

## トピックス

## 動脈硬化発症に関与するスフィンゴ脂質

スフィンゴ脂質は長年、生体膜の構成成分としての機能しか知られておらず、その機能がよくわからない謎の物質という意味を込めて「スフィンクス」からとった造語でスフィンゴ脂質と命名された。しかし最近、スフィンゴ脂質の様々な機能が報告されている。その中で注目されているものにセラミドがある。スフィンゴ脂質は長鎖の高級アミノアルコールであるスフィンゴシンから形成されており、セラミドはそのスフィンゴシンのアミノ基に種々の脂肪酸がアミド結合した構造をしている。セラミドに結合している脂肪酸は主にC16-C26である。ヒトの血漿にはC24:0の脂肪酸が結合したセラミドが最も多いことが報告されており<sup>1)</sup>、血漿全体の脂肪酸組成とは異なった分布をしている。このように長鎖の脂肪酸が結合しているセラミドであるが、結合している脂肪酸別の生理作用はまだ明らかになっていない。

セラミドは2つの経路を経て体内で合成される(図1)。ひとつはセリンと Palmitoyl-CoA から合成される *de novo*

合成経路で、もうひとつはスフィンゴミエリンの加水分解によって合成される経路である<sup>2)</sup>。セラミドは酸化ストレスなど様々なストレスによって増加し、アポトーシスや細胞分化の誘導、細胞増殖抑制作用などがあり、細胞内セカンドメッセンジャーとして機能している<sup>3)</sup>。

虚血性心疾患や脳血管障害には動脈硬化が深く関与していることが知られており、その発症機構を解明することは重要な課題である。動脈硬化の危険因子には、血漿コレステロールの増加や高血圧、耐糖能異常、喫煙、ストレス、加齢などがあり、血管内皮細胞の損傷が深く関与していることが知られている。血管内皮細胞は単に血液中の成分が血管周囲の組織に漏出するのを防ぐだけでなく、抗血栓、血管拡張、抗炎症などの機能を持っている。そして血管内皮細胞に損傷が生じると、酸化LDLなどの物質が血管壁に過剰に取り込まれ蓄積し、動脈硬化が発症する。

最近、血管内皮細胞の損傷に関わる要因にアポトーシ

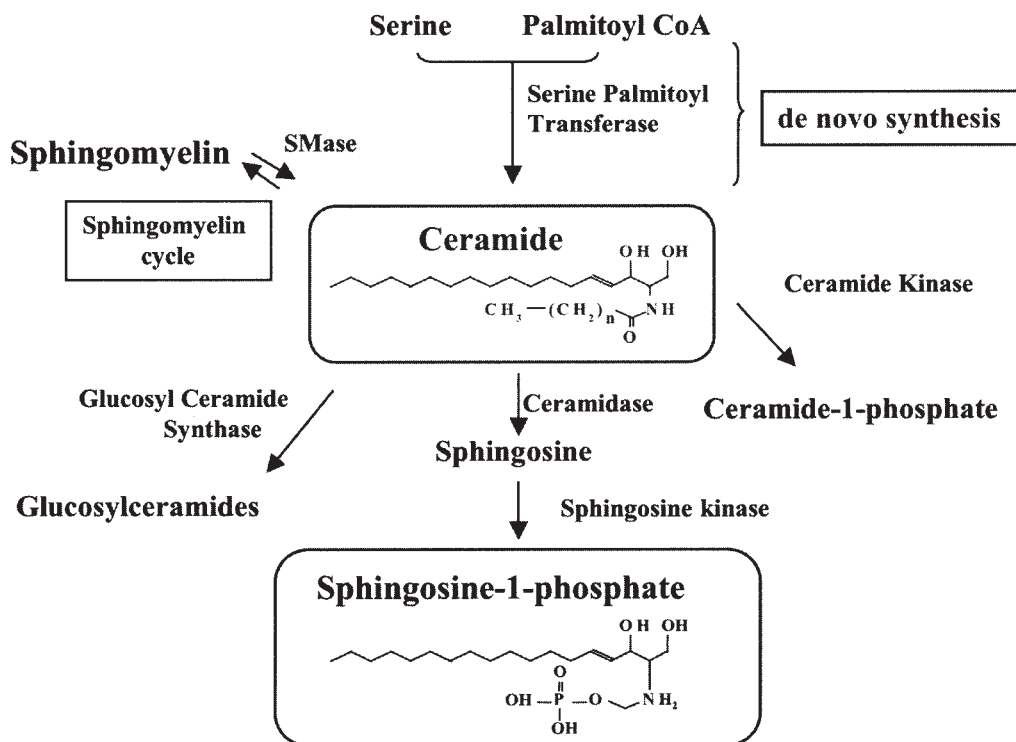


図1. セラミドの合成経路

スと細胞増殖のバランスの破綻が考えられるようになった。動脈硬化のアポトーシスに参与する物質として酸化 LDL や活性酸素、炎症性サイトカイン、TNF- $\alpha$  などが知られている。これらに加えて最近注目されているアポトーシス誘導物質にセラミドがある。セラミドは、通常の LDL に比べて動脈硬化病変に凝集した LDL 中に多く存在するが<sup>4)</sup>、その LDL の凝集にはセラミドの疎水性が起因していると考えられている。酸化 LDL はアポトーシス誘導作用を有することが知られている<sup>5)</sup>。さらに、血管内皮細胞を酸化 LDL で処理すると、スフィンゴミエリナーゼが活性化され、細胞内のセラミドが増加することが示されている<sup>6)</sup>。したがって、酸化 LDL のもつアポトーシス誘導作用にセラミドが関与している可能性がある。

以前我々はヒトの血漿セラミドと動脈硬化危険因子との関係について検討を行った<sup>1)</sup>。その結果、血漿セラミドは中性脂肪やコレステロール、収縮期血圧と正の相関がみられた。特に血漿コレステロールとは高い相関係数が得られた。さらに LDL コレステロールが 170 mg/dL 以上の高 LDL 血症者は、LDL コレステロールが 140-170 mg/dL の中度の LDL 血症者や 140 mg/dL 以下の正常者に比べ、血漿セラミドは顕著に高かった。この結果から、LDL コレステロールと血漿セラミドには正の相関があることが示唆された。コレステロールは生体膜の主要構成成分である。例えばヒト赤血球では膜脂質の重量の 25% で、スフィンゴミエリンは 17.5%、ホスファチジルコリンは 19% である<sup>7)</sup>。コレステロール自体に強い毒性がみられないことから、血漿コレステロールの増加を伴う動脈硬化発症にはセラミドが関与している可能性がある。

セラミドの *de novo* 合成の律速酵素である Serine palmitoyl-CoA transferase (SPT) の阻害剤 Myriocin を動脈硬化モデル動物であるアポ E 欠損マウスに投与すると血漿セラミドは低下し、動脈硬化病変面積も減少するという報告がある<sup>8)</sup>。この研究は、セラミドの過剰蓄積が動脈硬化発症に関与することを示唆する。

セラミド以外では、セラミドの分解産物であるスフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) も細胞内シグナル伝達物質として機能していることが知られている<sup>9)</sup>。即ち、細胞外の S1P が 5 つの G タンパク結合性の EDG 受容体 (EDG) ファミリーを介して血管内皮細胞や平滑筋細胞の増殖や分化に関与している<sup>10)</sup>。例えば EDG-5 を過剰発現させた平滑筋細胞では S1P がその遊走を阻害することが報告されている<sup>11)</sup>。体内での S1P の輸送体は HDL であることから、HDL のもつ抗動脈硬化作用に関与していることが示唆される。しかし、細胞内 S1P は ERK の活性化を伴って平滑筋細胞の増殖を促進させること<sup>12)</sup>なども報告されていることから、動脈硬化発症因子としての可能性も指摘されている<sup>13)</sup>。このように、細胞内に存在する S1P と EDG を介して細胞外から機能する S1P とでは、その作用が異なる可能性がある。したがって、S1P の抗動脈硬化ある

いは動脈硬化促進作用については更に検討する必要がある。

またセラミドや S1P はそれぞれの特異的な受容体を介して、血管内皮細胞のカルシウムイオンを上昇させ、炎症や血小板凝集を惹起するタンパク質を内包している Weibel-Palade 小体のエキソサイトーシスを誘発したり、PI3-K (phosphatidylinositol 3-kinase) と Akt の活性化を介して、NO の産生を促進し、エキソサイトーシスを制御することが報告されている<sup>14)15)</sup>。このようにセラミドや S1P は共に強い生理活性を持っており、今後新しい動脈硬化発症の危険因子として、機構解明や治療法の開発につながることを期待される。

(奈良女子大学食物栄養学科 市 育代, 小城 勝相)

## 文 献

- 1) Ichi I, Nakahara K, Miyashita Y, Hidaka A, Kutsukake S, Inoue K, Maruyama T, Miwa Y, Harada-Shiba M, Tsumura M, Kojo S (2007) Association of ceramides in human plasma with risk factors of atherosclerosis, *Lipids* **41**, 859-863
- 2) Merrill AH, Jones DD (1990) An update of the enzymology and regulation of sphingomyelin metabolism, *Biochim Biophys Acta* **1044**, 1-12
- 3) Kolesnick R (1992) Ceramide: a novel second messenger, *Trends Cell Biol* **2**, 232-236
- 4) Schissel SL, Tweedie-Hardman J, Rapp JH, Graham G, Williams KJ, Tabas I (1996) Rabbit aorta and human atherosclerotic lesions hydrolyze the sphingomyelin of retained low-density lipoprotein, *J Clin Invest* **98**, 1455-1464
- 5) Escargueil-Blanc I, Salvayre R, Negre-Salvayre A (1994) Necrosis and apoptosis induced by oxidized low density lipoproteins occur through two calcium-dependent pathways in lymphoblastoid cells, *FASEB J* **8**, 1075-1080
- 6) Auge N, Andrieu N, Negre-Salvayre A, Thiers JC, Levade T, Salvayre R (1996) The sphingomyelin-ceramide signaling pathway is involved in oxidized low density lipoprotein-induced cell proliferation, *J Biol Chem* **271**, 19251-19255
- 7) Voet D, Voet JD "Biochemistry" 3<sup>rd</sup> ed. (2004) p.394, John Wiley & Sons Inc., New York
- 8) Hojjati MR, Li Z, Zhou H, Tang S, Huan C, Ooi E, Lu S, Jiang XC (2005) Effect of myriocin on plasma sphingolipid metabolism and atherosclerosis in apoE-deficient mice, *J Biol Chem* **280**, 10284-10289
- 9) Spiegela S, Milstien S (2000) Sphingosine-1-phosphate: signaling inside and out, *FEBS Lett* **476**, 55-57
- 10) Kluk MJ, T Hla (2002) Signaling of sphingosine-1-phosphate via the S1P/EDG-family of G-protein-coupled receptors, *Biochim Biophys Acta* **1582**, 72-80
- 11) Tamama K, Kon J, Sato K, Tomura H, Kuwabara A, Kimura T, Kanda T, Ohta H, Ui M, Kobayashi I, Okajima F (2001) Extracellular mechanism through the Edg family of receptors might be responsible for sphingosine-1-phosphate-induced regulation of DNA synthesis and migration of rat aortic smooth-muscle cells, *Biochem J* **353**,

- 139-146
- 12) Auge N, Nikolova-Karakashian M, Carpentier S, Parthasarathy S, Negre-Salvayre A, Salvayre R, Merrill AH, Levade T (1999) Role of sphingosine 1-phosphate in the mitogenesis induced by oxidized low density lipoprotein in smooth muscle cells via activation of sphingomyelinase, ceramidase, and sphingosine kinase, *J Biol Chem* **274**, 21533-21538
- 13) Okajima F (2002) Plasma lipoproteins behave as carries of extracellular sphingosine 1-phosphate: is this an atherogenic mediator or an anti-atherogenic mediator?, *Biochim Biophys Acta* **1582**, 132-137
- 14) Bhatia R, Matsushita K, Yamakuchi M, Morrell CN, Cao W, Lowenstein CJ (2004) Ceramide triggers Weibel-Palade body exocytosis, *Circ Res* **95**, 319-324
- 15) Matsushita K, Morrell CN, Lowenstein CJ (2004) Sphingosine 1-phosphate activates Weibel-Palade body exocytosis, *Proc Natl Acad Sci USA* **101**, 11483-11487