

中枢神経系におけるスフィンゴ糖脂質の役割
Roles of sphingoglycolipid in the central nervous system

○平林 義雄¹(¹理研脳センター)

ガングリシドに代表されるように複雑で多様な糖鎖構造を有したスフィンゴ糖脂質は、中枢神経系に豊富に存在している。300種を超えるスフィンゴ糖脂質のほとんどすべてが、グルコシルセラミドを前駆体として合成される。事実、グルコシルセラミド合成酵素(GlcT-1)の欠損したメラノーマ細胞は、すべてのスフィンゴ糖脂質が欠損している。GlcT-1 遺伝子の大きな特徴の一つは、その保守性にある。ヒトのホモログ遺伝子が植物、カビ、ショウジョウバエ、線虫など生物界に広く分布していることから、この遺伝子が機能的に極めて重要であることが想像される。実際、GlcT-1 遺伝子のノックアウトマウスの結果は、胎生7-8日で死ぬことから、糖脂質合成は個体発生に必須であることが示されている。しかしながら、何故スフィンゴ糖脂質合成が必須であるのか、その分子機構はよく分かっていない。その理由として、GlcT-1 は、生理活性脂質であるセラミドの量をネガティブに制御する働きがあるのと同時に、糖脂質全体の合成をポジティブに制御する働きがあり、少なくとも一つの酵素タンパクが2つの相異なる機能を有しているからである。GlcT-1 遺伝子の保守性に着目し、ショウジョウバエを使った機能解析が試みられた。その結果、ショウジョウバエの GlcT-1 遺伝子をノックダウンすると、神経系細胞死の亢進を伴った発生異常が観察された。以上の結果から、GlcT-1 あるいはスフィンゴ糖脂質合成は、特に神経の発生、発達の過程で必須であることが理解できる。GlcT-1 遺伝子のトランスジェニックショウジョウバエを確立し、特に神経系に異常を示すミュータントとの交配によるレスキュー実験により、GlcT-1 の機能を検討する試みが現在進められている。

このシンポジウムでは、中枢神経系でのスフィンゴ糖脂質の機能と合成制御機構の問題とともに、神経疾患との関連を併せて議論する。