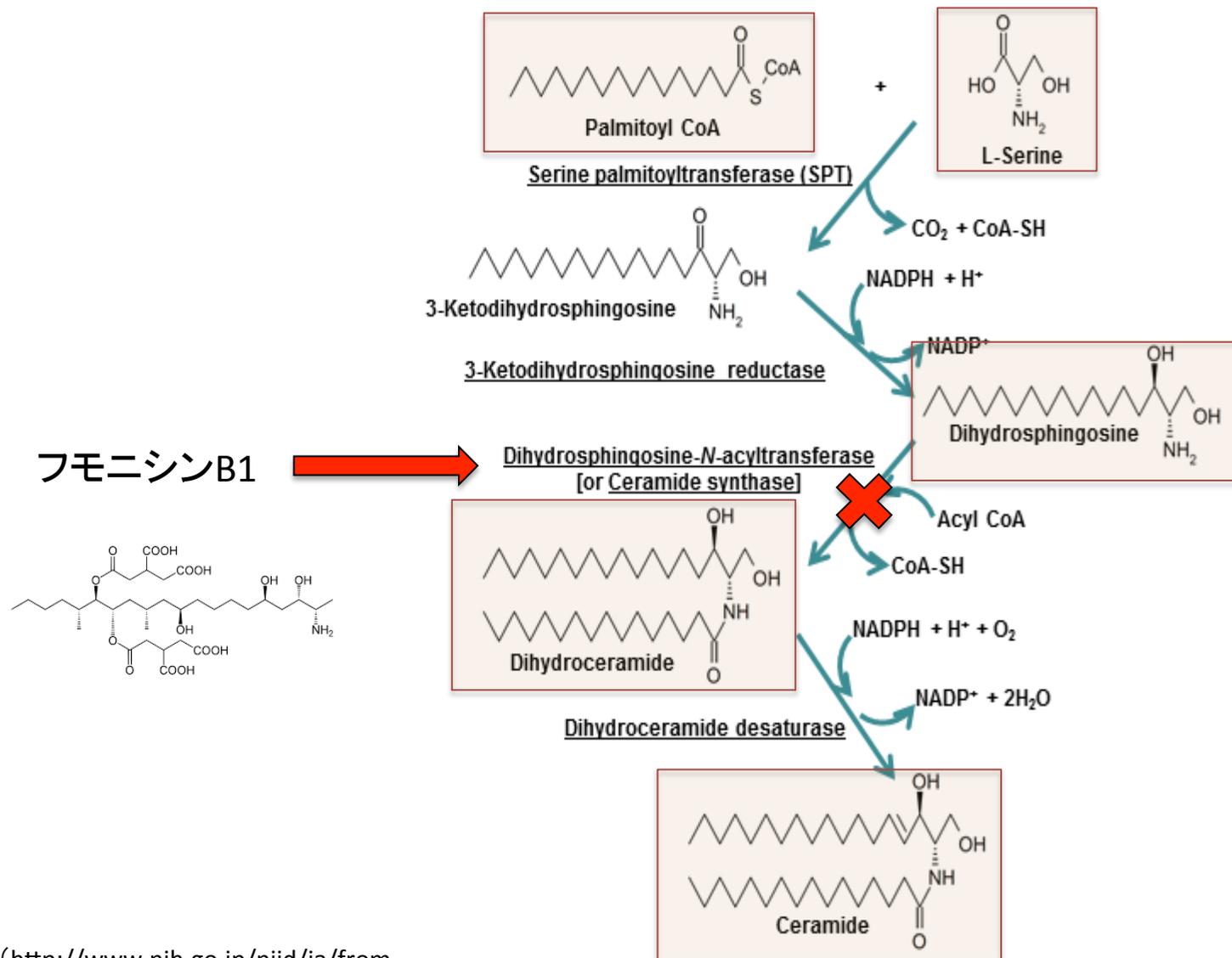
新井 洋由
東京大学大学院薬学系研究科・衛生化学教室・教授

セラミドの合成経路



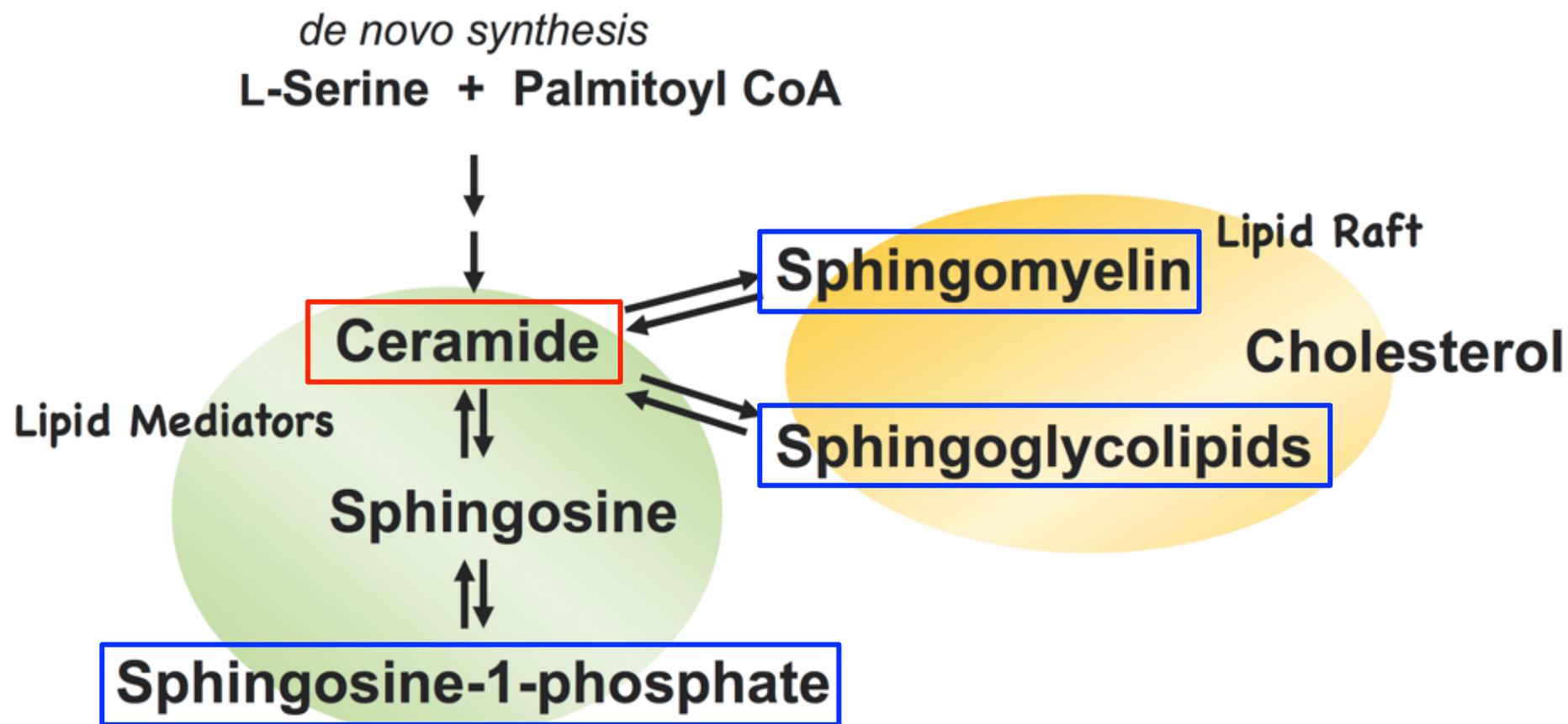
(<http://www.nih.go.jp/niid/ja/from-biochem3264-2013-02-25-07-44-08.html>より一部改変)

セラミドの合成経路におけるフモニシンB1の作用点

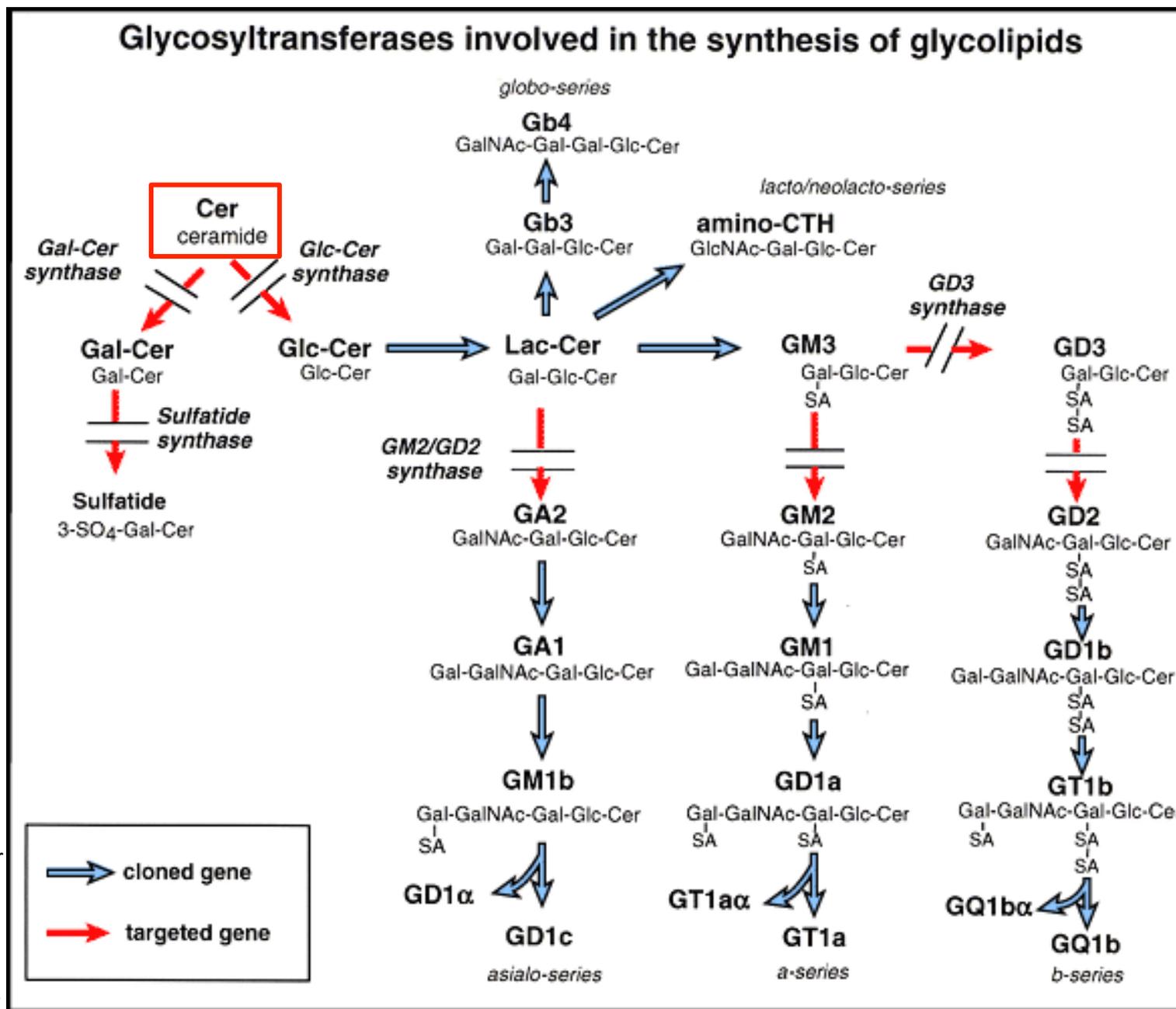


(<http://www.nih.go.jp/niid/ja/from-biochem3264-2013-02-25-07-44-08.html>より一部改変)

セラミドから合成される脂質

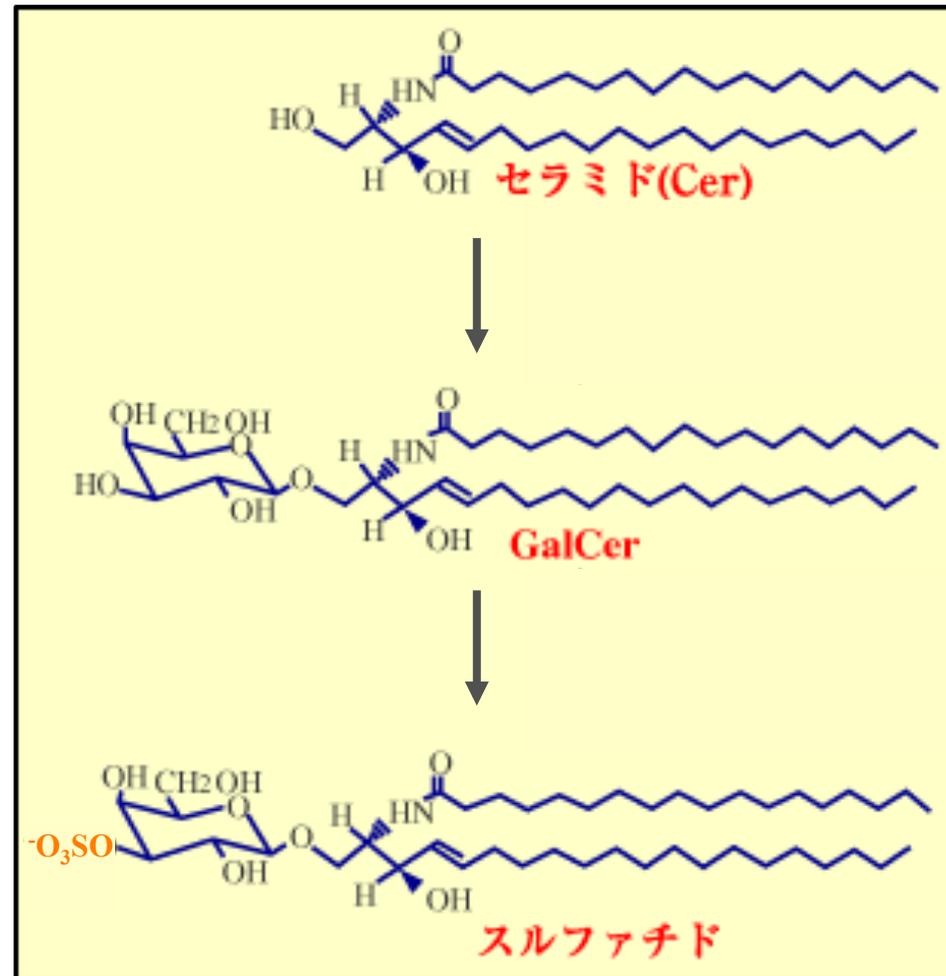


Sphingoglycolipidsの合成



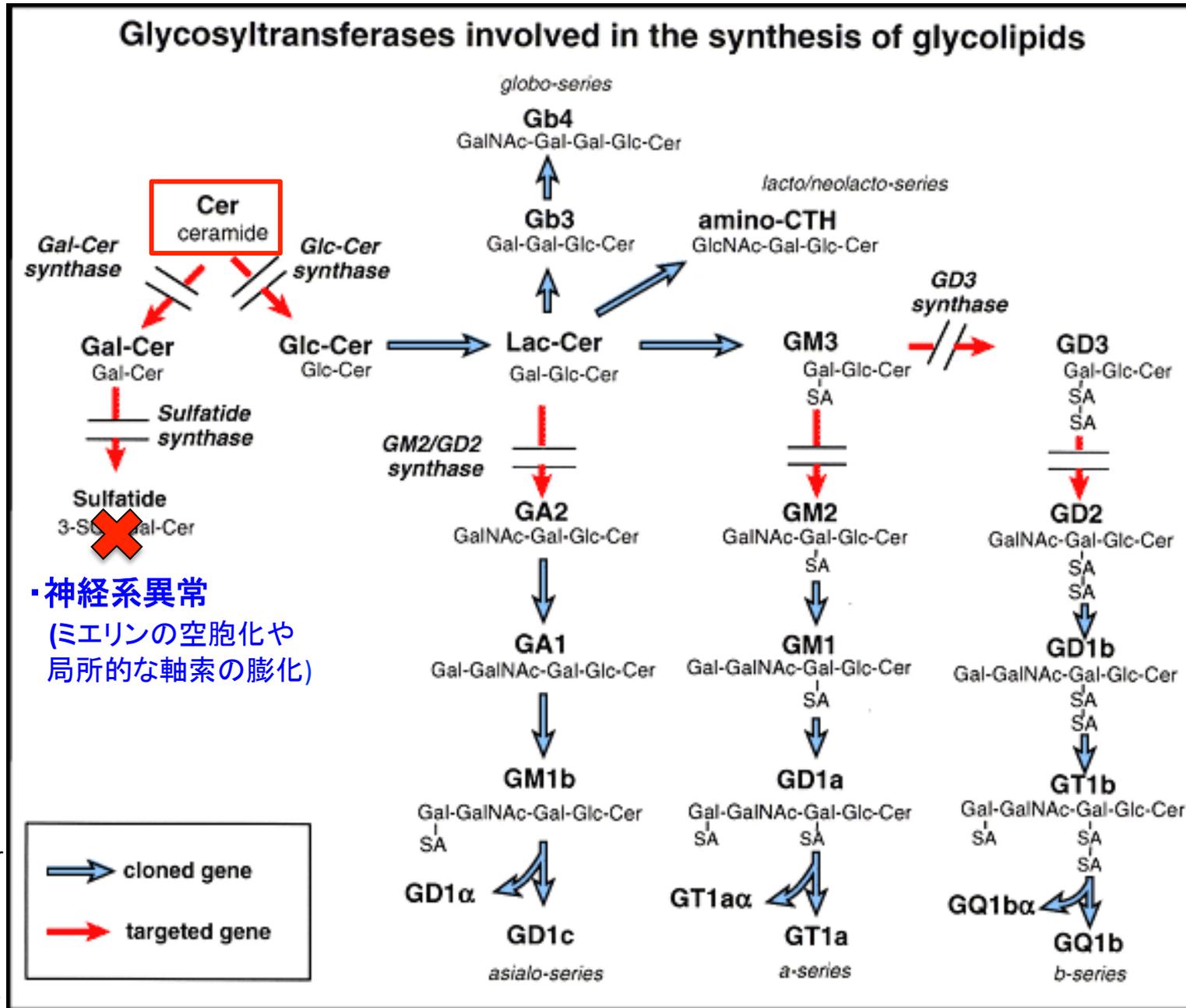
<http://www.glycoforum.gr.jp/science/glycogenes/03/03J.html>
 より一部改変

スルファチドの合成と分布



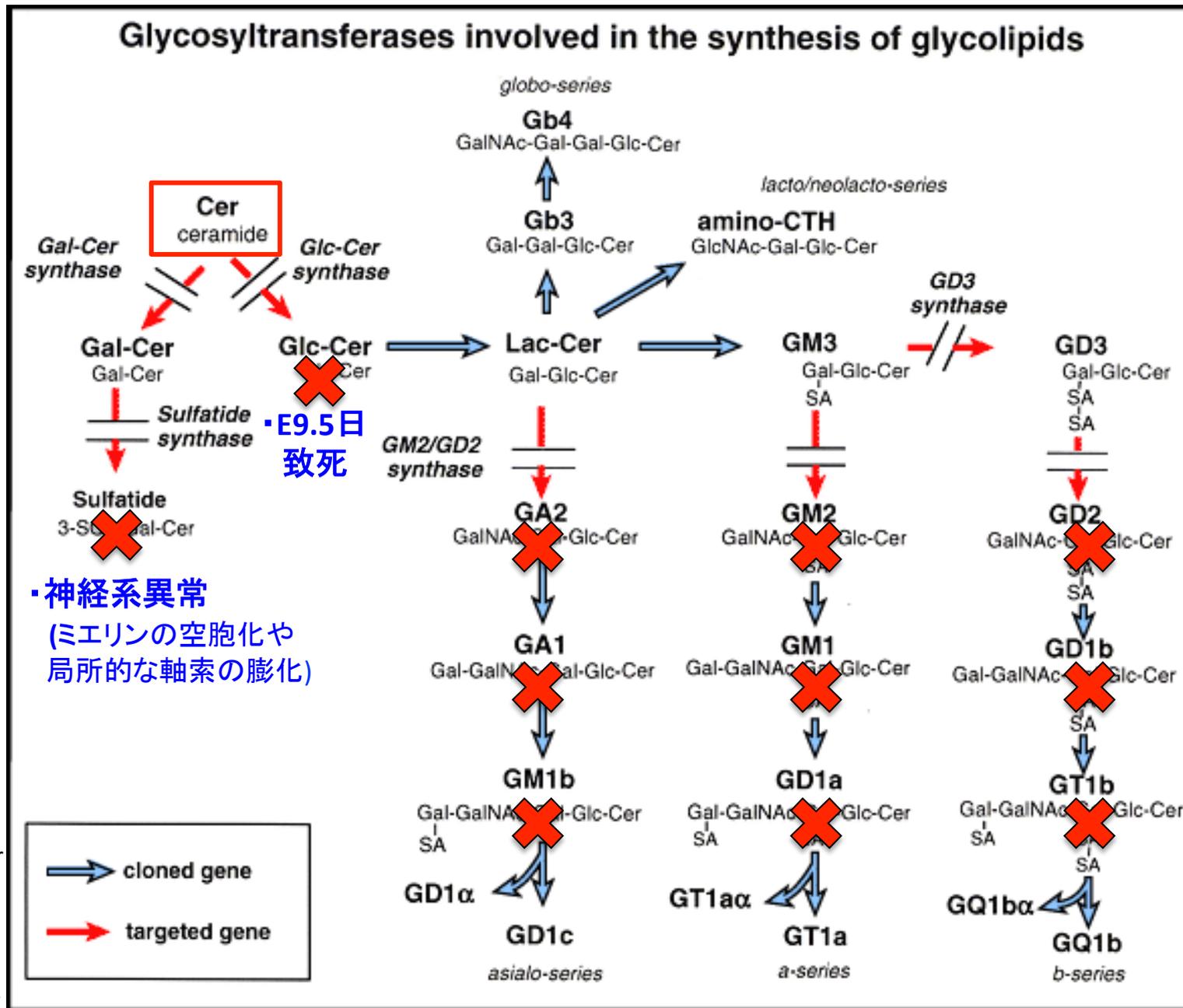
・GalCer と Sulfatideはミエリン鞘の主要な脂質(総脂質の23%、4%)

Sphingoglycolipidsの合成



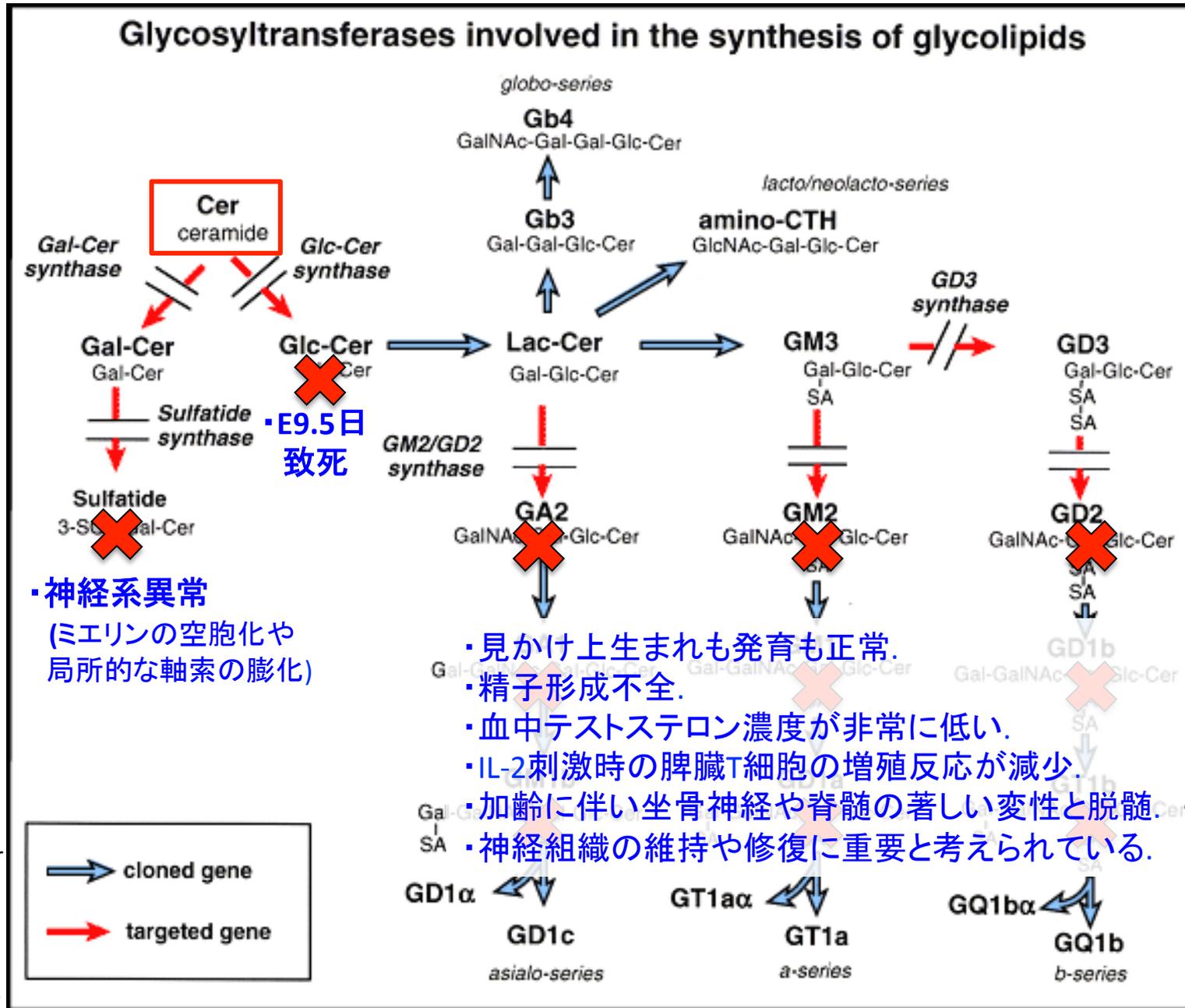
<http://www.glycoforum.gr.jp/science/glycogenes/03/03J.html>
より一部改変

Sphingoglycolipidsの合成



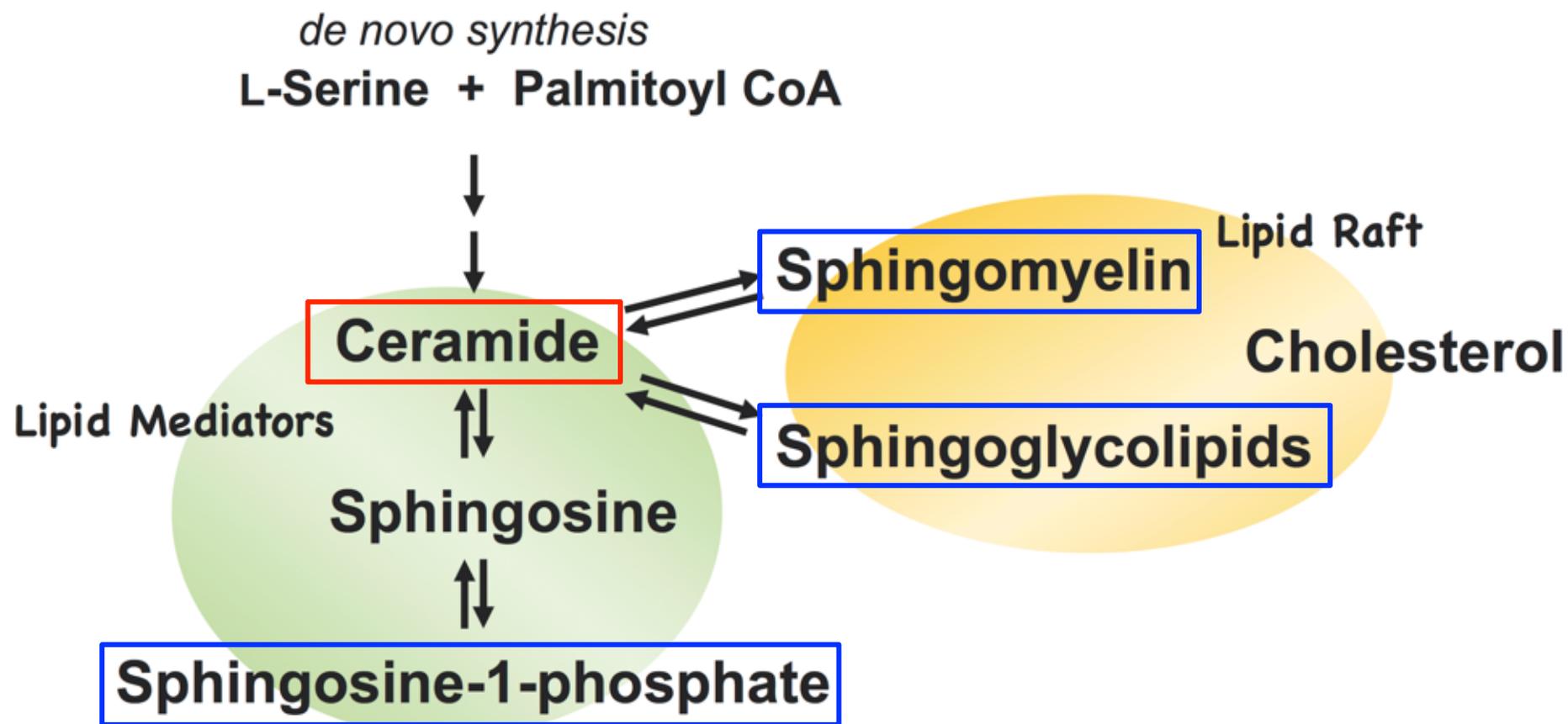
<http://www.glycoforum.gr.jp/science/glycogenes/03/03J.html>
 より一部改変

Sphingoglycolipidsの合成

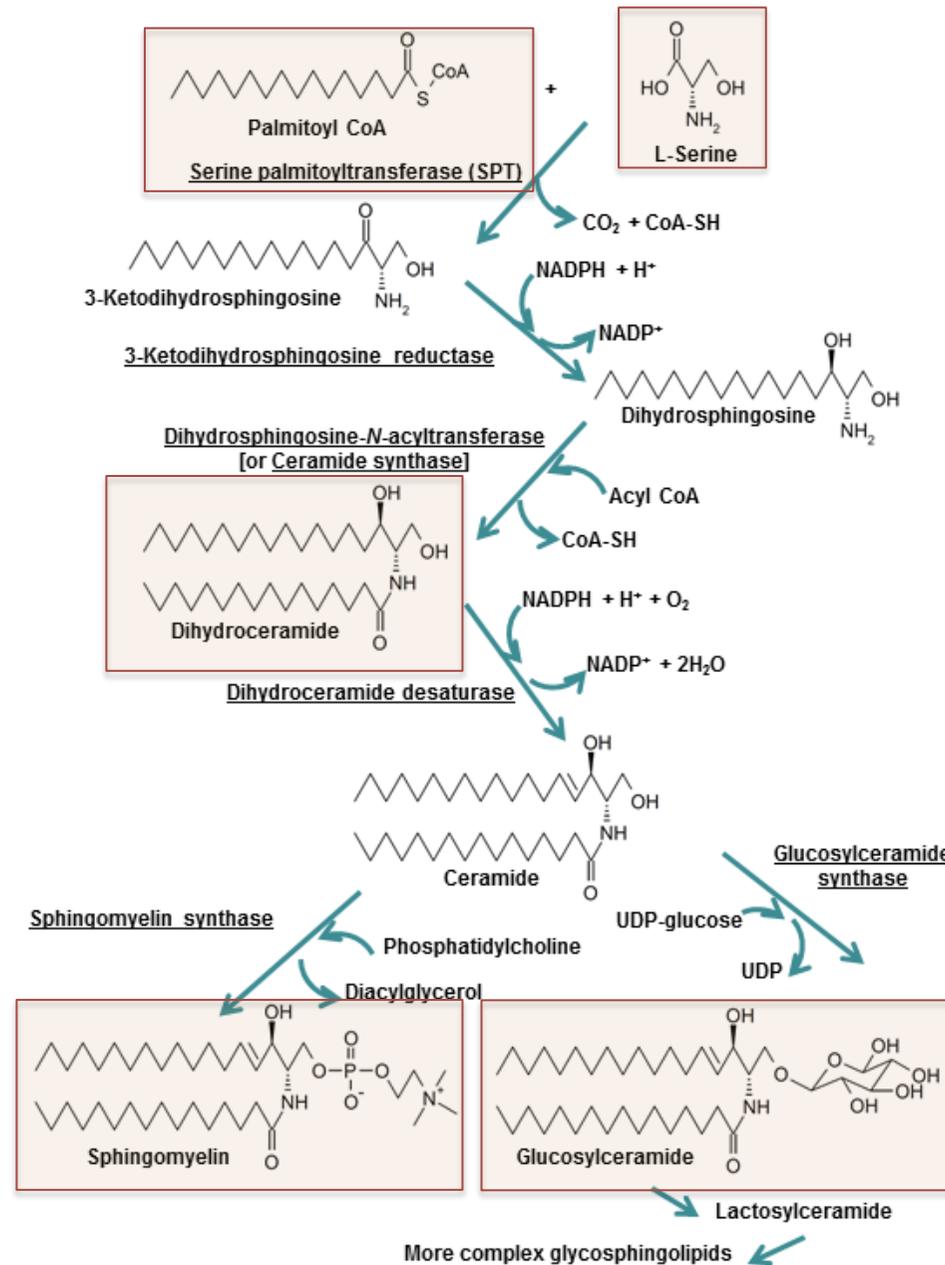


<http://www.glycoforum.gr.jp/science/glycogenes/03/03J.html>
 より一部改変

セラミドから合成される脂質

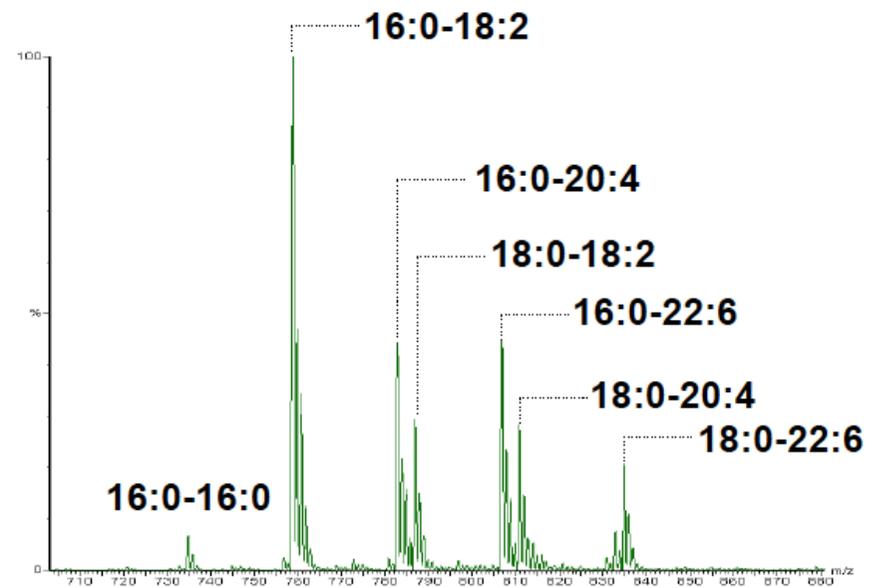
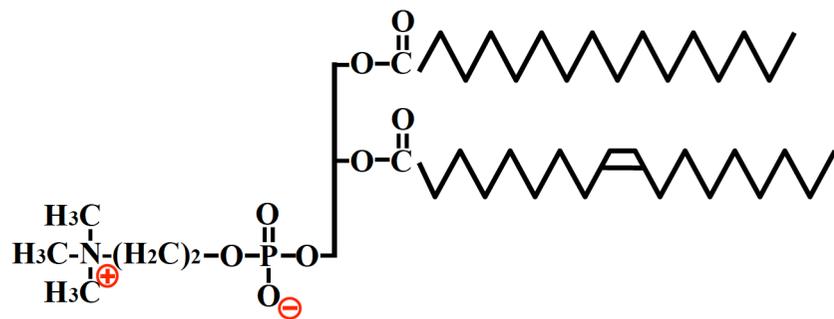


SphingomyelinもSphingoglycolipidも飽和脂肪酸鎖を持つ

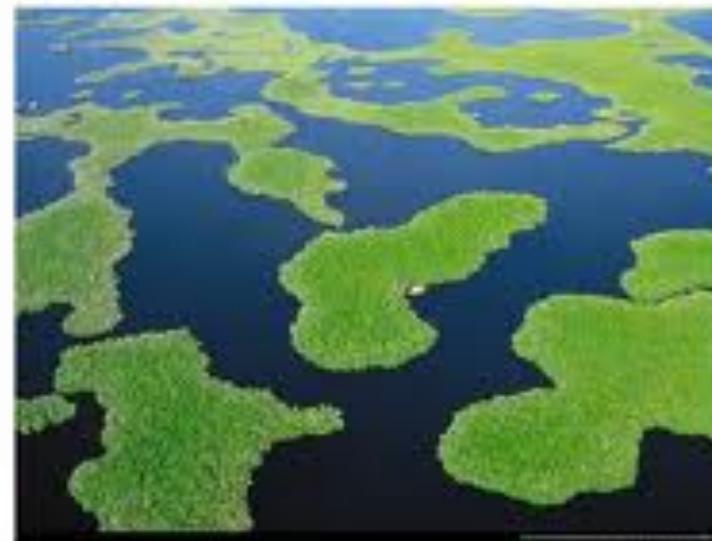
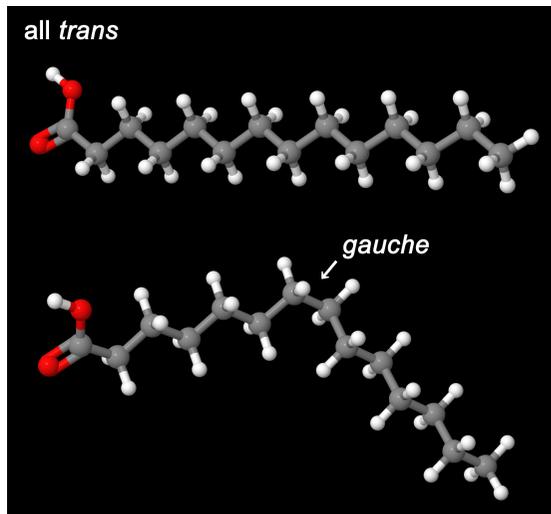
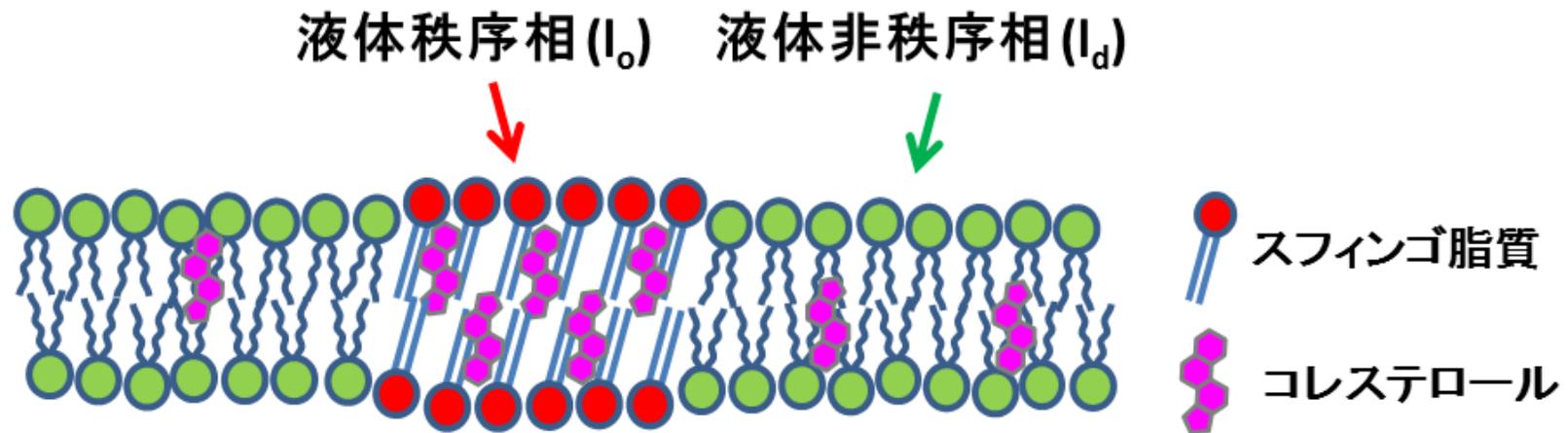


(<http://www.nih.go.jp/niid/ja/from-biochem3264-2013-02-25-07-44-08.html>より一部改変)

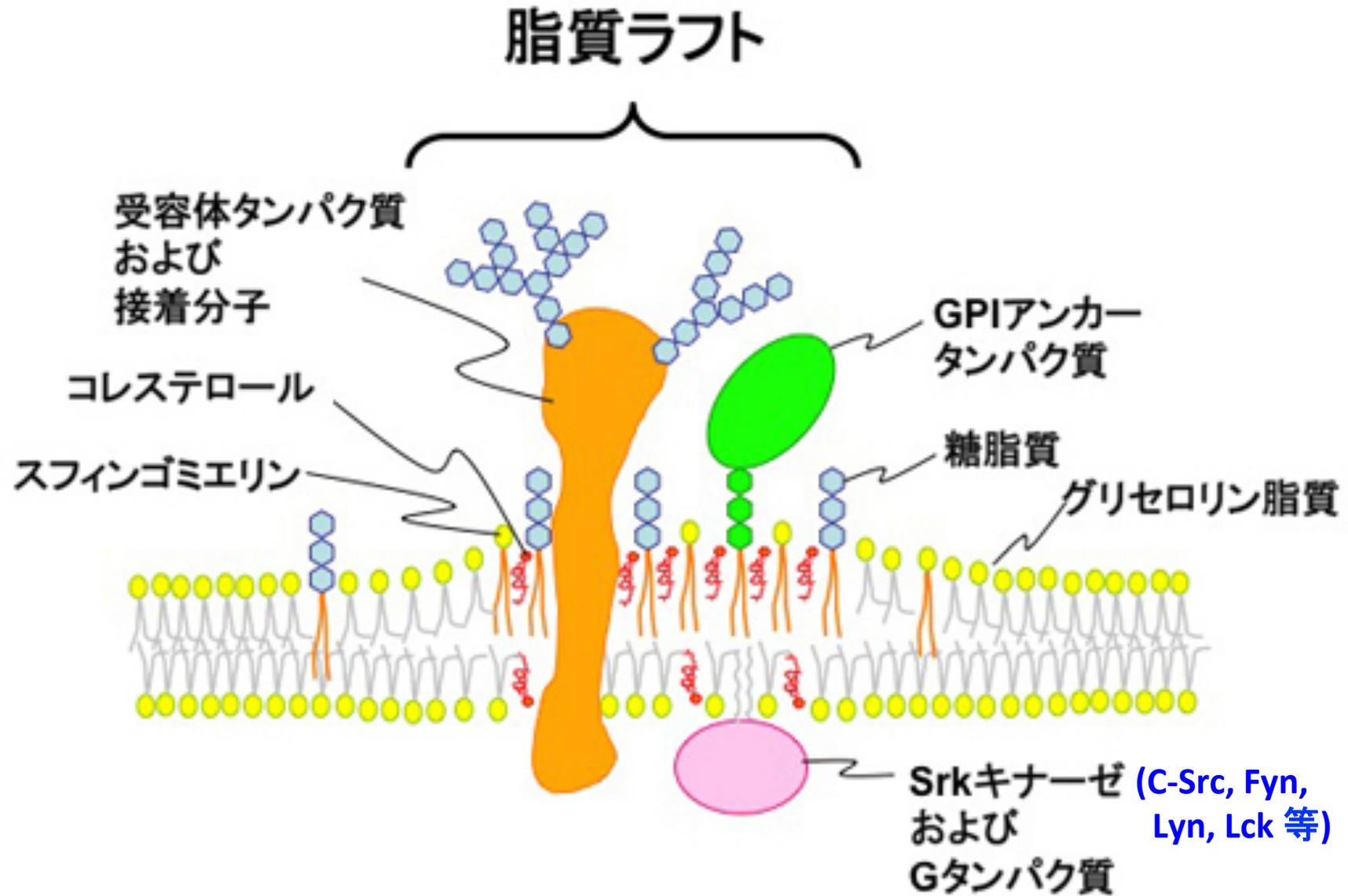
Phosphatidylcholineは不飽和脂肪酸鎖も持つ



細胞膜上のマイクロドメイン



細胞膜上のマイクロドメイン

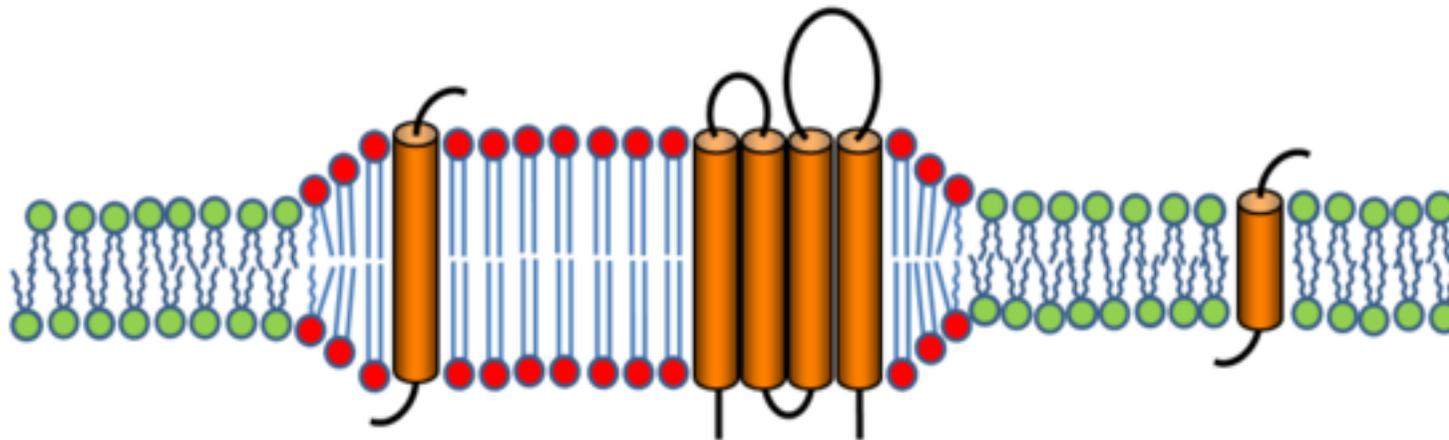


細胞膜上のマイクロドメインに集積する膜タンパク質

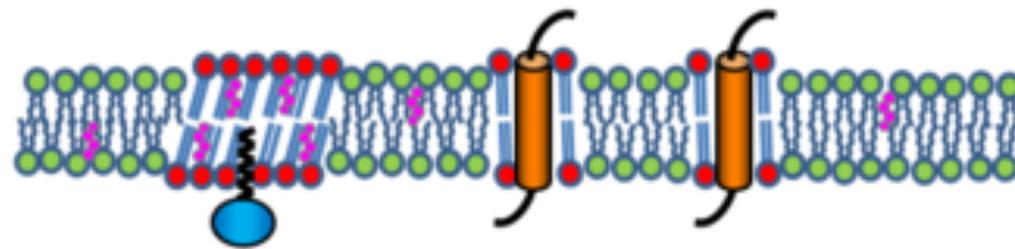
- ・飽和脂肪酸を持つリン脂質からなるマイクロドメインは他のドメインより膜が厚い。



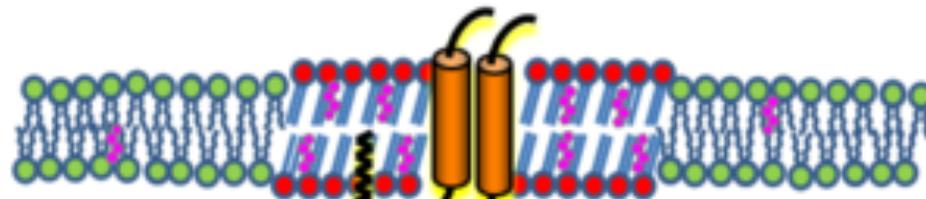
- ・膜貫通ドメインの長い膜タンパク質はマイクロドメインに集積しやすい。



多くの細胞膜受容体はリガンド刺激によりマイクロドメインに集積する



タンパク質多量体化
などの刺激

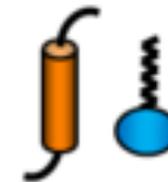


シグナル伝達

 スフィンゴ脂質

 コレステロール

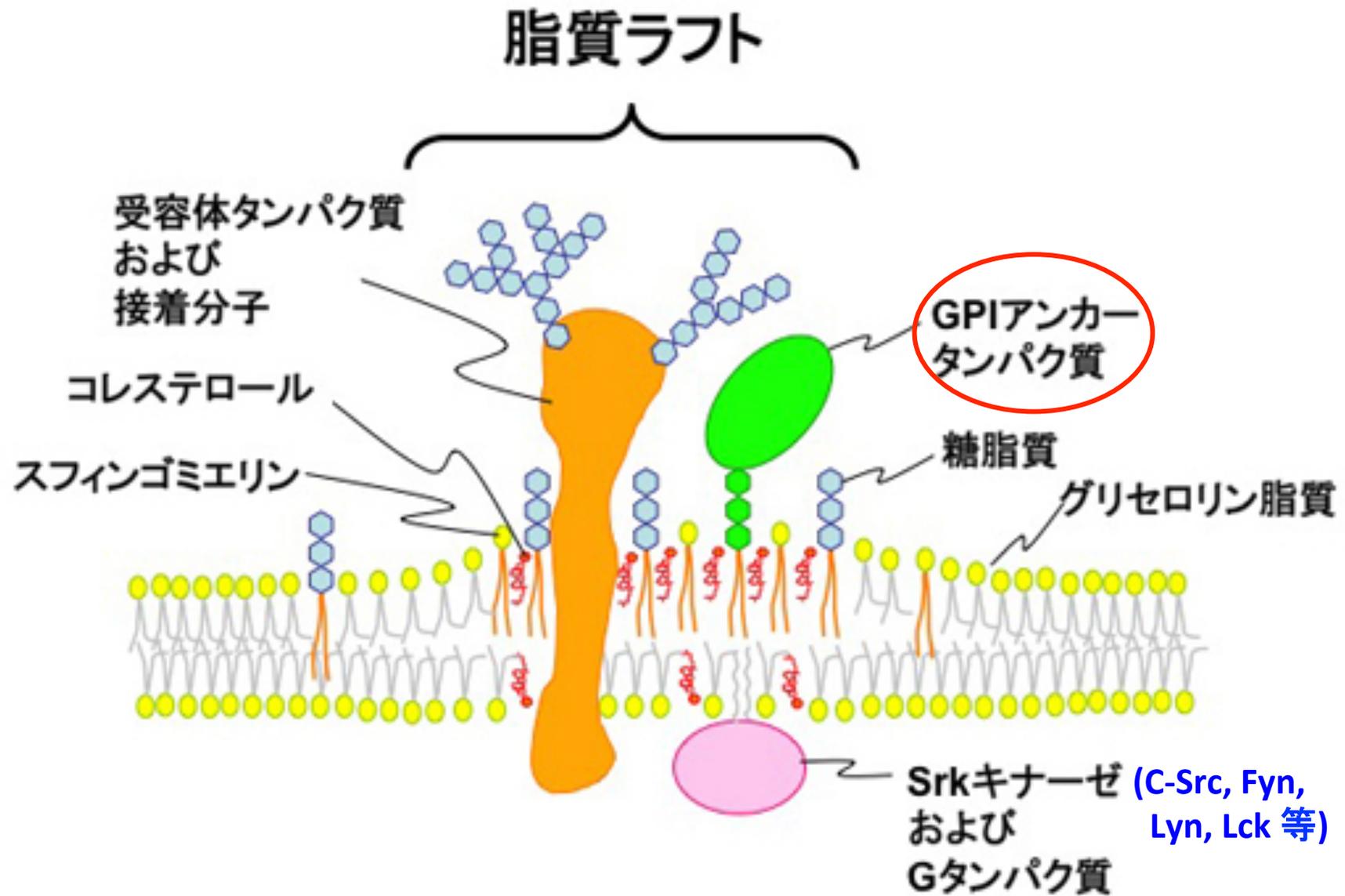
ラフトタンパク質



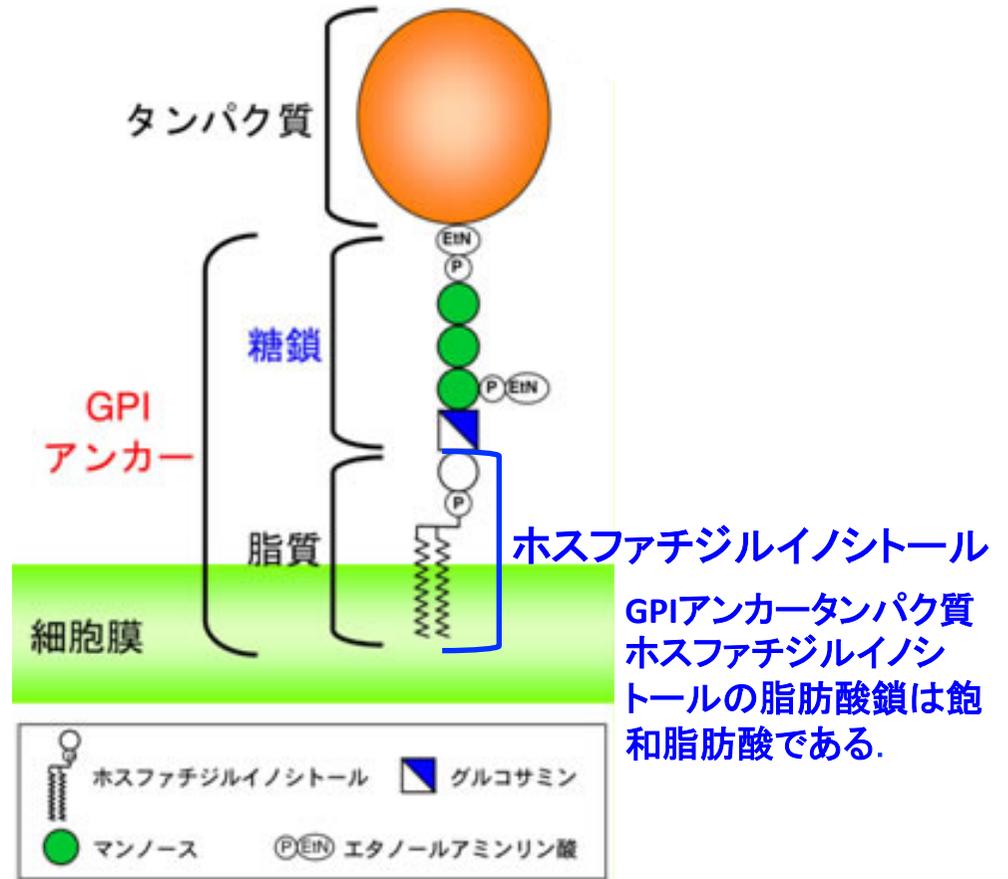
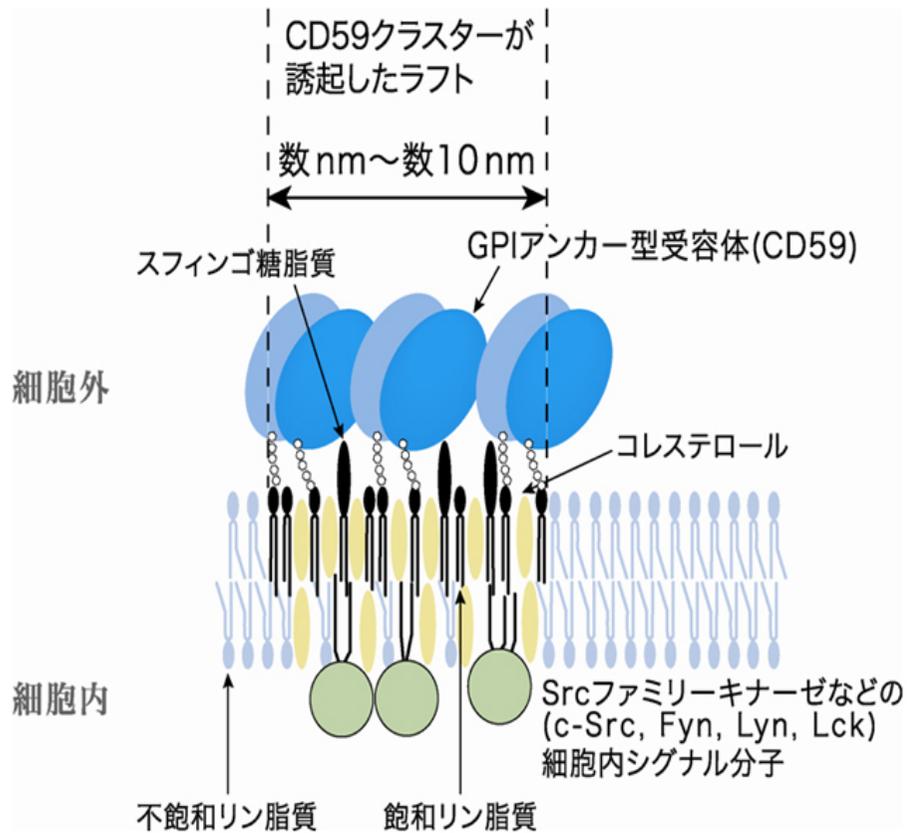
- ・IgE受容体
- ・T細胞受容体
- ・Toll様受容体
等

ミリストイル化
(14:0)
パルミトイル化
(16:0)

細胞膜上のマイクロドメイン

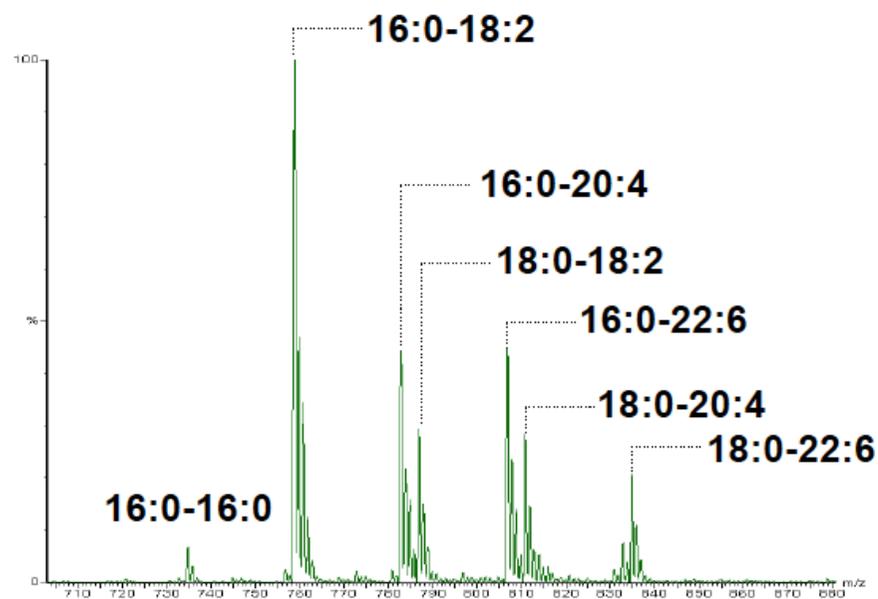


GPIアンカータンパク質

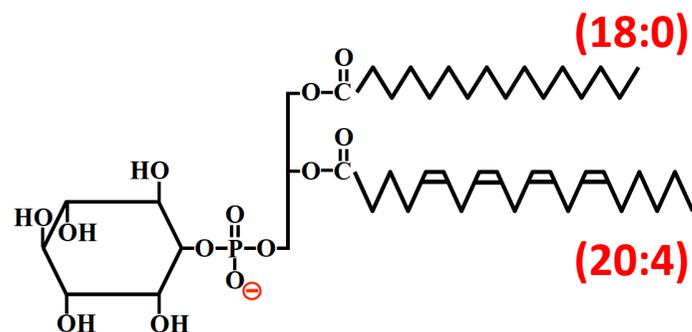
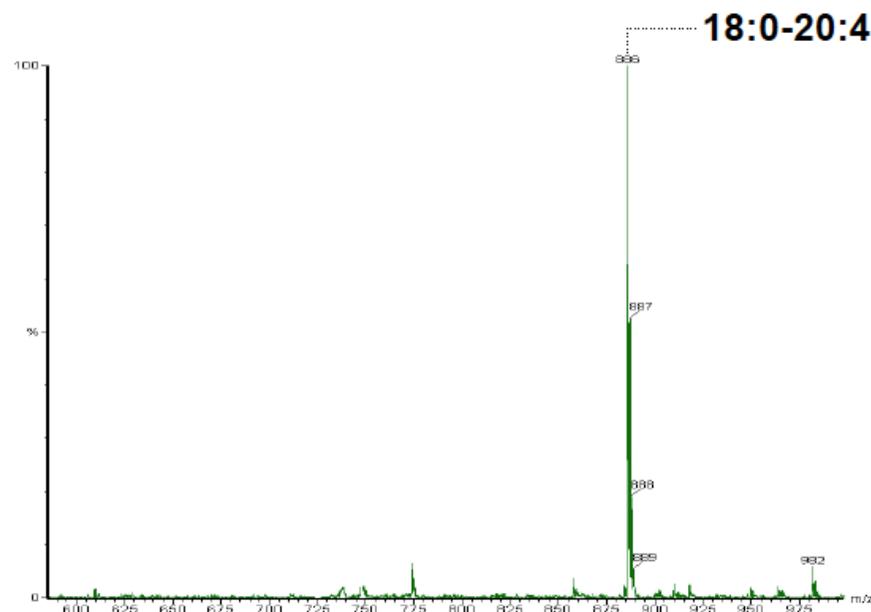


ホスファチジルイノシトールの脂肪酸鎖は20:4に富む

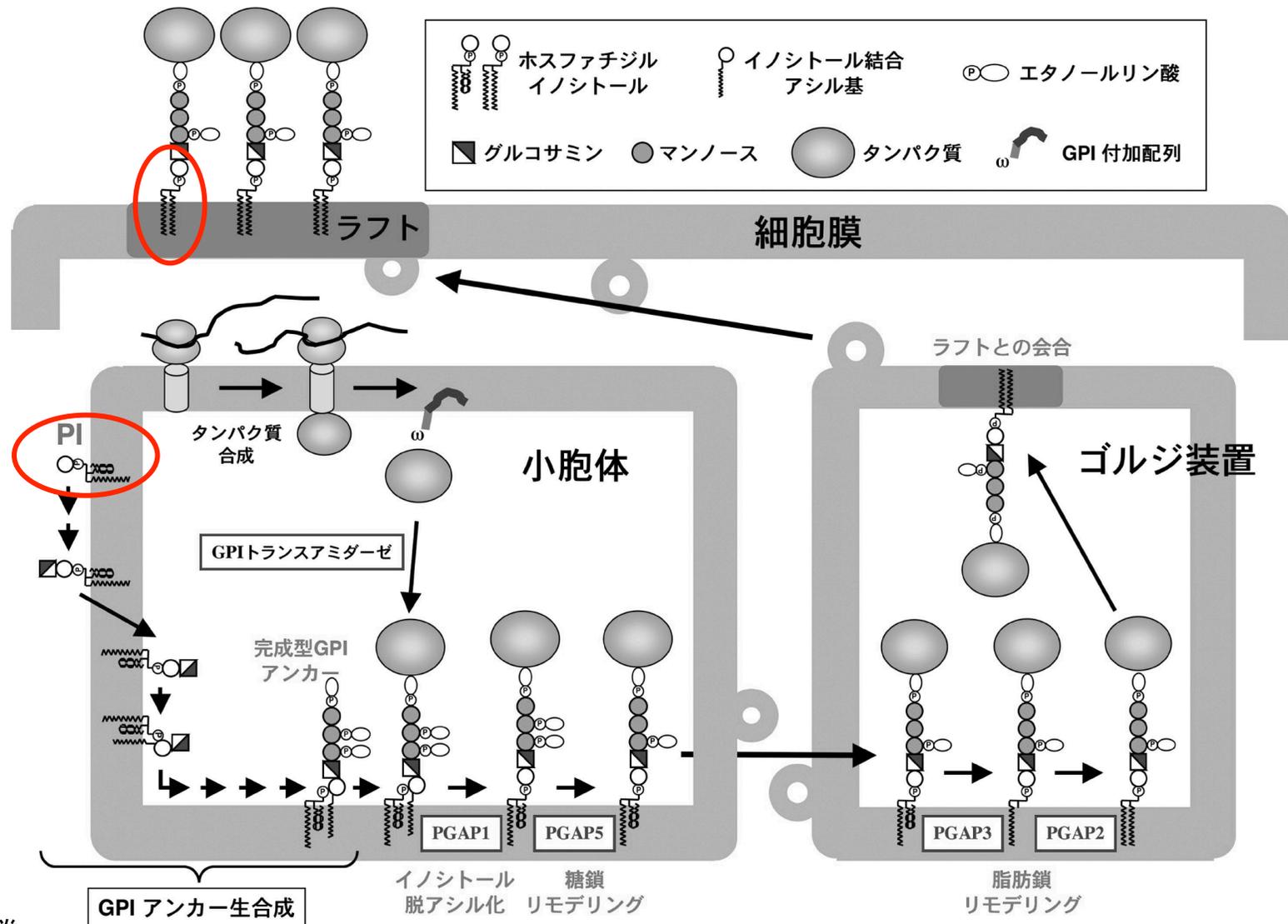
Phosphatidylcholine (PC)



Phosphatidylinositol (PI)



GPIアンカータンパク質のPIは飽和脂肪酸鎖である



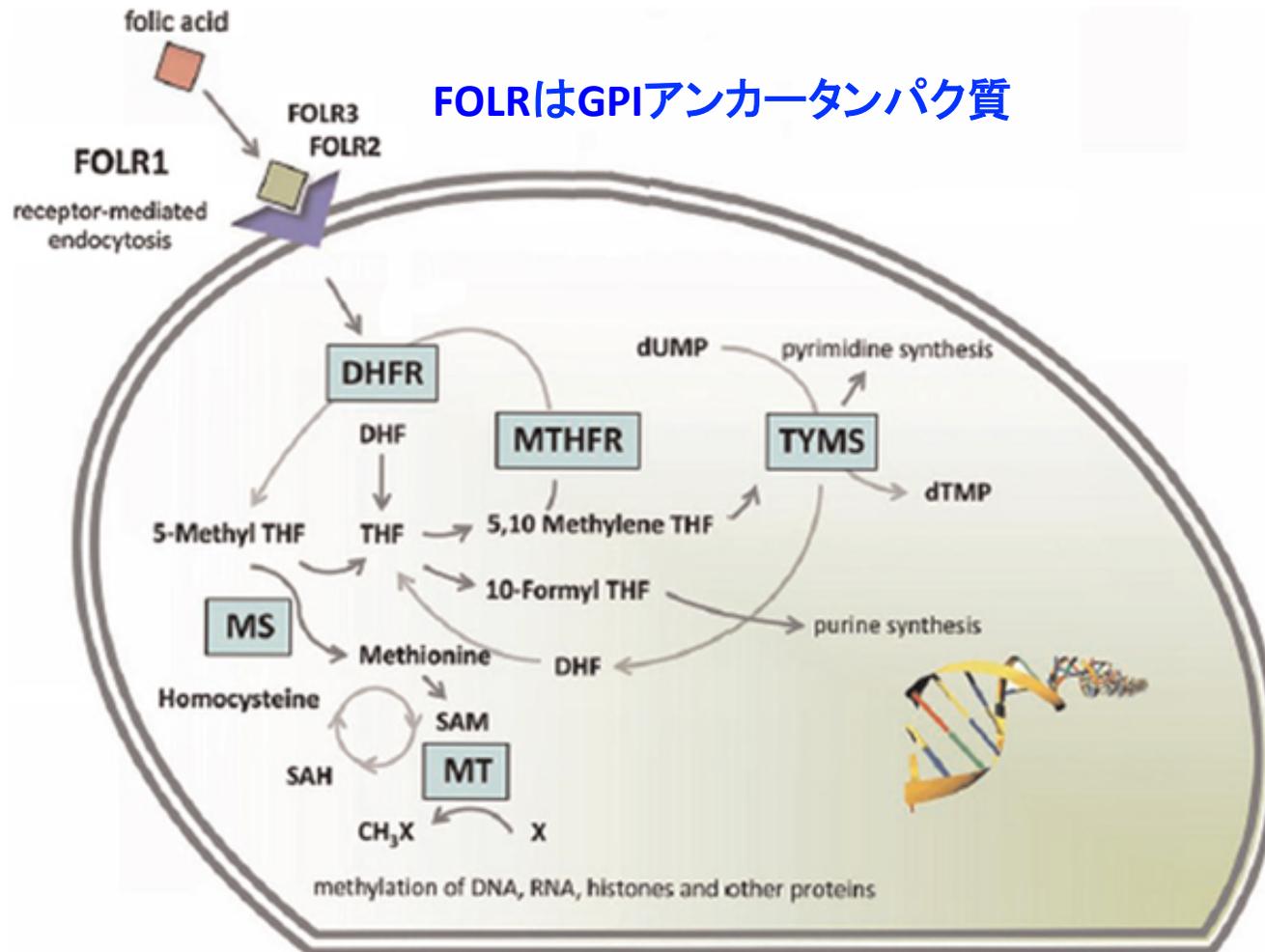
GPIアンカー型タンパク質の種類

Table 2: Representative Functions of GPI-Anchored Proteins (2, 3, 17, 27)

biological role	protein	source
enzymes	alkaline phosphatase	mammalian tissues, <i>Schistosoma</i>
	5'-nucleotidase	mammalian tissues
	acetylcholinesterase	<i>Torpedo</i> electric organ, insect brain, mammalian blood cells
cell-cell interaction	dipeptidase	pig and human kidney, sheep lung
	LFA-3 NCAM	human blood cells mammalian and chicken brain and muscle
complement regulation	PH-20	guinea pig sperm
	CD55 (DAF) CD59	human blood cells human blood cells
mammalian antigens	Thy-1	mammalian brain and lymphocytes
	Qa-2	mouse lymphocytes
	CD14	human monocytes
	carcinoembryonic antigen (CEA)	human tumor cells
protozoan antigens	CD52	human lymphocytes
	VSG	<i>T. brucei</i>
	1G7	<i>T. cruzi</i>
miscellaneous	procyclin	<i>T. brucei</i>
	scrapie prion protein	hamster brain
	CD16b	human neutrophils
	folate-binding protein	human epithelial cells

* GPIアンカー型タンパク質候補遺伝子データベース
(<http://imsbio.jp/GPIAPsPred/>)

FOLRはGPIアンカータンパク質



FB1によるスフィンゴ脂質代謝の変化により、細胞膜の機能阻害が起こり、細胞膜上の葉酸受容体を介した葉酸の細胞内取り込みが阻害されることが報告されている。

GPIアンカー型タンパク質の種類

Table 2: Representative Functions of GPI-Anchored Proteins (2, 3, 17, 27)

biological role	protein	source
enzymes	alkaline phosphatase	mammalian tissues, <i>Schistosoma</i>
	5'-nucleotidase	mammalian tissues
	acetylcholinesterase	<i>Torpedo</i> electric organ, insect brain, mammalian blood cells
cell-cell interaction	dipeptidase	pig and human kidney, sheep lung
	LFA-3	human blood cells
	NCAM	mammalian and chicken brain and muscle
complement regulation	PH-20	guinea pig sperm
	CD55 (DAF)	human blood cells
mammalian antigens	CD59	human blood cells
	Thy-1	mammalian brain and lymphocytes
	Qa-2	mouse lymphocytes
protozoan antigens	CD14	human monocytes
	carcinoembryonic antigen (CEA)	human tumor cells
	CD52	human lymphocytes
	VSG	<i>T. brucei</i>
	1G7	<i>T. cruzi</i>
miscellaneous	procyclin	<i>T. brucei</i>
	scrapie prion protein	hamster brain
	CD16b	human neutrophils
	folate-binding protein	human epithelial cells

* GPIアンカー型タンパク質候補遺伝子データベース
(<http://imsbio.jp/GPIAPsPred/>)

GPIアンカー型タンパク質欠損による障害

アルカリホスファターゼ(ALP)の発現低下とてんかん

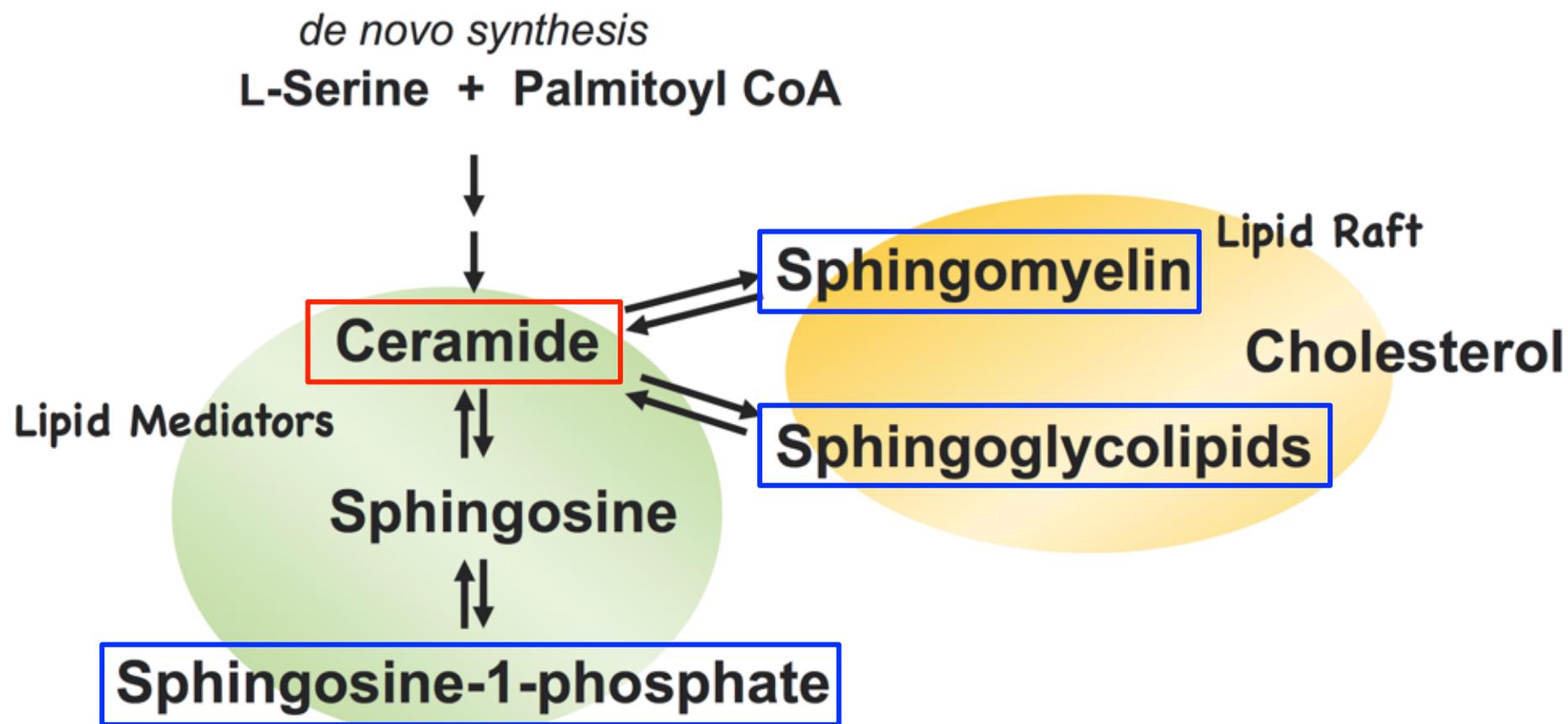
ALPは細胞表面で、ビタミンB6であるピリドキサルリン酸を脱リン酸化して細胞内に取り込める形のピリドキサルにし、細胞内に入ったピリドキサルは再びリン酸化されてピリドキサルリン酸となり、抑制性ニューロンにおいてγ-アミノ酪酸(GABA)合成酵素の補酵素として働く。細胞膜上にALPが発現しないと細胞内のピリドキサルリン酸が不足しGABA合成が抑制される結果けいれん発作がおこると考えられる。ビタミンB6はGABA合成だけでなく様々な代謝に関わっているため、ビタミンB6欠乏による代謝異常が起こる可能性がある。

高ALP血症は、知的障害、運動発達障害骨の形成異常を示す。

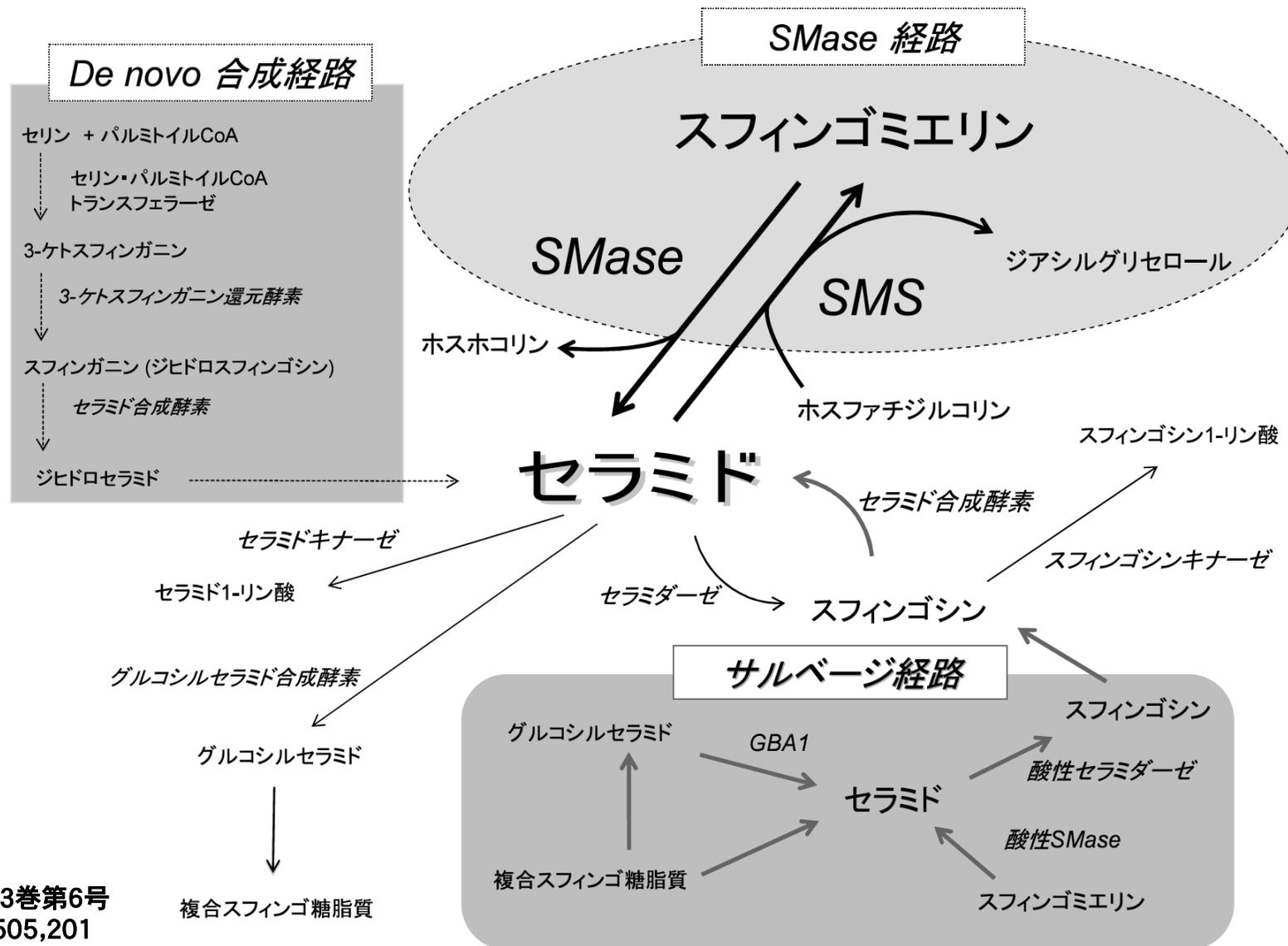
発作性夜間血色素尿症(PNH)

PNHは、多くは成年期に発症し、数万人に1人の割合で患者が存在する。主たる臨床症状は、慢性的な溶血に加えて、感染などに伴って溶血発作が起こり、また、睡眠時に溶血が亢進することから病名が由来している。患者の血中には補体に弱い異常赤血球の集団が出現していて、補体によって血管内溶血が起こる。正常な赤血球は、活性化した補体の成分を失活させる補体制御因子であるDAFとCD59の2つのGPIアンカー型タンパク質を表面に発現しており、補体による傷害から保護されている。

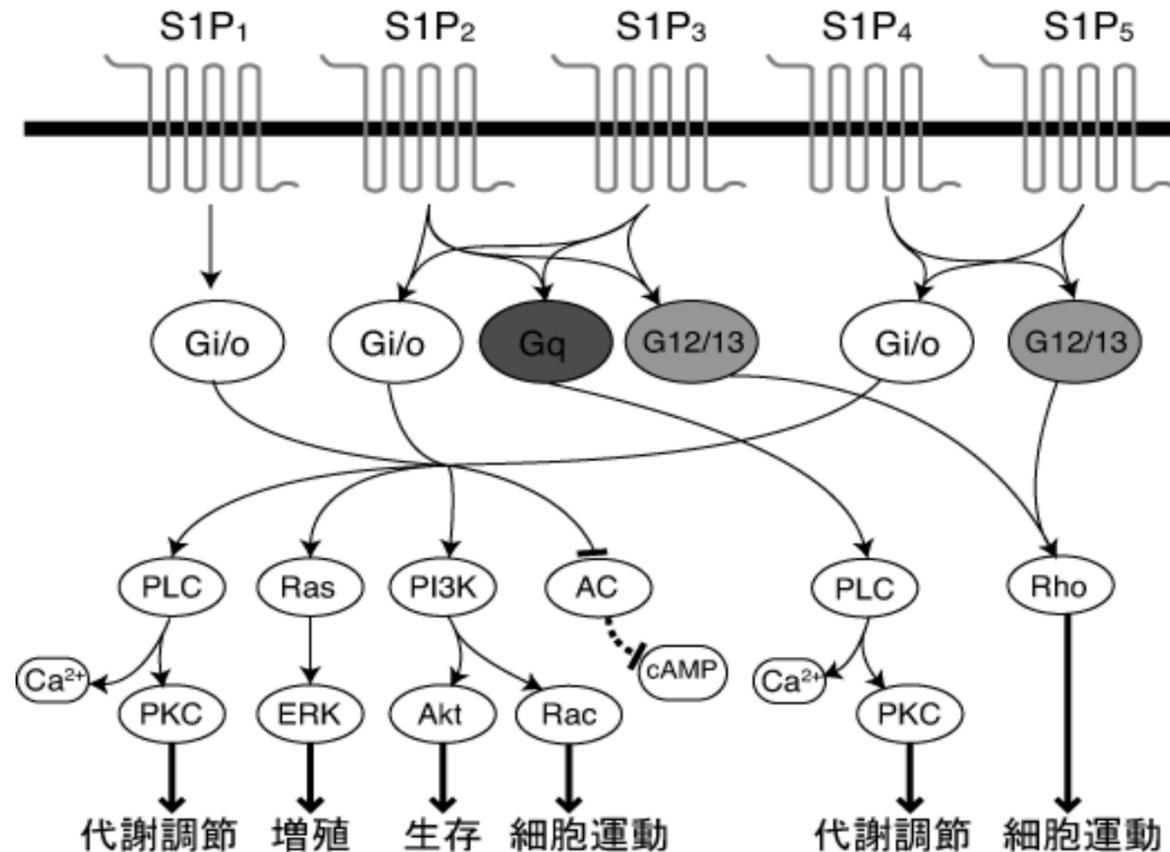
セラミドから合成される脂質



セラミドから生理活性脂質S1Pが合成される



S1Pは様々な生理機能を持つ

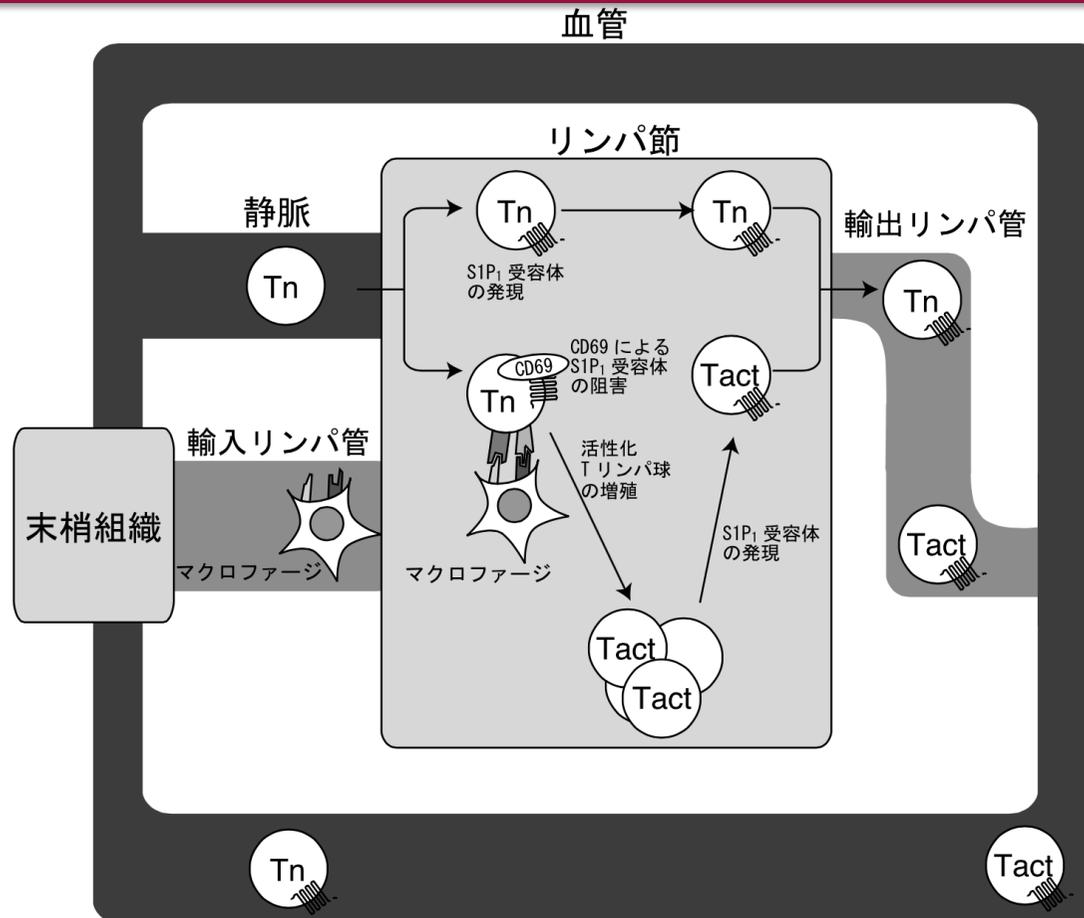


生化学 第84巻 第2号,
pp. 92-101, 2012
より転用

スフィンゴシン1-リン酸(S1P)は血漿中に数百 nM の濃度で存在する脂質メディエーターである。S1P は細胞膜上に存在する S1P 受容体のリガンドとして細胞運動制御, アクチン骨格形成, 細胞増殖, 接着結合形成など様々な細胞応答を引き起こす。

S1P は血漿中に多く見られることから, 血漿に接している血管内皮細胞, リンパ球への効果が生理的に重要である。前者(血管系)においては胎生期の血管形成に重要であり, 後者(免疫系)においてはリンパ球の胸腺・二次リンパ組織からの移出過程に必須である。

S1PのT細胞における機能



生化学 第84巻 第2号,
pp. 92—101,2012
より転用

図4 S1P 依存的な T 細胞のリンパ節からの移出

リンパ球再循環現象に於いては S1P が重要な役割を担う。一般に、血中の S1P 濃度は高く (濃灰色表示)、血中のリンパ球は S1P 受容体がダウンレギュレーションされているが、リンパ節内では S1P 濃度は低いため (淡灰色表示) S1P 受容体の発現が起こる。一方、リンパ管内の S1P 濃度は比較的高く (中灰色表示)、このためリンパ節内とリンパ液の S1P 濃度勾配によって、抗原刺激を受けていないナイーブ T 細胞 (Tn) は S1P 刺激により運動性が亢進し、リンパ節から輸出リンパ管へと流出する。他方、リンパ節内でマクロファージや樹状細胞からの抗原提示を受けて活性化された T リンパ球 (Tact) においては、S1P 受容体を介するシグナルが CD69 の発現により阻害され、輸出リンパ管への移出を免れリンパ節内で増殖する。増殖後の Tact は Tn と同様に S1P 濃度勾配により輸出リンパ管へと移出し血管と合流する。

FB1の関門通過

血液脳関門の通過

FB1は血液脳関門を微量ながら通過し、スフィンゴ脂質代謝に影響を及ぼすことが示唆された。

(参照: O. S. Kwon, et al. Effects of fumonisin B1 treatment on blood-brain barrier transfer in developing rats. Neurotoxicol Teratol. 1997; 19: 151-155)

血液胎盤関門の通過

FB1投与により、胎児のSa濃度の上昇やNTDの発生というエビデンスはあるものの、FB1の胎盤通過については不明な点が多い。