



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	スフィンガジエンの代謝およびスフィンガジエン産生酵素FADS3の同定と酵素学的解析 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	城島, 啓佑
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第15784号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92033
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Keisuke_Jojima_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学）氏 名 城 島 啓 佑

審査担当者	主 査	教 授	木 原	章 雄
	副 査	特任教授	鈴 木	利 治
	副 査	准教授	佐 々	貴 之
	副 査	准教授	多 留	偉 功

学 位 論 文 題 名

スフィンガジエンの代謝およびスフィンガジエン産生酵素 FADS3 の同定と酵
素学的解析
博士学位論文審査等の結果について（報告）

スフィンゴ脂質は真核生物の生体膜を構成する主要な脂質の1つであり、その特徴として多機能性が挙げられる。スフィンゴ脂質は疎水骨格のセラミドと極性基から構成され、セラミド部分は長鎖塩基と脂肪酸という2つの疎水鎖がアミド結合した構造をしている。ヒトのスフィンゴ脂質を構成する長鎖塩基には5種類、脂肪酸には5種類、極性基にはホスホコリンあるいは多様な糖鎖があり、これらの組み合わせが膨大な種類のスフィンゴ脂質を生み出し、その多様性が多機能性の分子基盤となっている。

スフィンゴ脂質はコレステロールと共に細胞膜において、脂質マイクロドメインと呼ばれる微小領域を形成し、シグナル伝達に関わるタンパク質群のプラットフォームとして働く。脂質マイクロドメイン形成のために、スフィンゴ脂質は脂質-脂質間相互作用に適した構造、すなわち長鎖塩基部分あるいは脂肪酸部分は折れ曲がりのすくない飽和またはトランス二重結合であり、脂肪酸鎖長が長いという特徴をもつ。一方、長鎖塩基の中でも4,14-スフィンガジエン（以下スフィンガジエン）は他の長鎖塩基と異なり、14位にシス二重結合をもち、マイクロドメイン形成には負に働く。しかし、このように特徴的な構造をもつスフィンガジエンがどのように作られ、どのように代謝、分解されるかについては長年不明なままであった。

上記のような背景の中、著者はまず14位にシス二重結合を導入する不飽和化酵素がFADS3であることを、HEK 293T細胞を用いた過剰発現実験およびヒト慢性骨髄性白血病由来細胞株 HAP1 細胞を用いた遺伝子ノックアウトによって明らかにした。FADS3は脂肪酸不飽和化酵素（FADS）ファミリーの一員であり、これまで機能が不明なままであった。さらに著者はFADS3の基質を探索し、基質が長鎖塩基ではなく、セラミドであることをスフィンガジエン産生のキネティクス解析、*in vitro*における酵素活性測定、セラミド合成酵素阻害剤を用いた解析などから明らかにした。セラミドとしてはスフィンゴシン型のセラミドに対して最も活性が高く、ジヒドロスフィンゴシン型のセラミドに対しても活性を示すことを見出した。

次に、著者はスフィンガジエン含有セラミドの複合スフィンゴ脂質への代謝を、重水素で標識したスフィンゴシンおよびスフィンガジエンを用いた代謝キネティクス解析により調べた。その結果、スフィンガジエン含有セラミドはスフィンゴシン含有セラミドよりもスフィンゴミエリンに代謝されやすく、モノヘキソシルセラミドに代謝されづらいことを見出した。また、*in vivo*においてスフィンガジ

エン含有モノヘキソシルセラミドが少ないことも明らかにした。

長鎖塩基はセラミドへの代謝だけでなく、長鎖塩基 1-リン酸を介した分解経路によって分解される。この分解経路によって長鎖塩基はアシル CoA へと代謝され、グリセロ脂質合成あるいは β 酸化を受ける。一方、スフィンガジエンがこの分解経路でどのように代謝されるかは不明であった。著者は重水素でラベルしたスフィンガジエンのトレーサー実験からスフィンガジエンが *cis*-12-C16:1-アシル CoA へと代謝されることを見出した。

以上、本研究において著者はこれまで全く不明であったスフィンガジエンの合成から代謝、分解に至るまで全て明らかにした。これらの解明はスフィンゴ脂質の多機能性の創出と生体内における恒常性維持の分子機構の解明に寄与した。スフィンゴ脂質の恒常性の異常は皮膚疾患、神経疾患をはじめとする様々な疾患を引き起こす。そのため、本研究はそれらの病気の発症の分子機構の解明に手がかりを与えるものである。以上のことから、著者が北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。