

研究論文紹介

ヒト血漿中セラミドと動脈硬化危険因子との対応

¹奈良女子大学食物栄養学科, ²埼玉社会保険病院, ³九州大学大学院医学研究院,
⁴国立循環器病センター, ⁵国際医療福祉大学熱海病院

市 育代¹, 中原佳代子¹, 宮下矢誉衣¹, 日高 篤子¹, 沓掛佐保子¹
 井上 佳奈¹, 丸山 太郎², 三輪 宜一³, 斯波真理子⁴, 都島 基夫⁵
 小城 勝相¹, 紀勢町コホート研究グループ

Vitamins (Japan), **81** (2), 59-60 (2007)

Association of ceramides in human plasma with risk factors of atherosclerosis

Ikuyo Ichi¹, Kayoko Nakahara¹, Yayoi Miyashita¹, Atsuko Hidaka¹, Sahoko Kutsukake¹, Kana Inoue¹, Taro Maruyama²,
 Yoshikazu Miwa³, Mariko Harada-Shiba⁴, Motoo Tsushima⁵, Shosuke Kojo⁵, and Kisei Cohort Study Group

[*Lipids*, 41, 859-863 (2006)]

¹Department of Food Science and Nutrition, Nara Women's University

²Social Insurance Saitama Chuo Hospital

³Faculty of Medical Sciences, Kyushu University

⁴National Cardiovascular Center Research Institute

⁵Atami Hospital, International University of Health and Welfare

粥状動脈硬化症には、脂質代謝異常、高血圧、耐糖能異常などいわゆるメタボリックシンドロームといわれる多くの因子が関係している。これらが、低密度リポタンパク質 (LDL) の酸化、単球の内皮細胞への接着、マクロファージへの分化、血管内皮細胞のアポトーシスなどの複雑な発症プロセスにどのように関係しているのかを研究することは動脈硬化の研究において重要である。

脂質の中でもセラミドは細胞にアポトーシスを引き起こす脂質として注目されており、セラミドが動脈硬化発症に関与するのかどうか興味を持たれる。セラミドは、図1に示すようにアミドのアシル部分の炭素鎖の違いにより多くの分子種を含む。そのため、組織中の量を測定するには我々が開発したLC-MS/MSを用いる方法¹⁾が有用である。なお、セラミドの分子構造はこのアシル基の炭素数と二重結合の数によりC24:1というように標記する。

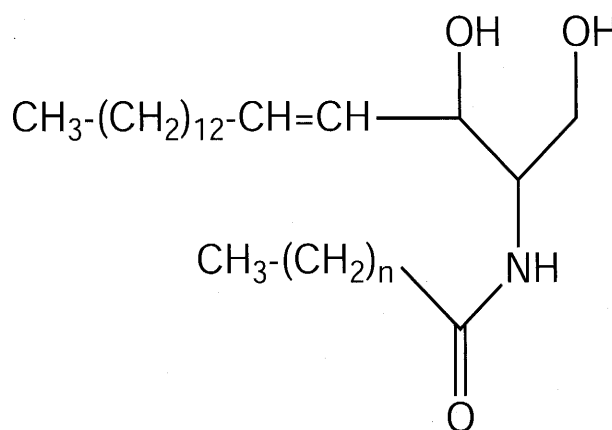


図1. セラミドの構造

セラミドは、一般にアシル基の炭素数 (n) と二重結合の数により、C24:1などと表わす。

表 1. 血漿中総セラミド濃度と他の指標との相関係数 r 値 (*P < 0.05, **P < 0.01)

総コレステロール	LDL コレステロール	トリグリセリド	アポ B	B-ox
0.651**	0.566**	0.444**	0.382**	0.205*

本論文では, 100 人のヒト血液サンプルについて, セラミド量を LC-MS/MS で測定し, 他の動脈硬化指標との対応を検討した初めての論文である. ヒト血漿中に最も多いセラミドは C24:0 であり平均値が 78nmol/ml 程度であり, 次が C24:1 (平均値 39nmol/ml) である. その他に, C16:0, C18:0, C22:0, C24:2 などが存在する.

総セラミド量は, 表 1 に示すように, 総コレステロール, LDL コレステロール, トリグリセリドと有意な相関を示し, コレステロールや脂質と似た挙動を示すことが窺える. 実際 LDL コレステロール値が 170mg/dl を超えると血漿セラミド濃度は有意に増加した. これらの他, リン脂質 ($r=0.660, P < 0.01$), 遊離脂肪酸 ($r=0.266, P < 0.01$), 収縮期血圧 ($r=0.223, P < 0.05$) とも有意に相関したが, HDL コレステロールや拡張期血圧との相関はなかった.

総セラミド量はアポリポタンパク質 B-100 (アポ B) と相関した (表 1). 動脈硬化の初発反応とされる LDL の酸化反応ではアポ B が会合, 分解する²⁾. これらの酸化反応生成物はヒト血漿中に存在し, その量を Western blot 法で測定して B-ox という数値を求めると, B-ox は, IMT や LDL コレステロールなどと有意に相関する³⁾が, セラミドはこの B-ox と有意に相関した (表 1). B-ox が高い, 即ち酸化ストレスが亢進した個人ではアポ B の量も多いことがわかっている³⁾. 以上の相関は, 総セラミドの代

わりに量的に一番多い C24:0 を用いても同様に認められた.

これらの結果から, セラミドは脂質代謝異常や LDL の酸化と関係していることが考えられ, 新しい動脈硬化危険因子の可能性がある.

(平成 18.12.1 受付)

文 献

- 1) Yamada Y, Kajiwara K, Yano M, Kishida E, Masuzawa Y, Kojo S (2001) Increase of ceramides and its inhibition by catalase during chemically induced apoptosis of HL-60 cells determined by electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Biochim Biophys Acta* **1532**, 115-120
- 2) Tanaka K, Iguchi H, Taketani S, Nakata R, Tokumaru S, Sugimoto T, Kojo S (1999) Facile degradation of apolipoprotein B by radical reactions and the presence of cleaved proteins in serum. *J Biochem (Tokyo)* **125**, 173-176
- 3) Hashimoto R, Matsukawa N, Nariyama Y, Ogiri Y, Hamagawa E, Tanaka K, Usui Y, Nakano S, Maruyama T, Kyotani S, Tsushima M, Kojo S (2002) Evaluation of apolipoprotein B-100 fragmentation and cross-link in the serum as an index of atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta* **1584**, 123-128