

脂肪酸の多彩な代謝, 生理機能と関連疾患

木原章雄

生体内には様々な脂質分子が存在するが、その基本成分・前駆体として中心的な役割を果たすのが脂肪酸である。脂肪酸は鎖長や不飽和度の違いによる多様性に富み、機能的にも非常に多彩である。細胞内に最も多く見られる脂肪酸は炭素数 16 あるいは 18 の長鎖脂肪酸であり、その多くはグリセロリン脂質合成に使用される。しかしその他にも、脂肪酸は細胞膜主要構成成分であるスフィンゴ脂質への代謝、小胞体における極長鎖脂肪酸への変換、エイコサノイド等生理活性脂質の産生（多価不飽和脂肪酸）、パルミトイル化等のタンパク質の翻訳後修飾等、生体内で様々な代謝を受ける。本総説では、これらの多彩な脂肪酸の代謝を概説すると共に、我々がこれまで研究を行ってきたスフィンゴ脂質、極長鎖脂肪酸、パルミトイル化を中心として、それらの代謝酵素、生理機能、病態との関わりについて解説する。

はじめに

脂肪酸はコレステロールを除く殆どの脂質の前駆体であり、多くの場合遊離の状態ではなく、他の脂質（グリセロリン脂質、トリアシルグリセロール、コレステロールエステル、スフィンゴ脂質、エイコサノイド等の生理活性脂質、ワックスなど）へと代謝、あるいはタンパク質に結合して機能を発揮する。脂質分子の機能は多岐にわたり、生体膜の形成、タンパク質の機能・転写調節、エネルギー源、受容体リガンド、皮膚バリア機能、肺サーファクタント形成等を含む。また、脂肪酸及びその代謝物は様々な病態と関連しており、数多くの合成・分解酵素の欠損症、過剰摂取による肥満・代謝異常症、欠乏症等が知られる。

1. 脂肪酸の多彩な代謝と機能

図 1 に脂肪酸の主な代謝経路と生理機能をまとめた。細胞中に最も多く見られる脂肪酸は C16（炭素数 16）あるいは C18 の長鎖脂肪酸である。これらが他の脂質分子の

前駆体として用いられるためには、まずアシル CoA へと変換されて活性化される必要がある。アシル CoA における脂肪酸と CoA 間の結合は高エネルギーのチオエステル結合であり、そのエネルギーを利用することで他分子とのエステル結合形成を駆動することができる。脂肪酸のアシル CoA への変換はアシル CoA 合成酵素（ACS）により触媒される。哺乳類には鎖長の違いを認識する基質特異性の異なった ACS が数多く存在し、データベースを利用した検索では 26 の ACS ファミリーが見つかっており、このうち 22 個については既に ACS 活性が報告されている¹⁾。このファミリーは脂肪酸の活性化（アシル CoA への変換）だけでなく、細胞内輸送にも機能する点で興味深い²⁾。

エネルギー源としての脂肪酸は主にトリアシルグリセロール（トリグリセリド）として脂肪組織に貯えられる。蓄積するエネルギーはグリコーゲンに比べて圧倒的であり、例えばグルコースの完全酸化が ATP 分子 30-32 個分に相当するのに対し、パルミチン酸の完全酸化は実に ATP106 分子に相当する³⁾。トリアシルグリセロールと異なり、グリセロール骨格の *sn*-3 位にリン酸基と極性基が付加したグリセロリン脂質は生体膜の主要構成成分である。グリセロリン脂質ではグリセロール骨格の *sn*-1 位と *sn*-2 位に脂肪酸がエステル結合している。*sn*-1 位には飽和脂肪酸とオレイン酸（C18:1）が多く見られるのに対して *sn*-2 位には不飽和脂肪酸が多いのが特徴である⁴⁾。

北海道大学大学院薬学研究院生化学研究室（〒060-0812 札幌市北区北 12 条西 6 丁目）

Metabolism, functions, and related diseases of fatty acids
Akio Kihara (Laboratory of Biochemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Kita 12-jo, Nishi 6-choume, Kita-ku, Sapporo 060-0812, Japan)

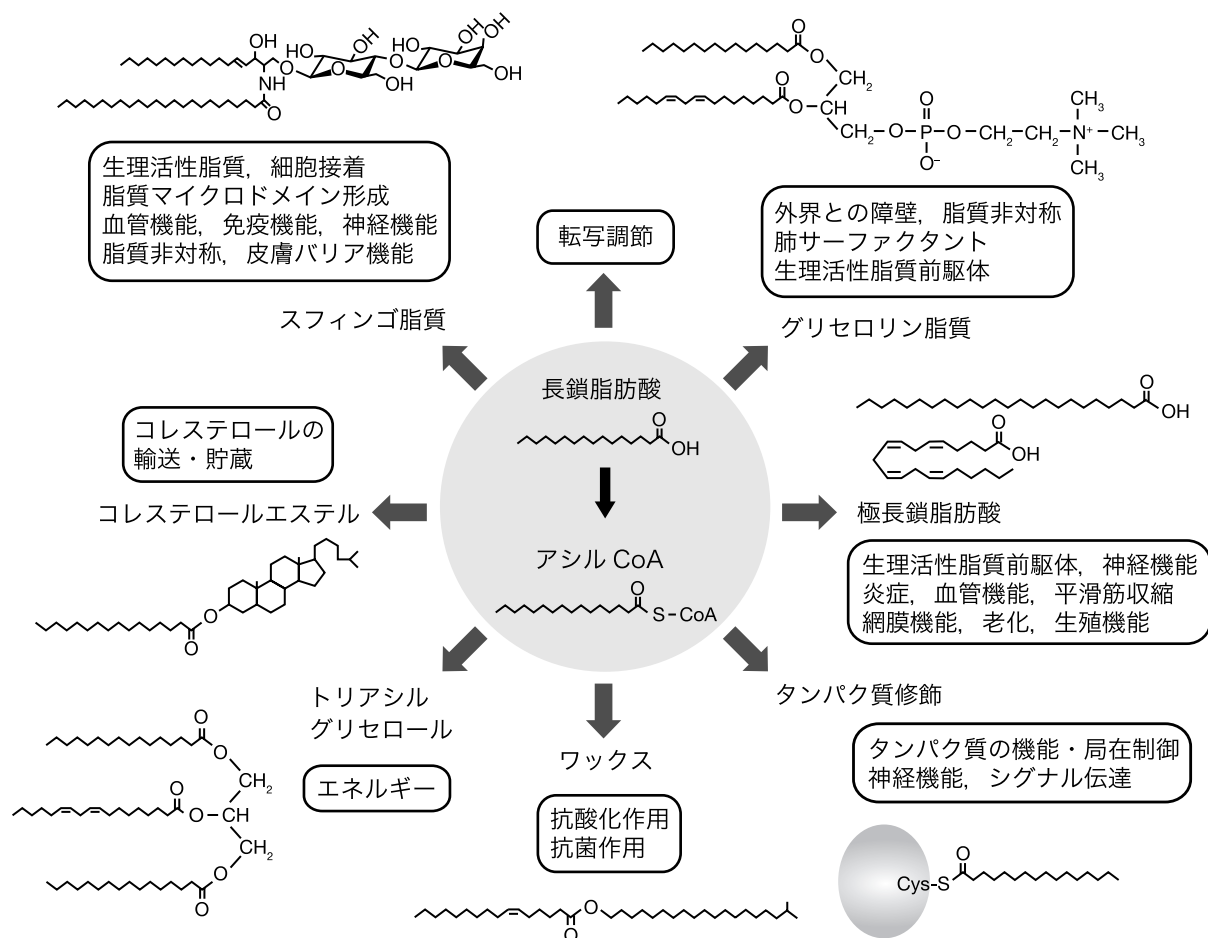


図1 脂肪酸の多彩な代謝経路と生理機能

FASあるいは食事から摂取された長鎖脂肪酸はアシル CoAに変換後、グリセリン脂質、トリアシルグリセロール、スフィンゴ脂質、コレステロールエステル、ワックス、極長鎖脂肪酸、タンパク質の修飾などへ使用され、特異的な役割を果たす。

sn-2位のアラキドン酸 (C20:4) はホスホリパーゼ A₂ の作用により切り出され、プロスタグランジン、ロイコトリエン、トロンボキサン等のエイコサノイドの前駆体となる⁵⁾。グリセリン脂質は肺サーファクタント形成においても重要な役割を果たす。肺サーファクタントは肺胞表面を覆っている脂質-タンパク質複合体であり、表面張力を低下させてガス交換の促進を促す。未熟児はサーファクタントが欠乏しており、肺胞が伸展しにくい。肺サーファクタントの主要脂質成分は、*sn*-1位と*sn*-2位共にパルミチン酸 (C16:0) が結合したホスファチジルコリン (ジパルミトイルホスファチジルコリン) であり⁶⁾、その分泌にはABCトランスポーターに属するABCA3が関わっている。ABCA3遺伝子変異はサーファクタント欠損症を引き起こす⁷⁾。

コレステロールとスフィンゴ脂質もグリセリン脂質と共に生体膜を構成する。これらは共に生体膜の中でも細胞膜に多く含まれる。コレステロールの前駆体はアセチル

CoAであり、脂肪酸/アシル CoAはコレステロール合成には使用されない。しかし、コレステロールの3β-OH基に脂肪酸がエステル結合したコレステロールエステルは、コレステロールの末梢から肝臓への輸送型あるいは細胞での貯蔵型として機能する。

スフィンゴ脂質の骨格であるセラミドは脂肪酸と長鎖塩基 (スフィンゴイド塩基) がアミド結合した構造を持つ (図2A)。長鎖塩基部分もパルミトイル CoA とセリンが前駆体となっているので、スフィンゴ脂質の合成には2分子の脂肪酸が用いられている。哺乳類で最も一般的な長鎖塩基はスフィンゴシンである (図2B)。スフィンゴ脂質の極性基はホスホコリンあるいは糖であり、前者をスフィンゴミエリン、後者をスフィンゴ糖脂質と呼ぶ。また、これらをまとめて複合スフィンゴ脂質と呼ぶ。スフィンゴ糖脂質はグルコース、ガラクトース、フコース、シアル酸、*N*-アセチルグルコサミン、*N*-アセチルガラクトサミン等、使用される糖の違いやそれらの数、結合様式の違いから数百

ノサイトは基底層で増殖後、有棘層、顆粒層、角質層へと皮膚表面に向かって移行しながら分化する。顆粒層では層板顆粒と呼ばれるオルガネラにグルコシルセラミドが蓄積され、顆粒細胞が角質層に到達して角質細胞となる際に放出される。この段階でグルコシルセラミドは β -グルコセレブロシダーゼによりセラミドへ加水分解される^{24,25)}。ABCトランスポーターに属する*ABCA12*の変異は重篤な皮膚疾患である道化師様魚鱗癬を引き起こす。この患者あるいは*Abca12*のノックアウトマウスでは、皮膚セラミドの減少(特にアシルセラミド(後述))とグルコシルセラミドの蓄積が観察されること^{26,27)}から、*ABCA12*はグルコシルセラミドを層板顆粒に取り込む働きをしていると考えられる。 β -グルコセレブロシダーゼ遺伝子(*GBA1*)変異は、スフィンゴリピドーシス(スフィンゴ脂質蓄積症)の一つであるゴーシェ病を引き起こす。スフィンゴリピドーシスはリソソーム病に分類され、スフィンゴ脂質代謝に関わる遺伝子変異によって、特定のスフィンゴ脂質がリソソームに蓄積することにより発症するものである。これまでに30以上のスフィンゴリピドーシスが報告されている²⁸⁾。ゴーシェ病の病態モデルとして作製された β -グルコセレブロシダーゼ(*Gba1*)遺伝子ノックアウトマウスでは、皮膚バリア機能の低下が観察されている²⁹⁾。

ワックス(ワックスエステル)は、脂肪酸と長鎖アルコールがエステル結合した構造を持ち、脂質の成分である。脂質には他にトリグリセリド、ジアシルグリセロール、脂肪酸、スクワレン、コレステロールが含まれるが、ワックスは重量にして皮脂総脂質の約1/4を占める。ヒトのワックスの脂肪酸には、サピエン酸(C16:1, $\Delta 6$)という他の組織では見られない脂肪酸が多く見られる(通常、C16:1は $\Delta 9$ のパルミトレイン酸)³⁰⁾。脂質には抗酸化作用、抗菌作用や水分蒸発を防ぐ役割もあるが、分泌量が多いと皮脂腺を塞ぎ、痤瘡(にきび)を引き起こす原因となる³¹⁾。マイボーム腺は特殊化された皮脂腺であり、まぶたの縁にある。マイボーム腺分泌物(マイバム)は脂質からなり、涙(涙液層)の最外層にあって眼の乾燥(ドライアイ)を防ぐ。マイバムにはコレステロール、脂肪酸、コレステロールエステル、ワックス、オレイン酸アミド(オレアミド)が含まれる³²⁾。

長鎖脂肪酸の一部は小胞体膜上において、鎖長を伸長し極長鎖脂肪酸となる^{33,34)}。極長鎖脂肪酸の定義は統一されていないが、本総説ではC20以上の脂肪酸を指すこととする。不飽和の極長鎖脂肪酸は主にエイコサノイド、レゾルビン、プロテクチンなどの生理活性脂質の前駆体として、飽和極長鎖脂肪酸はスフィンゴ脂質の構成成分として機能する。これらへと変換することにより、極長鎖脂肪酸は炎症、神経機能、血管機能、平滑筋収縮、網膜機能、老化、生殖機能など多彩な役割を果たす。

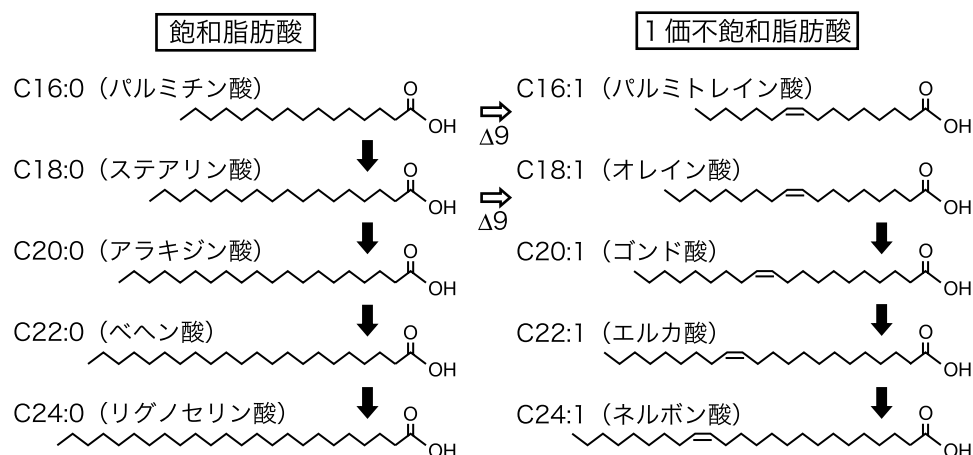
タンパク質の翻訳後修飾の一つに脂質修飾がある。一般的に見られる脂質修飾としては、1. N末端Gly残基を介したミリストイル化、2. Cys残基を介したパルミトイル化、3. C末端Cys残基を介したプレニル化(ファルネシル化及びゲラニルゲラニル化)、4. C末端配列の切断後、露出した残基(典型的にはGly, Ala, Ser, Asn, Asp, Cys)を介したグリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)アンカー、が挙げられる³⁵⁻³⁷⁾。この中でパルミトイル化が最も多く見られる脂質修飾である。他の脂質修飾が不可逆的に翻訳と同時に起こり修飾には決まったモチーフがあるのに対し、パルミトイル化の特徴として翻訳後に起こること、チオエステラーゼによる脱パルミトイル化を受ける場合があること、修飾には決まったモチーフがないこと等が挙げられる。

これまで記述してきた脂肪酸の機能は、他の脂質へ変換あるいはタンパク質に付加されることで発揮されるものであったが、遊離の脂肪酸(一部アシルCoA)もPPAR, RXR, HNF-4 α , LXR, SREBPなどの転写因子を介して、様々な代謝関連遺伝子、特に脂質代謝遺伝子の転写を調節する機能を持つ³⁸⁾。

2. ヒトにおける長鎖/極長鎖脂肪酸

細胞内の脂肪酸は、脂肪酸合成酵素(fatty acid synthase; FAS)により生体内で合成されたもの、あるいは食事により摂取したものに由来する。これらは不飽和化、水酸化、あるいは伸長し、別の脂肪酸へと変化する。図3にヒトにおける長鎖脂肪酸伸長経路を示す。脂肪酸は不飽和結合の数の違いにより、飽和脂肪酸、1価不飽和脂肪酸(mono-unsaturated fatty acid; MUFA)、多価不飽和脂肪酸(poly-unsaturated fatty acid; PUFA)に分類される。多価不飽和脂肪酸は、さらにn-6($\omega 6$)系列とn-3($\omega 3$)系列に分けられる。ここでn-6あるいは $\omega 6$ とは、脂肪酸のカルボキシル基とは反対側の末端炭素から数えて6番目の炭素に二重結合があることを示す。 $\Delta 6$ と記載する場合には、逆にカルボキシル基炭素を1として炭素に番号を付けたものであるが、脂肪酸が伸長する毎にその数は変わっていくので、n-(ω)表記をした方が脂肪酸の系列を見る上では分かりやすい。ヒトは $\Delta 9$ 不飽和酵素によりパルミチン酸(C16:0)、ステアリン酸(C18:0)に二重結合を導入してそれぞれパルミトレイン酸(C16:1)、オレイン酸(C18:1)に変換することができる。しかし、 $\Delta 12$ 不飽和酵素と $\Delta 15$ 不飽和酵素を持たないため、オレイン酸に二重結合を導入してリノール酸(C18:2)や α -リノレン酸(C18:3)へと変換することができない。ただし、リノール酸や α -リノレン酸を代謝して図3のような他のn-6あるいはn-3系列の脂肪酸に変換することは可能である。例えば、 α -リノレン酸は $\Delta 6$ 不飽和酵素によって二重結合が

A. 飽和／1 価不飽和脂肪酸



B. 多価不飽和脂肪酸

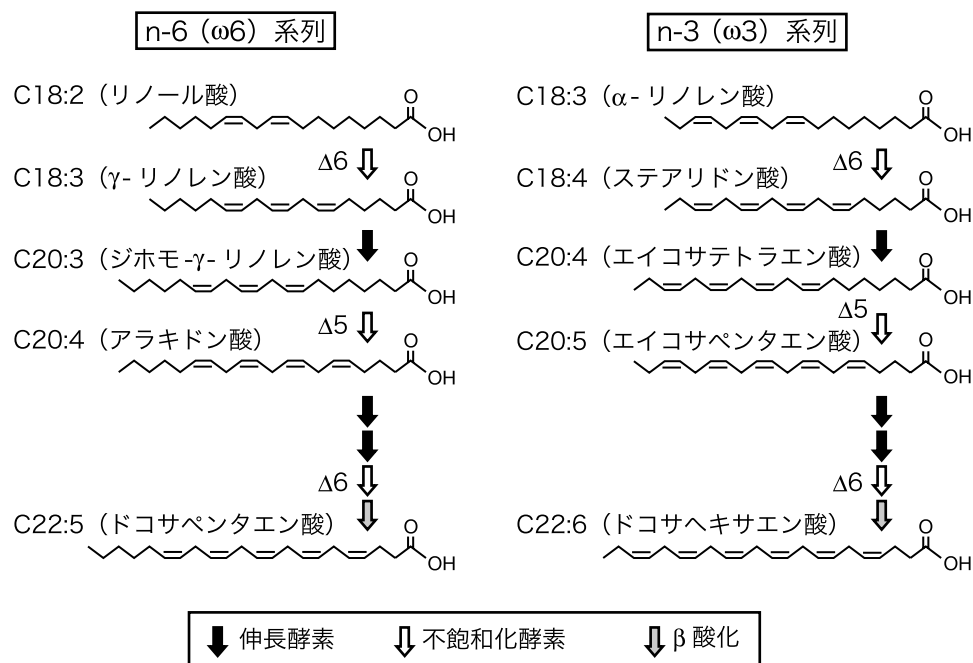


図 3 脂肪酸の分類と構造

ヒトにおける脂肪酸代謝経路を示す。(A)飽和脂肪酸及び1価不飽和脂肪酸。(B)多価不飽和脂肪酸。

導入された後、炭素数が二つ伸長してエイコサテトラエン酸 (C20:4) となり、 $\Delta 5$ 不飽和酵素の作用によりエイコサペンタエン酸 (EPA; C20:5) となる。さらに、伸長、不飽和化、ペルオキシソームでの β 酸化によりドコサヘキサエン酸 (DHA; C22:6) となる。DHA は脳灰白質やロドプシンが存在する網膜杆体外節に多く見られ、神経系の発達や光情報伝達及びロドプシンの再生過程において重要である^{39, 40)}。

多価不飽和脂肪酸は生育に必須であるため、n-6 あるいは n-3 系脂肪酸の前駆体であるリノール酸や α -リノレン酸を狭義の必須脂肪酸 (古くはビタミン F) と呼ぶ。しか

し、摂取したリノール酸や α -リノレン酸の変換だけでは、n-6 あるいは n-3 系脂肪酸を必要量得ることができないので、最近では γ -リノレン酸、アラキドン酸、EPA、DHA も必須脂肪酸に含めるのが一般的である。必須脂肪酸が欠乏すると、皮膚炎、皮膚の弾力・バリア機能低下、成長障害、高コレステロール血症等の症状を呈する必須脂肪酸欠乏症となる。しかし、通常の食事摂取ではこれら (特に n-6 系脂肪酸) が不足することは殆どなく、特定の病態下 (小腸切断や脳障害等のため経口摂取できない等)、食事制限下、必須脂肪酸の少ない調整乳による乳児の授乳等の場合に限られる。n-6 系脂肪酸は炎症を引き起こすエイコサノ

イドの前駆体なので、大量摂取での危険性が危惧されている。例えば、アテローム性動脈硬化は炎症性疾患である。厚生労働省「日本人の食事摂取基準（2010年版）」にはn-6系脂肪酸の上限目標量として総エネルギー摂取量の10%と定めている⁴¹⁾。食事から摂取するn-3系脂肪酸には食用調理油由来の α -リノレン酸と魚介類由来のDHA、EPA等がある。これらは虚血性心疾患、脳梗塞、心不全、加齢性黄斑変性症等の予防に効果があるため、摂取下限目標量が規定されており（成人で2.1~2.4 g/日以上、特にEPA及びDHAを1 g/日以上）、上限は規定されていない⁴¹⁾。n-3系脂肪酸には血漿トリグリセリド減少、HDLコレステロール増加、血小板凝集抑制、炎症抑制等の作用がある。これらの効果は膜の流動性・膜受容体の活性変化、PPAR α やSREBP等の転写因子の活性の制御、接着因子や炎症性サイトカインの発現抑制、起炎症活性を持つn-6系脂肪酸由来エイコサノイドとの合成・作用過程での拮抗、抗炎症・消散促進作用を持つn-3系生理活性脂質（レゾルビン、プロテクチン等）の産生などにより引き起こされる⁴²⁾。

飽和あるいは1価不飽和極長鎖脂肪酸の多くはスフィンゴ脂質に多く含まれる。特にリグノセリン酸（C24:0）及びネルボン酸（C24:1）は、パルミチン酸（C16:0）と並んで殆どの組織における主要なスフィンゴ脂質構成脂肪酸である。脳のスフィンゴ脂質にはステアリン酸（C18:0）も比較的多く見られる。長鎖塩基部分は哺乳類では殆ど4位と5位の間に二重結合を持つスフィンゴシン（略号S）である（図2B）。スフィンゴシンの二重結合はトランスであるのに対して、脂肪酸の二重結合は一般的にシスである。二重結合を持たないジヒドロスフィンゴシン（DS；図2B）はスフィンゴ脂質の生合成過程で生成されるので（後述）、どの細胞でも微量ながら存在する。

バリア機能に重要な表皮の脂質ラメラには他の組織では見られない特徴的なセラミドが存在する。長鎖塩基部分にはスフィンゴシンやジヒドロスフィンゴシンだけでなく、4位に水酸基を持つフィトスフィンゴシン（P）、6位に水酸基と4位と5位の間に二重結合を持つ6-ヒドロキシスフィンゴシン（H）も存在する^{24,25)}（図2B）。また、皮膚の脂肪酸には飽和で極めて長いもの（C16-32）が存在するのも特徴である。他の組織では殆どの脂肪酸は非水酸化型（略号N）であるが、皮膚には α 位（2位；略号A）あるいは ω 位が水酸化された脂肪酸（EO；esterified ω -hydroxy fatty acid）が存在する⁴³⁾。 ω 位の水酸基には別の脂肪酸やインボルクリンなどのタンパク質が付加し、表皮の脂質ラメラ構造を安定化する。 ω 位に結合する脂肪酸は生物種によって異なるが、ヒトやブタではリノール酸が多く、前述の必須脂肪酸の欠乏症で皮膚バリア機能が損なわれるのはリノール酸含有アシルセラミドが減少するためで

ある。このように皮膚セラミドの脂肪酸として3タイプ、長鎖塩基として4タイプあり、これらの組み合わせの12種のうち、1種（脂肪酸がEO、長鎖塩基がDSの組み合わせ）以外のセラミドがヒトの表皮に存在する⁴³⁾。脂肪酸と長鎖塩基は略号の組み合わせを用いて皮膚セラミドを表記する方法がよく用いられる。例えば、殆どの組織で見られるタイプのセラミドはスフィンゴシンと非水酸化脂肪酸の組み合わせによるNSであり、EOSは ω -アシル化脂肪酸とスフィンゴシンの組み合わせのセラミドのことを指す（図2A）。脂肪酸の α 位の水酸化は小胞体に存在するFA2H（fatty acid 2-hydroxylase）により触媒される^{44,45)}。 ω 位の水酸化にはP-450（タイプ4）が関与している⁴⁶⁾。

上述のようにスフィンゴ脂質の構成脂肪酸は飽和または1価脂肪酸が一般的であるが、精巣と精子のスフィンゴ脂質は例外的にC28:4（n-6）あるいはC30:4（n-6）といった長い鎖長のPUFAを含む⁴⁷⁾。精子のスフィンゴ脂質はスフィンゴミエリンとセラミドであり、受精能獲得（キャパシテーション）によりセラミドの割合が増加する。この組成の変化が精子細胞膜の生化学的、物理化学的变化を引き起こし、卵子との融合等の受精過程の進行を促進すると考えられている⁴⁷⁾。

3. 脂肪酸の合成と分解（ β 酸化）

脂肪酸合成酵素にはタイプ1（FAS-I）とタイプ2（FAS-II）があり、FAS-Iが細胞質に、FAS-IIがミトコンドリアに局在する（図4）。FAS-IIはバクテリアやクロロプラストに見られるものと起源を同じにする。FAS-Iがパルミチン酸を合成するのに対して、FAS-IIはC8以上の長鎖脂肪

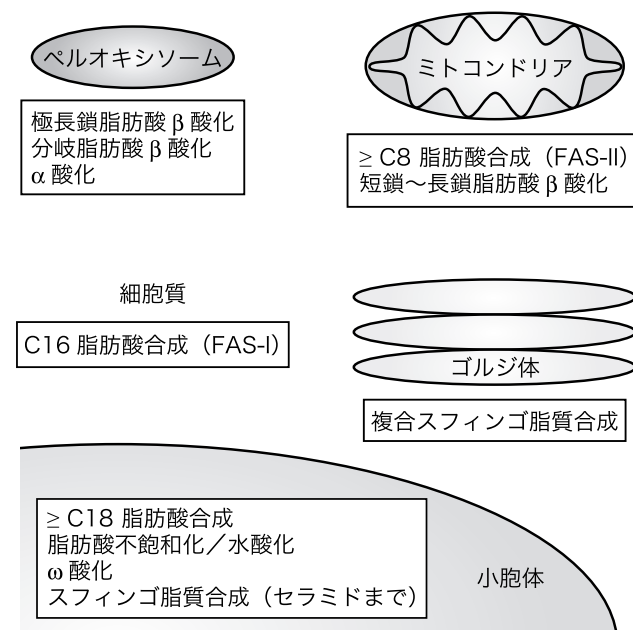


図4 脂肪酸とスフィンゴ脂質の代謝に関わるオルガネラ

酸の合成を行う。FAS-II にはリポ酸（ピルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体等の補酵素）合成の前駆体オクタン酸（C8:0）を生成するという役割があるものの、それ以外の明確な役割は分かっていない⁴⁸⁾。C18 以上の脂肪酸は、小胞体膜上の極長鎖脂肪酸伸長酵素複合体により合成される。

FAS-I 及び FAS-II による脂肪酸合成では、脂肪酸はアシルキャリアタンパク質（ACP）の Ser 残基に付加したホスホパンテテイン基と結合した状態である（アシル ACP）。一方、極長鎖脂肪酸伸長酵素複合体による脂肪酸伸長はアシル CoA の状態で進行する。CoA はホスホパンテテイン基と 3'-ホスホアデノシン二リン酸から構成されているので、アシル ACP、アシル CoA 共にホスホパンテテイン基とチオエステル結合を形成している点では同じである。これらの酵素による脂肪酸伸長のメカニズムはよく似ており、縮合、還元、脱水、還元 of 4 ステップを 1 サイクルとし、サイクル毎に炭素数を二つずつ伸長させる。FAS-I は多機能酵素複合体であり、各ステップを触媒するドメイン、ACP を含む七つの機能ドメインを一つのポリペプチド上に有している⁴⁹⁾（図 5A）。一方、FAS-II 及び極長鎖脂肪酸伸長酵素複合体の各ステップを触媒する酵素は別々のポリペプチドにより構成されている^{33, 34, 48)}（図 5A）。1 段階目の縮合反応は縮合酵素（エロンガーゼ）により触媒される（図 5A）。この反応では 3 炭素単位のマロニル CoA/ACP から 2 炭素単位をアシル CoA/ACP に移し、CO₂ を排出する。わざわざ 3 炭素単位のマロニル CoA/ACP を 2 炭素供与体として用いているのは、脱炭酸のエネルギーを利用して反応を駆動させるためである。この反応により生じた 3-ケト（オキシ）アシル CoA/ACP は NADPH により還元され、3-ヒドロキシアシル CoA/ACP となる（図 5A）。生成した 3-ヒドロキシアシル CoA/ACP の β（3 位）炭素は不斉炭素であり、光学異性体が存在するが、L 体のみ生成される。この反応は 3-ケトアシル CoA/ACP レダクターゼにより触媒される。FAS-II における酵素は 17β-HSD8 と CBR4 のヘテロテトラマーである⁵⁰⁾。3-ヒドロキシアシル CoA/ACP は脱水反応により 2,3-トランスエノイル CoA/ACP へと変換され、最後にもう一度 NADPH により還元されて、炭素数が元のアシル CoA/ACP と比較して二つ増加したアシル CoA/ACP となる（図 5A）。FAS-I によるパルミチン酸の合成では、アセチル CoA を出発材料としてこのサイクルが 7 回転した後、FAS-I 内のチオエステラーゼがパルミトイル ACP を切断してパルミチン酸を遊離させる。

脂肪酸の β 酸化はミトコンドリアとペルオキシソームにおいて行われる（図 4）。ミトコンドリアでは短鎖～長鎖脂肪酸の β 酸化が行われるのに対して、ペルオキシソームでは極長鎖脂肪酸の β 酸化が行われる。ペルオキ

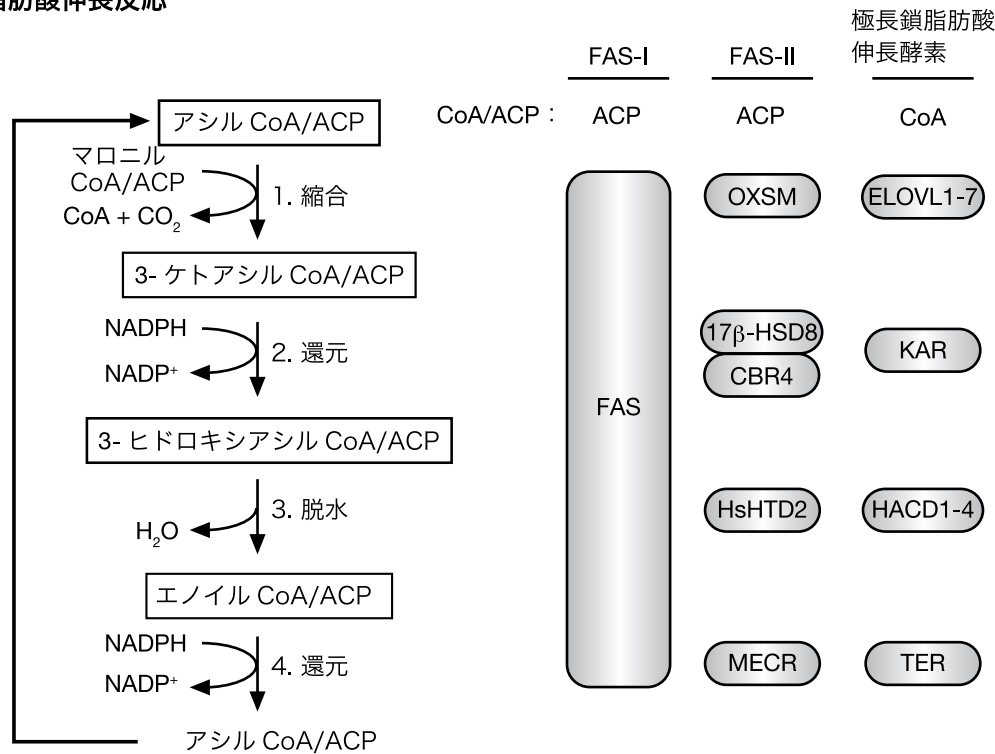
シソームでは、アシル CoA を完全に酸化することができず、ペルオキシソームで生じた中鎖のアシル CoA はミトコンドリアへ輸送され、引き続き酸化される必要がある。アシル CoA はミトコンドリア内膜を透過できないので、カルニチンアシルトランスフェラーゼ I によりアシルカルニチンへ変換後、カルニチン/アシルカルニチントランスロカーゼ（CACT）により輸送される⁵¹⁾。ペルオキシソーム膜の透過には、ABC トランスポーターの ABCD1 が関与し、アシル CoA を基質とすると考えられている^{52, 53)}。これらのトランスポーターには共に遺伝性疾患が知られており、その異常はそれぞれ CACT 欠損症と X 染色体連鎖副腎白質ジストロフィー（X-ALD）の原因である⁵¹⁻⁵³⁾。X-ALD 患者では極長鎖脂肪酸の分解ができなくなり、脳白質、副腎皮質をはじめとする全身の組織に極長鎖脂肪酸が蓄積し、中枢神経系における脱髄と副腎不全を引き起こす。また、血清中での極長鎖脂肪酸（C24, C26 等）の上昇が見られ、診断に用いられる⁵²⁾。

ペルオキシソームは脂質代謝において重要なオルガネラであり、上記極長鎖脂肪酸の β 酸化以外にも、分岐脂肪酸の β 酸化、ジカルボン酸（小胞体膜上シトクロム P450 による水酸化で始まる ω 酸化の反応生成物）の β 酸化、血小板活性化因子（PAF）やプラスマローゲンなどのエーテルリン脂質の合成、α 酸化等の機能を有する^{52, 54, 55)}。分岐脂肪酸としては、プリスタン酸や胆汁酸の生合成中間体であるジヒドロキシコレスタン酸およびトリヒドロキシコレスタン酸が挙げられる。プリスタン酸は生体内で合成されることはないが、食事から摂取されたクロロフィルの中にエステルとして存在するフィトールの酸化によってフィタン酸が生成し、さらにペルオキシソームにおける α 酸化によって作られるものである。レフサム病ではフィタン酸からプリスタン酸への分解酵素が先天的に欠損する^{52, 54)}。

β 酸化は伸長反応とは逆の 4 ステップ（酸化、加水、酸化、解裂）がアシル CoA の状態で進行し、2 炭素単位であるアセチル CoA を放出する（図 5B）。第 1 段階の酸化反応では、ミトコンドリアとペルオキシソームで使われる酸化剤に違いが見られる。ミトコンドリアでは、FAD が FADH₂ に還元され、その電子が呼吸鎖複合体において酸素に受け渡される過程で ATP を生み出す。一方、ペルオキシソームでは酸素が過酸化水素へ変換されるが、ATP 産生は伴わず、エネルギーは熱として放出される。2 段階目は加水による 3-ヒドロキシアシル CoA の生成であるが、ミトコンドリアでは伸長反応と同じく L 体を産生するのに対して、ペルオキシソームでは基本的に D 体を産生する。3-ヒドロキシアシル CoA は NAD⁺ により酸化され、最後に解裂してアセチル CoA と 2 炭素分短くなったアシル CoA となる（図 5B）。

ミトコンドリアの β 酸化に関して、哺乳類では最初の

A. 脂肪酸伸長反応



B. β酸化

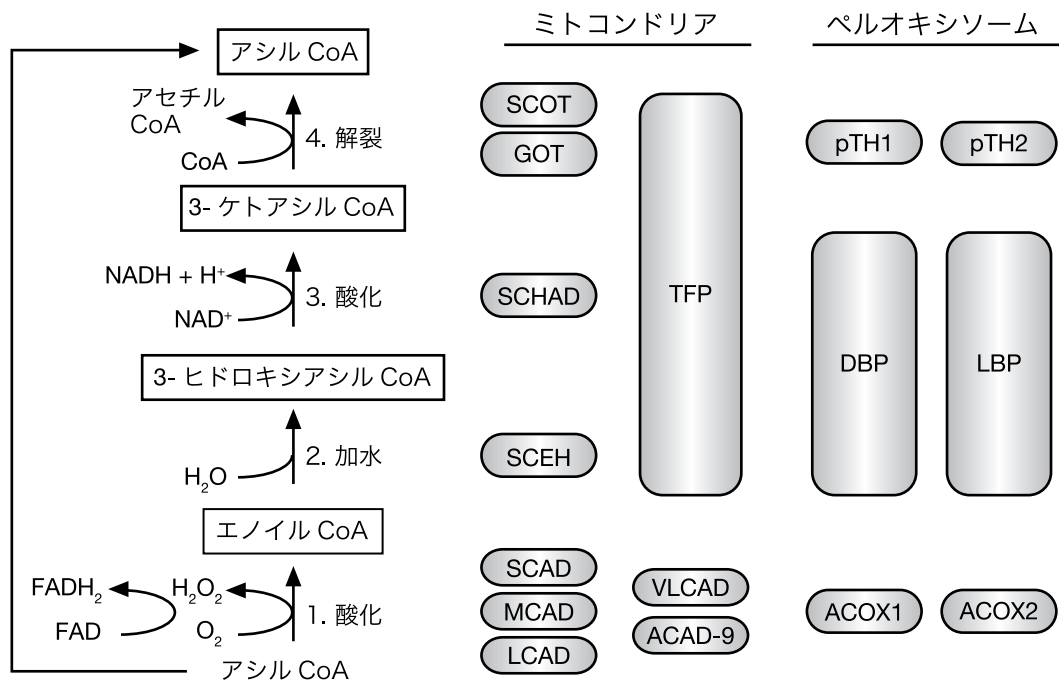


図 5 脂肪酸の合成（伸長）と分解（β酸化）
(A) 脂肪酸／極長鎖脂肪酸の伸長反応．(B) ミトコンドリアとペルオキシソームのβ酸化経路．右に各反応を触媒するヒト遺伝子名を記述．

酸化反応を触媒するアシル CoA デヒドロゲナーゼは 5 種類存在し、それぞれ鎖長に特異性がある^{51,56)} (図 5B)。例えば、VLCAD (very long-chain acyl-CoA dehydrogenase) は C14-C20 の長さのアシル CoA を基質とするのに対し、MCAD (middle-chain acyl-CoA dehydrogenase) は C6-C12, SCAD (short-chain acyl-CoA dehydrogenase) は C4-C6 を基質とする。ミトコンドリアには、2-4 段階目の反応(加水, 酸化, 解裂)を触媒する多機能酵素複合体 TFP (trifunctional protein; 別名 MTP) が存在する^{51,56)} (図 5B)。この複合体は α サブユニットと β サブユニットから構成されており、 α サブユニットには 2 段階目と 3 段階目を触媒するエノイル CoA ヒドラターゼと 3-ヒドロキシアシル CoA デヒドロゲナーゼ活性があり、 α サブユニットには 4 段階目の反応を触媒する 3-ケトアシル CoA チオラーゼ活性がある。これらは長鎖脂肪酸に対して活性を示す。また、ミトコンドリアにはこの TFP とは別にそれぞれの反応を触媒する酵素も存在する。エノイル CoA ヒドラターゼとしては幅広い基質特異性を示す SCEH (short-chain 2-enoyl-CoA hydratase; 別名クロトナーゼ) があり、3-ヒドロキシアシル CoA デヒドロゲナーゼとしては SCHAD (short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase; 別名 HAD) が短鎖から中鎖に対して活性を持つ⁵⁶⁾ (図 5B)。3-ケトアシル CoA チオラーゼには短鎖に活性を有する SCOT (short-chain 3-oxoacyl-CoA thiolase) と中鎖を基質とする GOT (general (medium-chain) 3-oxoacyl-CoA thiolase) が存在する⁵⁶⁾ (図 5B)。これらのミトコンドリア β 酸化に関与する代謝酵素、輸送因子に対しては少なくとも 12 の遺伝性疾患が知られており、ミトコンドリア脂肪酸酸化異常症 (mitochondrial fatty acid oxidation defect: FAOD) を引き起こす⁵¹⁾。これらの疾患では飢餓時の低ケトン性低血糖、筋緊張低下や筋肉痛などの骨格筋症状、心筋症などが症状として現れる⁵¹⁾。

ペルオキシソームの β 酸化に関与するアシル CoA デヒドロゲナーゼ (オキシダーゼ) としては少なくとも二つ、ACOX1 (acyl-CoA oxidase 1) (別名 SCOX; straight-chain acyl-CoA oxidase) と ACOX2 (別名 BCOX; branched-chain acyl-CoA oxidase) が存在する⁵²⁻⁵⁴⁾ (図 5B)。ACOX1 は直鎖脂肪酸、ACOX2 は分岐脂肪酸に対して作用する。2 段階目と 3 段階目の加水と酸化のステップは 2 機能酵素である DBP (D-bifunctional protein; 別名 multifunctional protein 2 (MEF-2) あるいは D-peroxisomal bifunctional protein (D-PBE)) が触媒する⁵²⁻⁵⁴⁾。上述のように、ペルオキシソームの β 酸化で産生される 3-ヒドロキシアシル CoA は基本的に D 体である。ペルオキシソームには L 体を生み出すことができる別の 2 機能複合体 LBP (別名 MFE-1/L-PBE) も存在するがその生理的役割ははっきりとは分かっていない。最近の研究ではジカルボン酸の β 酸化に関与してい

ることを示唆する結果が得られている⁵⁵⁾。3-ケトアシル CoA チオラーゼとしては pTH1 (peroxisomal thiolase 1) と pTH2 が存在する (図 5B)。pTH2 は SCP-x (sterol carrier protein x) と同一であり、チオラーゼ活性とステロールキャリアタンパク質ドメインの両方を持つ。pTH1 は直鎖脂肪酸のみに働くが、pTH2 は直鎖脂肪酸、分岐脂肪酸の両方に作用することができる⁵²⁻⁵⁴⁾。これらのペルオキシソーム β 酸化酵素の中で、ACOX1 と DBP の欠損症が見つかっている^{52,54)}。

4. スフィンゴ脂質の代謝経路

スフィンゴ脂質の合成はパルミトイル CoA と L-セリンの縮合反応で始まる。この反応はスフィンゴ脂質合成の律速段階であり、セリンパルミトイルトランスフェラーゼ (SPT) により触媒される (図 6)。SPT は SPTLC1 と SPTLC2 という互いに相同性を示すサブユニットにより構成される (触媒サブユニットは SPTLC2)⁵⁷⁾。また、最近になって SPTLC3 が新しい触媒サブユニットとして、低分子量タンパク質 ssSPTa と ssSPTb が調節サブユニットとして、それぞれ同定されている⁵⁸⁾。2 番目の反応は 3-ケトジヒドロスフィンゴシン (KDS) が NADPH によりジヒドロスフィンゴシンに還元される反応であり、KDS レダクターゼが触媒する (図 6)。この遺伝子は *FVT-1* であり、筆者らが同定した⁵⁹⁾。ジヒドロスフィンゴシンはアシル CoA とアミド結合を形成し、ジヒドロセラミドとなる (図 6)。上述の通り、アシル CoA は典型的には C16:0-, C24:0-, C24:1-CoA である。この反応はセラミド合成酵素により触媒されるが、この酵素にはアイソザイムとして 6 種類 (CerS1-6) が存在する。このうち、CerS3 と CerS6 は共同研究者の水谷が同定・解析したものである^{60,61)}。スフィンゴ脂質合成経路においてこのステップだけ多数のアイソザイムが存在するのは、それぞれの基質特異性が異なるため (CerS1, C18; CerS2, C22, C24; CerS4, C22, C24; CerS5, C16; CerS6, C16) である²⁵⁾。CerS3 は基質特異性が低く、皮膚に見られる非常に長いセラミドの合成に働くと考えられる²⁵⁾。ジヒドロセラミドのジヒドロスフィンゴシン部分 4-5 位に二重結合が導入されるとセラミドとなる (図 6)。この反応はジヒドロセラミド不飽和酵素 DES1 により触媒される^{19,23)}。ここまでの反応は小胞体で行われる。セラミドはゴルジ体へ輸送された後にスフィンゴミエリン合成酵素 (SMS1, SMS2) によりスフィンゴミエリンに代謝されるか、スフィンゴ糖脂質へと変換される^{19,23)} (図 4)。スフィンゴ脂質の合成遺伝子の中で遺伝性疾患として報告されているものには、*SPTLC1* の優性変異による遺伝性感覚ニューロパチータイプ 1 (HSN-1) 及びウシ *FVT-1* 変異による脊髄性筋萎縮症がある^{62,63)}。

セラミドがセラミダーゼにより分解されるとスフィンゴ

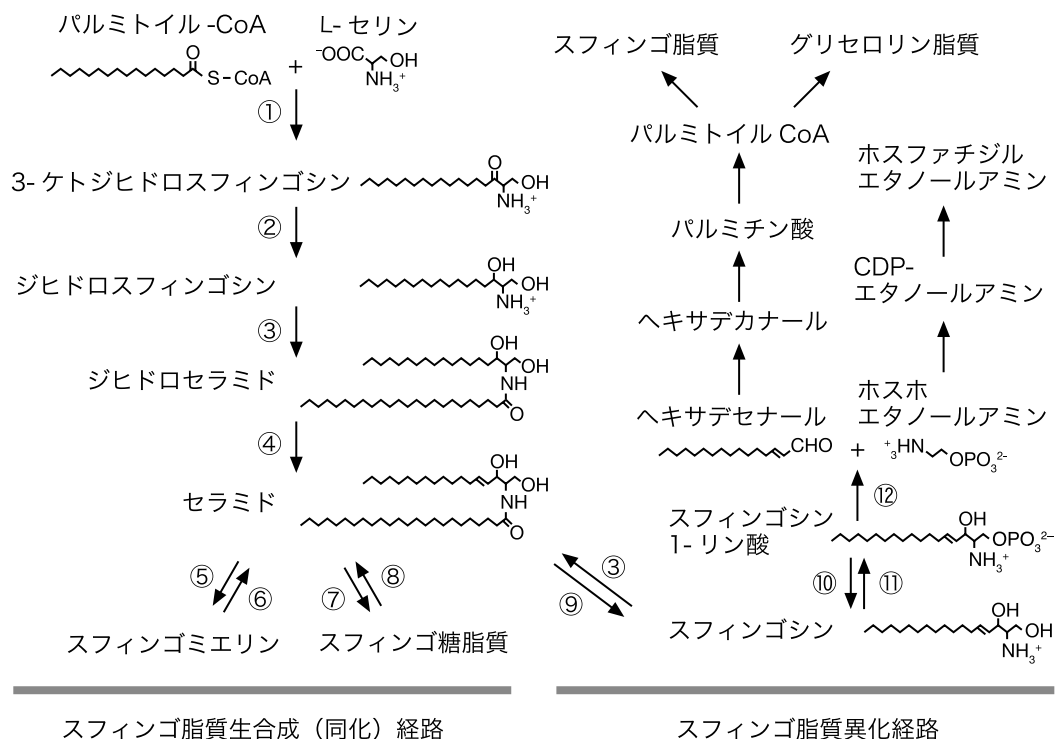


図6 スフィンゴ脂質の代謝経路と触媒酵素

①セリンパルミトイルトランスフェラーゼ (SPTLC1-3, ssSPTa, ssSPTb) ②3-ケトジヒドロスフィンゴシンレダクターゼ (FVT-1) ③セラミド合成酵素 (CerS1-6) ④ジヒドロセラミド不飽和酵素 (DES1-2) ⑤スフィンゴミエリン合成酵素 (SMS1-2) ⑥スフィンゴミエリナーゼ (SMPD1-4, NPP7) ⑦セラミドグルコシルトランスフェラーゼ (GlcT-1) あるいはセラミドガラクトシルトランスフェラーゼ (CGT) ⑧β-グルコセレブロシダーゼ (GBA1, GBA2, KLRP) あるいはβ-ガラクトセレブロシダーゼ (GALC) ⑨セラミダーゼ (ASAH1-3, aPHC) ⑩S1P ホスファターゼ (SPP1-2) ⑪スフィンゴシンキナーゼ (SPHK1-2) ⑫S1P リアーゼ (SPL)

シンと脂肪酸となる（図6）。重要なことはスフィンゴシンは必ずセラミドの分解から生じ、直接合成されること（生合成過程のジヒドロスフィンゴシンに二重結合が導入されること）はないということである。基質となるセラミドの殆どは生合成過程のものではなく、スフィンゴミエリンの分解で生じたものである。スフィンゴシンは再度アシル CoA と結合してセラミドとなり、複合スフィンゴ脂質となることができる（図6）。この経路をサルベージ（回収）経路と呼ぶ。この場合のセラミド合成は前述のセラミド合成酵素が行う。つまり、セラミド合成酵素はアシル CoA に対しては基質特異性が高いのに対し、長鎖塩基に対しては低い。

スフィンゴシンの1位の水酸基がスフィンゴシンキナーゼ (SPHK1, SPHK2) によりリン酸化されると生理活性脂質 S1P となる（図6）。SPHK2の方がSPHK1より基質特異性が低く、スフィンゴシンやジヒドロスフィンゴシンをリン酸化するだけでなく、これら長鎖塩基に構造が類似した免疫抑制剤 FTY720 をリン酸化して活性型に変換する。S1Pの分解経路は二つあり、脱リン酸化してスフィンゴシンに戻るホスファターゼ経路と、2, 3位を解裂させ

てホスホエタノールアミンとヘキサデセナル（長鎖アルデヒド）を生じるリアーゼ経路がある（図6）。S1P ホスファターゼには SPP1 と SPP2 があり、SPP2 は筆者らが同定したものである⁶⁴⁾。S1P リアーゼ遺伝子としては一つ (SPL) 同定されている。これらの S1P 代謝酵素の詳細については以前の筆者の総説¹⁹⁾を参照されたいが、ここで強調しておきたいのはホスファターゼ経路で生じたスフィンゴシンは上述のサルベージ経路と同様に複合スフィンゴ脂質へと変換されるのに対して、リアーゼ経路産物はグリセロリン脂質合成へ使用されるということである。ヘキサデセナルはパルミトイル CoA へ代謝後、殆どはグリセロリン脂質合成（一部はスフィンゴ脂質や他の脂質合成）に用いられる（図6）。ホスホエタノールアミンはグリセロリン脂質であるホスファチジルエタノールアミン合成に使用される（図6）。このように、S1P 合成とリアーゼ経路はスフィンゴ脂質からグリセロリン脂質へ変換するために重要な代謝経路であり、我々は S1P リアーゼ SPL を欠損した細胞株を用いてこのことを実証している⁶⁵⁾。また、この経路の細胞機能（分化や細胞増殖）に対する重要性についても報告している^{66, 67)}。このホスファターゼとリアーゼ

は共に小胞体膜上に存在するが、ホスファターゼは小胞体内腔側、リアーゼは細胞質側に活性中心を持つ^{68,69)}。つまり、この二つの分解経路はその後の代謝経路が異なるだけでなく、空間的にも分離されている。

5. 極長鎖脂肪酸伸長酵素

極長鎖脂肪酸のうち、飽和及び1価不飽和のものの多くはスフィンゴ脂質に見られることから、極長鎖伸長反応はスフィンゴ脂質合成と密接に関わっている。事実、筆者らが極長鎖脂肪酸伸長反応の研究を始めたのも、その当時機能未知であった酵母 *phs1* 変異株（後に *Phs1* は3-ヒドロキシアシル CoA 脱水酵素であることが明らかとなった⁷⁰⁾）中で長鎖塩基及び長鎖塩基 1-リン酸が顕著に上昇しており⁷¹⁾、*Phs1* がスフィンゴ脂質合成に関わる因子ではないかと考えたことに起因する。筆者らはその後 *phs1* 変異株中では、長鎖塩基/長鎖塩基 1-リン酸量だけが影響を受けるのではなく、セラミドの蓄積と複合スフィンゴ脂質の減少が引き起こされていることを明らかにしている⁷²⁾。

極長鎖脂肪酸の伸長反応は上述の通り4ステップで進行し（図5A）、最初の縮合反応が律速段階である。この反応を触媒する縮合酵素が哺乳類には7種類（ELOVL1-7）存在し、それぞれ基質特異性が異なることが報告されている^{33,34)}。しかし、これまでの報告では多くの場合、限られたアシル CoA あるいは脂肪酸しか用いられておらず、また検出方法も研究者毎に異なっていたため統一的な見解が

得られていなかった。そこで、筆者らは最近全てのELOVLタンパク質の活性を同じ条件下で測定し、図7に示すようなELOVLの正確な役割分担を明らかにした（未発表データ）。飽和脂肪酸に関しては、ELOVL1がC18からC26までの脂肪酸に活性を示し、C24スフィンゴ脂質合成に重要である。ELOVL3とELOVL7はC18アシル CoA に対する活性が高い（図7）。ELOVL4は非常に鎖長の長い脂肪酸合成（>C28）に必要で、そのような脂肪酸が多く見られる皮膚や網膜機能に重要である。*Elovl4* ノックアウトマウスは皮膚のバリア機能低下が原因で出生後すぐに死亡する⁷³⁾。また、*ELOVL4* 遺伝子変異は眼底黄斑部が変性する3型シュタルガルト病を引き起こす⁷⁴⁾。この変異は優性遺伝であり、小胞体滞留シグナルを欠いたタンパク質が発現する。ELOVL6はC16:0-CoA に対して高い活性を示す。最近、*Elovl6* ノックアウトマウスが作製され、高脂肪・高シヨ糖食飼育下でもインスリン抵抗性を引き起こさないことが報告された⁷⁵⁾。このことは、脂肪酸組成の違いが個体のエネルギー代謝を変化させるという興味深い結果を示している。ELOVL2とELOVL5は多価不飽和アシル CoA に特異的であり、鎖長の異なる多価不飽和アシル CoA を基質とする^{33,34)}（図7）。

極長鎖脂肪酸伸長反応の2段階目と4段階目の還元反応を触媒する酵素遺伝子としてそれぞれ *KAR* と *TER* が同定されている（図5A）。また、最近筆者らは3段階目を触媒する3-ヒドロキシアシル CoA 脱水酵素の哺乳類遺伝子と

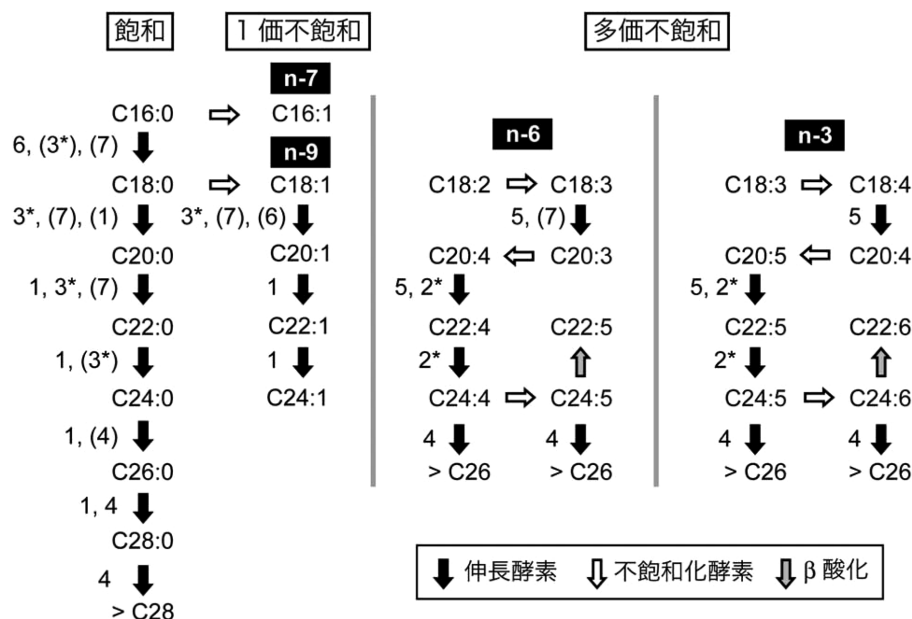


図7 極長鎖脂肪酸伸長に関わる縮合酵素

ヒトにおける極長鎖脂肪酸伸長経路を表す。矢印の左側の数字はその反応に関わる縮合酵素（ELOVL1-7）の番号を表す。アスタリスク（*）は組織特異性が高く、殆どの組織では発現していないELOVLを示す。括弧は*in vitro*において弱い活性しか示さなかったELOVLを示す（ただし、一部の基質に関しては*in vitro*において試されておらず、ノックアウトマウスや細胞を用いた解析に基づく）。

して四つの遺伝子を同定した (*HACD1-4*)⁷⁶⁾。HACD1は心筋や骨格筋などの筋肉系の細胞に特異的に発現しており、イヌでは中心核ミオパチーの原因遺伝子であることが明らかになっている⁷⁷⁾。ヒトにおいても *HACD1* 遺伝子変異と不整脈源性右室異形成 (ARVD) との関連が指摘されている⁷⁸⁾。

6. タンパク質のパルミトイル化

パルミトイル化 (S-アシル化) はタンパク質の Cys 残基にアシル基がチオエステル結合で付加したものであり、アシル基に見られる脂肪酸としてはパルミチン酸が最も多いことからその名が付いている。パルミトイル化を触媒する酵素はパルミトイルトランスフェラーゼあるいはプロテインアシルトランスフェラーゼと呼ばれ、共に PAT と略される。PAT としては 2002 年に酵母でほぼ同時期に Akr1 と Erf2 が同定され、共に DHHC 配列を中心としてシステインに富んだモチーフを持っていたことからこの配列が PAT の活性中心ではないかと予測された⁷⁹⁾。この配列を持ったタンパク質 (DHHC タンパク質) は酵母に 7 種類 (Akr1, Akr2, Erf2, Swf1, Pfa3, Pfa4, Pfa5)、ヒトに 23 種類 (DHHC1-24) 存在しており (図 8A) (DHHC23 はマウスには存在するが、ヒトには存在しない)、その後の研究からこれらが実際に PAT として機能することが明らかとなりつつある⁷⁹⁾。

筆者らは酵母の遺伝学的な手法を用いて長鎖塩基/長鎖塩基 1-リン酸関連因子の探索をしていく過程で Akr1 と Akr2 を単離した。酵母スフィンゴシンキナーゼ Lcb4 は Akr1 によってパルミトイル化を受け、この修飾が Lcb4 の膜局在に必須であることを見出した⁸⁰⁾。さらにその後の解析からいくつかの S1P 関連因子がパルミトイル化されることが明らかとなった。哺乳類にはスフィンゴシンキナーゼが 2 種類 (SPHK1 と SPHK2) 存在するが、これらのうち SPHK1 には転写開始点の異なるバリエーションが存在する。例えば、マウスの SPHK1 バリエーションは SPHK1a と SPHK1b であり、N 末端の配列が異なる。違いは数アミノ酸だけであるがこれらの酵素学的性質は安定性、膜局在、オリゴマー構造等において全く異なっている⁸¹⁾。この性質の違いの部分的な原因に SPHK1b 特異配列内の Cys 残基におけるパルミトイル化が挙げられる⁸¹⁾。また、S1P 関連のタンパク質としては S1P 受容体もパルミトイル化される⁸²⁾。S1P 受容体は G タンパク質共役型の 7 回膜貫通型タンパク質、いわゆる GPCR であるが、GPCR の殆どは 7 回目の膜貫通直下の Cys 残基がパルミトイル化される⁸²⁾。S1P₁ にはこの領域に三つの Cys 残基があり、三つともパルミトイル化される (図 8B)。パルミトイル化は S1P₁ の下流シグナル伝達、リガンド結合後のインターナリゼーションを効率よく進めていく上で重要である⁸²⁾。

パルミトイル化を受ける Cys 残基には決まったモチーフはなく、修飾場所も小胞体、ゴルジ体、細胞膜などタンパク質毎に一定しない。また少なくとも *in vitro* では自発的にパルミトイル化されるタンパク質もあることから、PAT が同定されるまではパルミトイル化は非酵素的に起こる自発的な反応だと考える研究者もいた。しかし、現在多くの PAT が哺乳類には存在していることが判明した。パルミトイル化の部位が一定しなかったのは、23 種全部をまとめて PAT 活性としてとらえていたからであり、筆者らが DHHC タンパク質を個別に調べてみるとそれぞれは小胞体、ゴルジ体、細胞膜など特徴的なオルガネラに局在していた⁸³⁾。また、それぞれが厳密な認識配列を持つ訳ではないが、基質として好む型があることが主に酵母の多重欠損株を用いた解析から明らかとなった⁸⁴⁾。パルミトイル化タンパク質の修飾 Cys 残基は、1. N 末端ミリスチル化 Gly 残基近傍の Cys 残基、2. C 末端プレニル化 Cys 残基近傍の Cys 残基、3. N 末端付近 Cys 残基、4. C 末端付近 Cys 残基、5. 1 回膜貫通型タンパク質の膜貫通領域近傍 Cys 残基、6. 複数回膜貫通型タンパク質の膜貫通領域近傍 Cys 残基、7. その他、に分類される^{35, 36, 84)} (図 8B)。通常はこれらの Cys 残基が 2 個以上のクラスターを作り、全てがパルミトイル化される。酵母の DHHC タンパク質のうち、Erf2 は 1 と 2、Akr1 は 4、Swf1 は 5、Pfa4 は 6 のタイプの基質を好む⁸⁴⁾。これらの解析は酵母のように多重欠損株が作製できたからこそ可能であった。動物細胞を用いた解析では殆どの場合過剰発現系が用いられている。しかし、すでに細胞は内在性の DHHC タンパク質を相当数発現し、活性も十分に高いことから、これまでの報告には過剰発現のアーティファクトを観察しているケースも数多くあるように思われる。哺乳類には DHHC タンパク質が 23 種も存在し、これらの多重欠損/ノックダウンが容易ではないこと、基質のオーバーラップも大きいことを考えると、哺乳類 DHHC の基質特異性の全貌解明には険しい道のりがある。

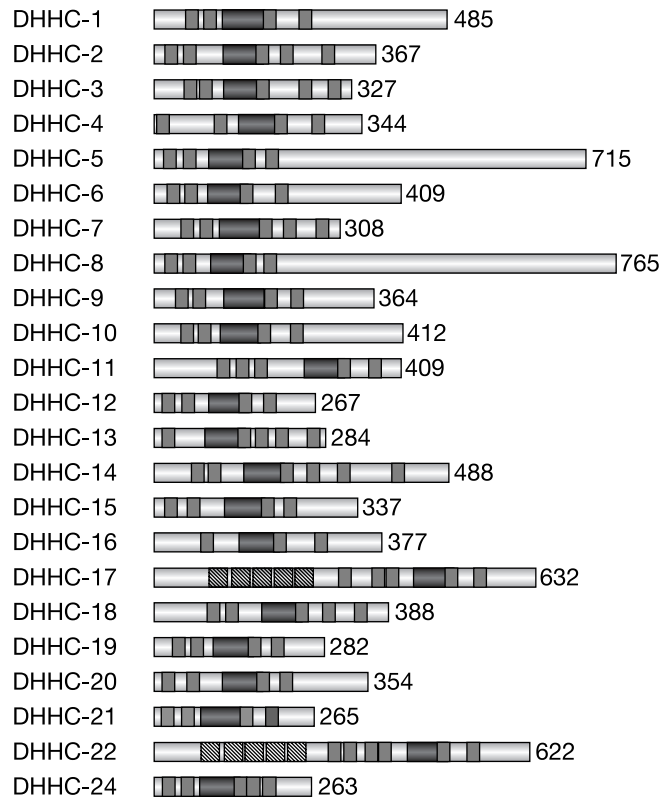
これまでにヒト *DHHC* 遺伝子といくつかの疾患との関連性が報告されている⁸⁵⁾。例えば、*DHHC8* 遺伝子変異が統合失調症の発症に関与することが示唆されている⁸⁶⁾。パルミトイル化はシグナル伝達や輸送に関わるタンパク質においてどの組織にも多く見られるが、神経には特にパルミトイル化タンパク質が多いようである。最近の網羅的な解析で、260 を超えるパルミトイル化タンパク質候補がラット脳から見つかっており⁸⁷⁾、神経機能におけるパルミトイル化の重要性が伺える。

7. おわりに

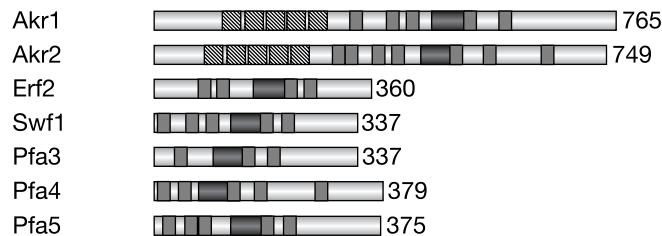
筆者の脂質研究はスフィンゴ脂質からスタートしたが、スフィンゴ脂質関連因子を探索していると、スフィンゴ脂

A. DHHC タンパク質の構造

ヒト DHHC タンパク質



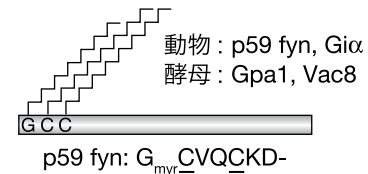
酵母 DHHC タンパク質



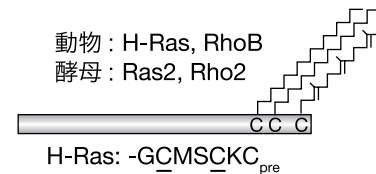
DHHC Cys-rich ドメイン
 膜貫通領域
 アンキリン モチーフ

B. 基質タンパク質の分類

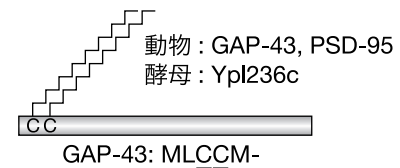
1. ミリスチル化+パルミトイル化



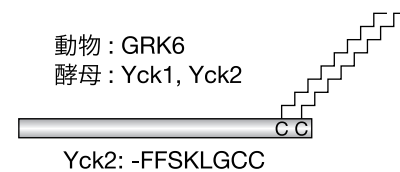
2. プレニル化+パルミトイル化



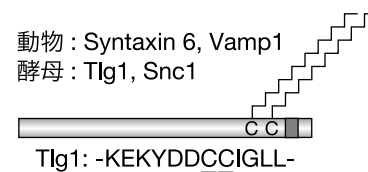
3. N 末端近傍



4. C 末端近傍



5. 1 回膜貫通型タンパク質



6. 複数回膜貫通型タンパク質

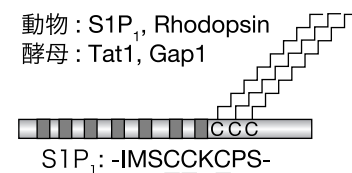


図 8 パルミトイルトランスフェラーゼの構造と基質の分類

(A) ヒトと酵母の PAT (DHHC タンパク質) のドメイン構造を示す。膜貫通領域は TopPred II プログラムにより予測されたもので、必ずしも実際の膜貫通領域ではない。右側の数字は各 PAT のアミノ酸の数を示す。(B) パルミトイル化タンパク質を六つの型に分類した。代表的な基質タンパク質の例とパルミトイル化残基 (下線) 周辺配列を示す。

質以外の脂質分子の領域（脂肪酸，極長鎖脂肪酸，パルミトイル化，グリセロリン脂質との脂質非対称形成）に発展していった。脂質分子は単独で機能しているのではなく，膜という同じ場で働いているので，互いに関連し合っていることは当たり前のことかもしれない。しかし，これまで分子種を超えた横断的な脂質研究というものはあまりなされて来なかったように思われる。近年，質量分析などの分析技術が大きく進歩し，様々な生理的条件・病態下での脂質組成を全体像として測定できるようになってきた。このような解析を通じて脂質分子同士の協調的役割，脂質分子全体による膜機能調節の分子機構が明らかになるのを期待したい。

最後に，本総説に記述した研究成果の殆どは筆者が2001年から2008年まで北海道大学五十嵐靖之先生のもとで多数の学生と共に行ったものであり，これらの方々に深く感謝致します。本総説では紙面のスペースの関係上，多数の重要な論文を参考文献に載せることができなかったことを，お詫び申し上げます。

文 献

- Watkins, P.A., Maignel, D., Jia, Z., & Pevsner, J. (2007) *J. Lipid Res.*, **48**, 2736–2750.
- Black, P.N. & DiRusso, C.C. (2007) *Biochim. Biophys. Acta*, **1771**, 286–298.
- Berg, J.M., Tymoczko, J.L., & Stryer, L. (2007) *Biochemistry*, sixth edition, W.H. Freeman and Company.
- Yamashita, A., Sugiura, T., & Waku, K. (1997) *J. Biochem.*, **122**, 1–16.
- Buczynski, M.W., Dumlao, D.S., & Dennis, E.A. (2009) *J. Lipid Res.*, **50**, 1015–1038.
- Schmitz, G. & Muller, G. (1991) *J. Lipid Res.*, **32**, 1539–1570.
- Shulenin, S., Noguee, L.M., Annilo, T., Wert, S.E., Whitsett, J. A., & Dean, M. (2004) *N. Engl. J. Med.*, **350**, 1296–1303.
- Sweeley, C.C. (1991) Sphingolipids. in *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* (Vance, D.E., and Vance, J. eds.), pp 327–361, Elsevier Science Publishers, Amsterdam.
- Wennekes, T., van den Berg, R.J., Boot, R.G., van der Marel, G.A., Overkleeft, H.S., & Aerts, J.M. (2009) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **48**, 8848–8869.
- Jackson, M.P. (1990) *Microb. Pathog.*, **8**, 235–242.
- Eidels, L., Proia, R.L., & Hart, D.A. (1983) *Microbiol. Rev.*, **47**, 596–620.
- Hakomori, S. (2000) *Glycoconj. J.*, **17**, 627–647.
- Ikeda, M., Kihara, A., & Igarashi, Y. (2006) *Biol. Pharm. Bull.*, **29**, 1542–1546.
- Kihara, A. & Igarashi, Y. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 30048–30054.
- Kihara, A. & Igarashi, Y. (2004) *Mol. Biol. Cell*, **15**, 4949–4959.
- Ikeda, M., Kihara, A., Denpoh, A., & Igarashi, Y. (2008) *Mol. Biol. Cell*, **19**, 1922–1931.
- Hannun, Y.A. & Luberto, C. (2000) *Trends Cell Biol.*, **10**, 73–80.
- 木原章雄，岩城壮一郎，五十嵐靖之 (2005) 蛋白質核酸酵素，**50**, 1443–1448.
- 木原章雄 (2006) 生化学，**78**, 725–737.
- Kihara, A., Mitsutake, S., Mizutani, Y., & Igarashi, Y. (2007) *Prog. Lipid Res.*, **46**, 126–144.
- Mizugishi, K., Yamashita, T., Olivera, A., Miller, G.F., Spiegel, S., & Proia, R.L. (2005) *Mol. Cell. Biol.*, **25**, 11113–11121.
- Ishii, M., Egen, J.G., Klauschen, F., Meier-Schellersheim, M., Saeki, Y., Vacher, J., Proia, R.L., & Germain, R.N. (2009) *Nature*, **458**, 524–528.
- Kihara, A. & Igarashi, Y. (2008) *Biochim. Biophys. Acta*, **1781**, 496–502.
- Uchida, Y. & Holleran, W.M. (2008) *J. Dermatol. Sci.*, **51**, 77–87.
- Mizutani, Y., Mitsutake, S., Tsuji, K., Kihara, A., & Igarashi, Y. (2009) *Biochimie*, **91**, 784–790.
- Akiyama, M., Sugiyama-Nakagiri, Y., Sakai, K., McMillan, J. R., Goto, M., Arita, K., Tsuji-Abe, Y., Tabata, N., Matsuoka, K., Sasaki, R., Sawamura, D., & Shimizu, H. (2005) *J. Clin. Invest.*, **115**, 1777–1784.
- Zuo, Y., Zhuang, D.Z., Han, R., Isaac, G., Tobin, J.J., McKee, M., Welti, R., Brissette, J.L., Fitzgerald, M.L., & Freeman, M. W. (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**, 36624–36635.
- Kolter, T. & Sandhoff, K. (2006) *Biochim. Biophys. Acta*, **1758**, 2057–2079.
- Holleran, W.M., Ginns, E.I., Menon, G.K., Grundmann, J.U., Fartasch, M., McKinney, C.E., Elias, P.M., & Sidransky, E. (1994) *J. Clin. Invest.*, **93**, 1756–1764.
- Nicolaides, N. (1974) *Science*, **186**, 19–26.
- Smith, K.R. & Thiboutot, D.M. (2008) *J. Lipid Res.*, **49**, 271–281.
- Butovich, I.A., Uchiyama, E., & McCulley, J.P. (2007) *J. Lipid Res.*, **48**, 2220–2235.
- Leonard, A.E., Pereira, S.L., Sprecher, H., & Huang, Y.S. (2004) *Prog. Lipid Res.*, **43**, 36–54.
- Jakobsson, A., Westerberg, R., & Jacobsson, A. (2006) *Prog. Lipid Res.*, **45**, 237–249.
- Dunphy, J.T. & Linder, M.E. (1998) *Biochim. Biophys. Acta*, **1436**, 245–261.
- Resh, M.D. (1999) *Biochim. Biophys. Acta*, **1451**, 1–16.
- Orlean, P. & Menon, A.K. (2007) *J. Lipid Res.*, **48**, 993–1011.
- Bordoni, A., Di Nunzio, M., Danesi, F., & Biagi, P.L. (2006) *Genes Nutr.*, **1**, 95–106.
- Wainwright, P.E. (2002) *Proc. Nutr. Soc.*, **61**, 61–69.
- SanGiovanni, J.P. & Chew, E.Y. (2005) *Prog. Retin. Eye Res.*, **24**, 87–138.
- 厚生労働省 (2010) 日本人の食事摂取基準 (2010 年版)。
- Torrejon, C., Jung, U.J., & Deckelbaum, R.J. (2007) *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, **77**, 319–326.
- Masukawa, Y., Narita, H., Shimizu, E., Kondo, N., Sugai, Y., Oba, T., Homma, R., Ishikawa, J., Takagi, Y., Kitahara, T., Takema, Y., & Kita, K. (2008) *J. Lipid Res.*, **49**, 1466–1476.
- Alderson, N.L., Rembiesa, B.M., Walla, M.D., Bielawska, A., Bielawski, J., & Hama, H. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 48562–48568.
- Mizutani, Y., Kihara, A., Chiba, H., Tojo, H., & Igarashi, Y. (2008) *J. Lipid Res.*, **49**, 2356–2364.
- Behne, M., Uchida, Y., Seki, T., de Montellano, P.O., Elias, P. M., & Holleran, W.M. (2000) *J. Invest. Dermatol.*, **114**, 185–192.

- 47) Furland, N.E., Oresti, G.M., Antollini, S.S., Venturino, A., Maldonado, E.N., & Avelandano, M.I. (2007) *J. Biol. Chem.*, **282**, 18151–18161.
- 48) Hiltunen, J.K., Schonauer, M.S., Autio, K.J., Mittelmeier, T.M., Kastaniotis, A.J., & Dieckmann, C.L. (2009) *J. Biol. Chem.*, **284**, 9011–9015.
- 49) Schweizer, E. & Höfmann, J. (2004) *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **68**, 501–517.
- 50) Chen, Z., Kastaniotis, A.J., Miinalainen, I.J., Rajaram, V., Wierenga, R.K., & Hiltunen, J.K. (2009) *FASEB J.*, **23**, 3682–3691.
- 51) Kompare, M. & Rizzo, W.B. (2008) *Semin. Pediatr. Neurol.*, **15**, 140–149.
- 52) Wanders, R.J. (2004) *Mol. Genet. Metab.*, **83**, 16–27.
- 53) Kemp, S. & Wanders, R.J. (2007) *Mol. Genet. Metab.*, **90**, 268–276.
- 54) Wanders, R.J., Vreken, P., Ferdinandusse, S., Jansen, G.A., Waterham, H.R., van Roermund, C.W., & Van Grunsven, E.G. (2001) *Biochem. Soc. Trans.*, **29**, 250–267.
- 55) Ferdinandusse, S., Denis, S., Van Roermund, C.W., Wanders, R.J., & Dacremont, G. (2004) *J. Lipid Res.*, **45**, 1104–1111.
- 56) Bartlett, K. & Eaton, S. (2004) *Eur. J. Biochem.*, **271**, 462–469.
- 57) Hanada, K. (2003) *Biochim. Biophys. Acta*, **1632**, 16–30.
- 58) Han, G., Gupta, S.D., Gable, K., Niranjanakumari, S., Moitra, P., Eichler, F., Brown, R.H., Jr., Harmon, J.M., & Dunn, T.M. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 8186–8191.
- 59) Kihara, A. & Igarashi, Y. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 49243–49250.
- 60) Mizutani, Y., Kihara, A., & Igarashi, Y. (2005) *Biochem. J.*, **390**, 263–271.
- 61) Mizutani, Y., Kihara, A., & Igarashi, Y. (2006) *Biochem. J.*, **398**, 531–538.
- 62) Bejaoui, K., Wu, C., Scheffler, M.D., Haan, G., Ashby, P., Wu, L., de Jong, P., & Brown, R.H., Jr. (2001) *Nat. Genet.*, **27**, 261–262.
- 63) Krebs, S., Medugorac, I., Rother, S., Strasser, K., & Forster, M. (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 6746–6751.
- 64) Ogawa, C., Kihara, A., Gokoh, M., & Igarashi, Y. (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**, 1268–1272.
- 65) Ikeda, M., Kihara, A., Kariya, Y., Lee, Y.M., & Igarashi, Y. (2005) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **329**, 474–479.
- 66) Kihara, A., Ikeda, M., Kariya, Y., Lee, E.Y., Lee, Y.M., & Igarashi, Y. (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**, 14578–14585.
- 67) Kariya, Y., Kihara, A., Ikeda, M., Kikuchi, F., Nakamura, S., Hashimoto, S., Choi, C.H., Lee, Y.M., & Igarashi, Y. (2005) *Genes Cells*, **10**, 605–615.
- 68) Kihara, A., Sano, T., Iwaki, S., & Igarashi, Y. (2003) *Genes Cells*, **8**, 525–535.
- 69) Ikeda, M., Kihara, A., & Igarashi, Y. (2004) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **325**, 338–343.
- 70) Denic, V. & Weissman, J.S. (2007) *Cell*, **130**, 663–677.
- 71) Schuldiner, M., Collins, S.R., Thompson, N.J., Denic, V., Bhamidipati, A., Punna, T., Ihmels, J., Andrews, B., Boone, C., Greenblatt, J.F., Weissman, J.S., & Krogan, N.J. (2005) *Cell*, **123**, 507–519.
- 72) Kihara, A., Sakuraba, H., Ikeda, M., Denpoh, A., & Igarashi, Y. (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**, 11199–11209.
- 73) Vasireddy, V., Uchida, Y., Salem, N., Jr., Kim, S.Y., Mandal, M.N., Reddy, G.B., Bodepudi, R., Alderson, N.L., Brown, J.C., Hama, H., Dlugosz, A., Elias, P.M., Holleran, W.M., & Ayyagari, R. (2007) *Hum. Mol. Genet.*, **16**, 471–482.
- 74) Zhang, K., Kniazeva, M., Han, M., Li, W., Yu, Z., Yang, Z., Li, Y., Metzker, M.L., Allikmets, R., Zack, D.J., Kakuk, L.E., Lagali, P.S., Wong, P.W., MacDonald, I.M., Sieving, P.A., Figueroa, D.J., Austin, C.P., Gould, R.J., Ayyagari, R., & Petrukhin, K. (2001) *Nat. Genet.*, **27**, 89–93.
- 75) Matsuzaka, T., Shimano, H., Yahagi, N., Kato, T., Atsumi, A., Yamamoto, T., Inoue, N., Ishikawa, M., Okada, S., Ishigaki, N., Iwasaki, H., Iwasaki, Y., Karasawa, T., Kumadaki, S., Matsui, T., Sekiya, M., Ohashi, K., Hasty, A.H., Nakagawa, Y., Takahashi, A., Suzuki, H., Yatoh, S., Sone, H., Toyoshima, H., Osuga, J., & Yamada, N. (2007) *Nat. Med.*, **13**, 1193–1202.
- 76) Ikeda, M., Kanao, Y., Yamanaka, M., Sakuraba, H., Mizutani, Y., Igarashi, Y., & Kihara, A. (2008) *FEBS Lett.*, **582**, 2435–2440.
- 77) Pelé, M., Tired, L., Kessler, J.L., Blot, S., & Panthier, J.J. (2005) *Hum. Mol. Genet.*, **14**, 1417–1427.
- 78) Li, D., Gonzalez, O., Bachinski, L.L., & Roberts, R. (2000) *Gene*, **256**, 237–243.
- 79) Nadolski, M.J. & Linder, M.E. (2007) *FEBS J.*, **274**, 5202–5210.
- 80) Kihara, A., Kurotsu, F., Sano, T., Iwaki, S., & Igarashi, Y. (2005) *Mol. Cell. Biol.*, **25**, 9189–9197.
- 81) Kihara, A., Anada, Y., & Igarashi, Y. (2006) *J. Biol. Chem.*, **281**, 4532–4539.
- 82) Ohno, Y., Ito, A., Ogata, R., Hiraga, Y., Igarashi, Y., & Kihara, A. (2009) *Genes Cells*, **14**, 911–923.
- 83) Ohno, Y., Kihara, A., Sano, T., & Igarashi, Y. (2006) *Biochim. Biophys. Acta*, **1761**, 474–483.
- 84) Roth, A.F., Wan, J., Bailey, A.O., Sun, B., Kuchar, J.A., Green, W.N., Phinney, B.S., Yates, J.R., 3rd, & Davis, N.G. (2006) *Cell*, **125**, 1003–1013.
- 85) 堤 良平, 深田優子, 深田正紀 (2008) 生化学, **80**, 1119–1123.
- 86) Mukai, J., Liu, H., Burt, R.A., Swor, D.E., Lai, W.S., Karayorgou, M., & Gogos, J.A. (2004) *Nat. Genet.*, **36**, 725–731.
- 87) Kang, R., Wan, J., Arstikaitis, P., Takahashi, H., Huang, K., Bailey, A.O., Thompson, J.X., Roth, A.F., Drisdel, R.C., Mastrot, R., Green, W.N., Yates, J.R., 3rd, Davis, N.G., & El-Husseini, A. (2008) *Nature*, **456**, 904–909.