

OS01-5 スフィンゴシン1-リン酸の代謝経路の全容解明

○木原 章雄¹

¹北大院薬

スフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) は血管系, 免疫系に極めて重要であり, 免疫系での働きは既に臨床応用されている。しかし驚いたことに S1P の代謝経路の全容は未だ不明である。S1P には脂質メディエーターとしての役割だけでなく, スフィンゴ脂質からグリセロ脂質への唯一の代謝経路の代謝中間体としての重要な役割がある。S1P の直接の分解産物は脂肪族アルデヒド (ヘキサデセナール) である。アルデヒド分子は一般的に反応性が高いことからその代謝異常は疾患へと結びつくことが容易に推測される。ヘキサデセナールは脂肪族アルデヒドデヒドロゲナーゼ (FALDH) によってヘキサデセン酸へと変換させると予想されるが, FALDH は未だ同定されていない。我々は酵母 *HFDI* 及びシェーグレン・ラルソンシンドローム (SLS) の原因遺伝子である哺乳類 *ALDH3A2* がその FALDH 遺伝子であることを明らかにした。また, 我々は哺乳類細胞において *ALDH3A2* が欠損すると S1P がエーテルリン脂質へと異常に代謝されることも見出した。さらに酵母のアシル CoA 合成酵素変異株を用いた実験から, 代謝中間体としてヘキサデセン酸を検出した。これらのことから我々は S1P 代謝経路の全容を明らかにすることに成功した。つまり, S1P はヘキサデセナール, ヘキサデセン酸, ヘキサデセノイル CoA, パルミトイル CoA を経てグリセロリン脂質へ代謝される。また, 我々の結果は S1P の代謝産物であるヘキサデセナールの蓄積が SLS の病態に少なくとも部分的に関与することを示唆している。