

## ミニレビュー

## 生化学・微生物学ハイライト

## No. 1

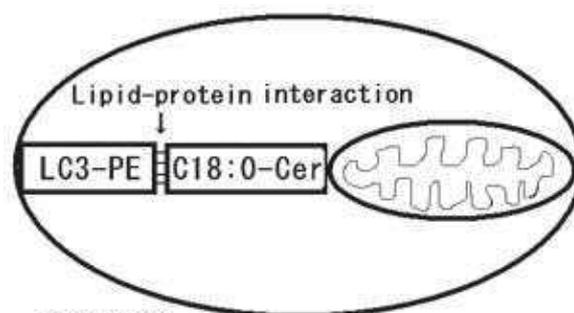
## 細胞内セラミド蓄積の意味

## The significance of ceramide accumulation in cells

生化学講座：山根 基輝

Department of Biochemistry : Mototeru YAMANE

細胞死へ至る過程で、細胞内セラミド蓄積が起こることは多くの細胞種の制癌剤を含めた細胞死誘導処理において認められている。蓄積される主なセラミド分子種は炭素数 16 又は 18 のアルキル鎖を有する C16:0 又は C18:0-セラミド分子種と考えられている。これらのセラミドがミトコンドリア外膜で蓄積してセラミドチャンネルを形成することで、内膜と外膜の間に存在しているチトクローム C の遊出をもたらし、その下流のカパーゼ系を介してアポトーシスに至るストーリーは認知されつつある。これらのセラミド分子種を選択的に生合成するセラミド合成酵素にはアシル CoA のアルキル鎖長に応じた基質特異性を持つ六種のアイソザイムが知られており、上記の C18:0/C16:0-セラミド生成を触媒するのはセラミド合成酵素 (CerS)-1/5 又は 6 が担うことになる。ところが、これらの分子種の蓄積量と対応する CerS-mRNA の発現量が必ずしも相関せず、従って、近年流行の標的 CerS に対応する siRNA を用いたノックアウトによる解析が功を奏しない現状である。そこで、これらのアイソザイム間のポストトランスレーション機構による調節の可能性が示唆されている。最近、それを証明できる端緒となるかもしれない論文が発表された<sup>1)</sup>。これは CerS5 と CerS2 から成るヘテロダイマーが構成されることで、CerS5 活性が上昇することを証明したもので、クルクミンによるセラミド合成促進の際にもこのダイマー形成が起こるとされている。同様のヘテロダイマー形成はセラミド合成の初段の酵素、セリンパルミトイルトランスフェラーゼの三種のアイソザイム間でも想定されているが<sup>2)</sup>、酵素活性との相関は不明である。



\*文献3)より改変

図 Lethal mitophagy

もう一つのトピックスは、オートファジー過程へのセラミド蓄積の寄与を証明した論文である。C18:0-Cer 蓄積による致死性のオートファジー、これはミトコンドリアを飲み込むことでマイトファジーと呼ばれているが、この機構を解明したものです<sup>3)</sup>。オートファジーの指標でもあるホスファチジルエタノールアミン結合 LC3B が標的ミトコンドリア外膜に蓄積した C18:0-Cer をターゲットにして脂質・タンパク結合反応で結合することでミトコンドリア全体を包み込むというものである。いずれも、ポストトランスレーション機構を解析することの重要性を示唆したもので興味深い。

## 文 献

- 1) Laviad EL, Kelly S, Merrill AH Jr, Futerman AH: Modulation of ceramide synthase activity via dimerization. *J Biol Chem* **287**(25): 21025-21033, 2012
- 2) Hornemann T, Wei Y, von Eckardstein A: Is the mammalian serine palmitoyltransferase a high-molecular-mass complex? *Biochem J* **405**: 157-164, 2007
- 3) Sentelle RD, Senkal CE, Jiang W, Ponnusamy S, Gencer S, Selvam SP, Ramshesh VK, Peterson YK, Lemasters JJ, Szulc ZM, Bielawski J, Ogretmen B: Ceramide targets autophagosomes to mitochondria and induces lethal mitophagy. *Nat Chem Biol* **8**(10): 831-838, 2012