

ンの閉構造が固定されており, Arg224 はより安定な折れ曲がった構造をとることで, 活性ポケットの空間には余裕が生じ, より大きな ATP が優先的に取り込まれると考えられる (図3).

#### 4. CCA 付加反応のダイナミクス

以上の動的な CCA 付加反応機構を, 我々は Vice-anchored knock-in-and-lock ダイナミクスと称した (図5). すなわち,

- 1) まず, tRNA の L 字型構造の角の部分 (コア) は CCA 付加酵素の tail ドメインによって固定される.
- 2) さらに, アクセプター・T $\Psi$ C ステムは 1 塩基分伸長し, D73 (ここでは A73) が活性部位に近づく.
- 3) 最初の CTP が入ってくると, head ドメインは knock-in ダイナミクスにより首を振り, A73 がフリップアウトして最初の RNA 重合反応が起こる.
- 4) A73, C74 はそれぞれ S2 部位, S1 部位に戻り, アクセプター・T $\Psi$ C ステムは収縮し, 元の構造を復活する.
- 5) 2 番目の CTP が入ってくると, head ドメインは再び首を振って閉構造をとり, C74 がフリップアウトして CMP が重合する.
- 6) C74 は S1 部位に戻るが, C75 は P 部位にとどまり, C74, C75 はロックされて, 酵素の閉構造も固定される.
- 7) 空いた N・T ポケットに ATP が入り, 最後の RNA 重合反応が起こり, CCA 重合反応は終結する.
- 8) CCA は D73 (A73) とスタッキング構造をとるため, head ドメインがこじ開けられて, 酵素は超開構造をとり, tRNA が解離する.

これらの動的な反応機構は, さらに鋳型非依存性ポリメラーゼの反応に関して, 新たな知見を与える. CCA 付加酵素では, tRNA プライマーが tail ドメインによって固定されて動けないため, 3 ヌクレオシドの重合反応で活性ポケットがいっぱいになると, 反応は終結する. ところが, クラス I CCA 付加酵素とよく似た構造を持つ前出の真核生物のポリ A ポリメラーゼは, tail ドメインを欠損している. このため, mRNA プライマーは固定されておらず, ポリ A ポリメラーゼ上を動いて行けるため, 数多くのアデニンが重合し, ポリ A 配列が付加されるのであろうと考えられる.

1) Sprinzl, M. & Cramer, F. (1979) *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, 22, 1-69.

- 2) Nissen, P., Hansen, J., Ban, N., Moore, P.B., & Steitz, T.A. (2000) *Science*, 289, 920-930.
- 3) Li, F., Xiong, Y., Wang, J., Cho, H.D., Tomita, K., Weiner, A.M., & Steitz, T.A. (2002) *Cell*, 111, 815-824.
- 4) Okabe, M., Tomita, K., Ishitani, R., Ishii, R., Takeuchi, N., Arisaka, F., Nureki, O., & Yokoyama, S. (2003) *EMBO J.*, 22, 5918-5927.
- 5) Xiong, Y., Li, F., Wang, J., Weiner, A.M., & Steitz, T.A. (2003) *Mol. Cell*, 12, 1165-1172.
- 6) Tomita, K., Fukai, S., Ishitani, R., Ueda, T., Takeuchi, T., Vassylyev, D.G., & Nureki, O. (2004) *Nature*, 430, 700-704.
- 7) Xiong, Y. & Steitz, T.A. (2004) *Nature*, 430, 640-645.
- 8) Schimmel, P. & Yang, X.-L. (2004) *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 11, 807-808.
- 9) Tomita, K., Ishitani, R., Fukai, S., & Nureki, O. (2006) *Nature*, 443, 956-960.

濡木 理

(東京工業大学大学院生命理工学研究科生命情報専攻)

Dynamic mechanism of CCA-adding polymerization reaction  
Osamu Nureki (Department of Biological Information,  
Graduate School of Bioscience and Biotechnology, Tokyo  
Institute of Technology, 4259 Nagatsuta-cho, Midori-ku,  
Yokohama-shi, Kanagawa 226-8501, Japan)

## 極長鎖脂肪酸代謝と疾患

### 1. はじめに

極長鎖脂肪酸 (炭素数 C22 以上) は生体成分としては微量であるが, 生理・病理的に重要な役割を担っていることが明らかにされてきている. 例えば, C24 や 26 の飽和および一価不飽和極長鎖脂肪酸は脳に比較的多く, その大部分はミエリンに存在している. ミエリン膜にはコレステロールとスフィンゴミエリンに富んだラフト構造が存在し, ラフト外膜側のスフィンゴ脂質の飽和極長鎖脂肪酸 (C22:0-C26:0) が内膜側のリン脂質と相互作用することでラフト構造が安定に維持されると考えられている<sup>1)</sup>. また極長鎖脂肪酸延長酵素 (ELOVL4) に変異をもつ患者やノックアウトマウスの解析より, C26-C36 の極長鎖脂肪酸は網膜光受容体の機能や皮膚のバリアー形成に必須であることが明らかにされた<sup>2)</sup>. 一方, 極長鎖脂肪酸の蓄積はペルオキシソーム病と呼ばれる疾患と関連している. ペルオキシソーム病のひとつである副腎白質ジストロフィー (ALD) では患者脳に極長鎖脂肪酸が異常に蓄積し, 神経

変性との関連性が指摘されている<sup>3)</sup>。極長鎖脂肪酸はパルミチン酸 (C16:0) を前駆体として、小胞体に存在する脂肪酸延長反応により合成される。極長鎖脂肪酸はコレステロールエステルやリン脂質、糖脂質の構成成分として存在し、ペルオキシソームの脂肪酸β酸化系により分解される。本総説では、極長鎖脂肪酸代謝の鍵酵素であるアシル CoA 合成酵素と極長鎖脂肪酸の合成 (脂肪酸延長反応) と分解 (β酸化系)、極長鎖脂肪酸代謝異常について概説する。

## 2. 極長鎖脂肪酸 CoA 合成酵素

極長鎖脂肪酸が、リン脂質やコレステロールエステルへの取り込みやペルオキシソームでのβ酸化を受けるためには、特異的なアシル CoA 合成酵素で活性化されなければならない。1996年、Hashimoto らが初めてラット肝臓ペルオキシソームより極長鎖脂肪酸 CoA 合成酵素 (ACSVL1) を精製した<sup>4)</sup>。興味深いことに、このアミノ酸配列は、これまで報告されている短鎖や長鎖脂肪酸に特異性をもつアシル CoA 合成酵素よりも脂肪酸輸送タンパク質 (FATP) に高い相同性を示した。その後、哺乳類では6種の ACSVL/FATP ファミリーが同定されている<sup>5)</sup>。これらがアシル CoA 合成酵素として働き、かつ脂肪酸トランスポーターとしての機能を担っているかどうかは、まだ結論は得られていない。なお極長鎖脂肪酸 CoA 合成酵素と名づけられているが、ほとんどの酵素は長鎖脂肪酸に対する活性の方が高い。

各酵素の局在と基質特異性を表1に示す。ACSVL1は、主として肝臓と腎臓に発現しており、小胞体とペルオキシ

ソームに局在する。この酵素は、ペルオキシソームでは内腔側に活性ドメインをもち、極長鎖脂肪酸や分岐脂肪酸などのβ酸化に必要と考えられる。しかし、発現量の多い小胞体での機能はまだ分かっていない。ACSVL4は筋肉、心臓、脳、脂肪組織に発現が認められ、細胞外からの脂肪酸をトリアシルグリセロールに取り込む働きをしていると考えられる。ACSVL5はC24:0に対する活性が高く、線維芽細胞では主要な極長鎖脂肪酸 CoA 合成酵素であると考えられている<sup>6)</sup>。実際、ACSVL5欠損マウス由来の線維芽細胞では、C24:0のCoA化活性は20%まで減少し、トリアシルグリセロールやリン脂質、コレステロールエステルへの取り込みも50%まで減少する。ACSVL6は胆汁酸 CoA 合成酵素として、腸肝循環により肝臓に戻ってきた胆汁酸を再抱合するために機能していると考えられる。ACSVL2は心臓、ACSVL3はステロイド産生組織 (副腎、精巣、卵巣) と脳で発現がみられるが、詳しい役割は分かっていない。一方、2000年に ACSVL/FATP ファミリーには属さない新たなアシル CoA 合成酵素 ACSBG1 が報告された<sup>7)</sup>。これはヒト ALD と類似した病態 (極長鎖脂肪酸蓄積など) を示すショウジョウバエの変異体 (*bubblegum* 遺伝子変異) から見つかった。ACSBG1はALDの標的となる脳、副腎、精巣に発現しており、病態との関連性は興味深い。

極長鎖脂肪酸 CoA 化活性をもつ酵素は、組織での発現パターン、細胞内局在性、基質特異性が異なっている。各組織において要求される極長鎖脂肪酸含有脂質の合成や分解の違いを反映していると推定される。

表1 ヒト及び齧歯類の極長鎖脂肪酸 CoA 合成酵素

酵 素	細胞内局在性	発 現 組 織	基 質
ACSVL1/FATP2	ペルオキシソーム, 小胞体	肝臓, 腎臓	C16:0, C24:0, THCA, フィタン酸, プリスタン酸
ACSVL2/FATP6	形質膜	心臓, 胎盤	C18:1, C20:4, C24:0
ACSVL3/FATP3	ミトコンドリア, 細胞内小胞	副腎, 精巣, 卵巣, 脳, 肺, 腎臓	C16:0, C18:1, C24:0
ACSVL4/FATP1	形質膜, 細胞内小胞	心臓, 筋, 脳, 脂肪組織	C16:0, C18:1, C24:0
ACSVL5/FATP4	ペルオキシソーム, 小胞体, ミトコンドリア, MAM	小腸, 脳, 腎臓, 肝臓, 皮膚, 筋, 心臓, 脂肪組織	C24:0, (C16:0)
ACSVL6/FATP5	小胞体	肝臓	コール酸, ケノデオキシコール酸, デオキシコール酸, THCA, (C24:0)
ACSBG1/bubblegum (lipidosin)	MAM	脳, 副腎, 精巣, 卵巣	C16:0, (C24:0)

現在、極長鎖脂肪酸 CoA 化活性をもつアシル CoA 合成酵素として ACSVL/FATP ファミリータンパク質と ACSBG ファミリータンパク質が報告されている。特に活性化の低い基質は括弧で示した。参考文献5を一部改変して記載。MAM; mitochondria-associated membranes, THCA; トリハイドロキシコレステラン酸。

### 3. 極長鎖脂肪酸延長酵素

細胞外から取り込まれた脂肪酸及び、細胞質の脂肪酸合成酵素で合成されたパルミチン酸 (C16:0) は、さらに炭素鎖の長い極長鎖脂肪酸に延長される。この反応は小胞体に存在する4種の酵素によって行われる (図1)。最初のステップは $\beta$ -ケトアシル合成酵素が関与する反応で、アシル CoA 分子とマロニル CoA の縮合反応により $\beta$ ケトアシル CoA が合成される (通常、この縮合反応に関わる酵素を elongase と呼び、ELOVL; elongation of very long chain fatty acids と略称される)。さらに NADPH を必要とする還元反応により $\beta$ ケトヒドロキシアシル CoA が合成される。次に脱水反応によりエノイル CoA が合成され、

さらに還元反応により炭素が二つ増加した脂肪酸が合成される。現在、最初の縮合反応に関わる elongase が脂肪酸延長反応の律速酵素であることが報告されている<sup>8)</sup>。また最近、Denic と Weissman は酵母の脂肪酸延長反応酵素を再構成したプロテオリポソーム実験系で、elongase で延長される極長鎖脂肪酸の長さが、小胞体膜に存在する elongase の膜貫通ヘリックスの細胞質側に近い触媒部位と内腔側に近いリジン残基との間の距離によって規定されていることを報告している<sup>9)</sup>。

ELOVL 遺伝子ファミリーは、小胞体膜タンパク質で5から6個の膜貫通ドメインをもつ elongase をコードし、哺乳類で7種類報告されている (ELOVL1-7)<sup>10)</sup> (表2)。ELOVL1 は中枢神経系のミエリン形成部に多く発現して

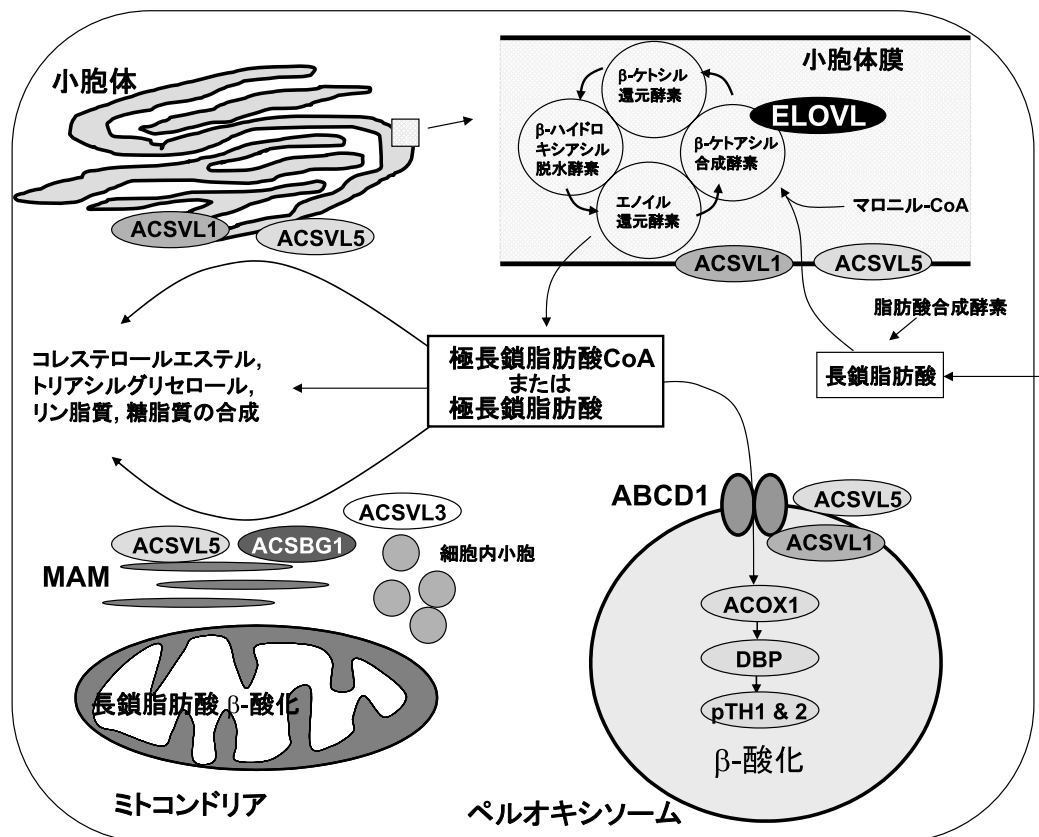


図1 細胞内の極長鎖脂肪酸代謝と関連酵素の局在性

極長鎖脂肪酸の合成は小胞体膜に存在する elongase (ELOVL1-7) を含め四つの酵素からなる脂肪酸延長反応によって行われる。合成された極長鎖脂肪酸 CoA や、小胞体や MAM に局在するアシル CoA 合成酵素 (ACSVL1, 3, 5, ACSBG1 など) により活性化された極長鎖脂肪酸 CoA は、コレステロールエステル、トリアシルグリセロール、リン脂質、糖脂質に取り込まれると考えられる。一方、極長鎖脂肪酸もしくはその CoA 体は、ABCD1 を介してペルオキシソーム内へ輸送され、 $\beta$ 酸化を受けると考えられる。この代謝には ACSVL5 もしくはペルオキシソーム内に存在する ACSVL1 などが関与していると推測されている。ACOX1; アシル CoA オキシダーゼ 1, DBP; D 型二頭酵素, pTH1 と 2; チオラーゼ 1 と 2。

表2 哺乳類の脂肪酸延長酵素

	発現分布	基質	特徴
ELOVL1	全組織, 特に肺, 腎臓, 心臓, 網膜, 脳 (特にミエリン化部位) に多い	C20:0, C22:0	C26:0の合成及びスフィンゴ脂質の形成
ELOVL2	肝臓で多く, 網膜で少ない 脳や皮膚では認められない	C20:4n-6, C20:5n-3, C22:4n-6, C22:5n-3	多価不飽和脂肪酸の合成
ELOVL3	肝臓で多く, 皮膚で少ない 脳や網膜では認められない	C16-22の飽和及び一価不飽和脂肪酸	飽和もしくは一価不飽和極長鎖脂肪酸の合成とトリアシルグリセロールの形成
ELOVL4	網膜で多く, 脳, 皮膚, 精巣で少ない, 肝臓では認められない	C26以上の飽和及び不飽和脂肪酸	シュタルガルト病3型の原因タンパク質
ELOVL5	全組織, 特に精巣, 副腎, 肝臓, 肺, 脳, 網膜に多い	C18-20の多価不飽和脂肪酸	炭素数22より大きい多価不飽和脂肪酸は基質としない
ELOVL6	全組織, 特に褐色脂肪組織, 白色脂肪組織, 肝臓, 脳で多い	C12-16の飽和脂肪酸	炭素数18より大きい飽和脂肪酸は基質としない
ELOVL7	不明	不明	不明

小胞体に存在する脂肪酸延長酵素 *elongase* は, 現在7種類報告されている。基質特異性により大きく二つに分類され, 一つは飽和もしくは一価不飽和極長鎖脂肪酸の延長反応に関わる酵素 (ELOVL1, 3, 6) で, もう一方は多価不飽和極長鎖脂肪酸の合成に関わる酵素 (ELOVL2, 4, 5) である。ELOVL7については未だ報告されていない。

おり, スフィンゴ脂質に取り込まれる C26:0 の合成に関与し, ミエリン膜構造の維持に重要と考えられる。ELOVL2, 5 は多価不飽和脂肪酸に対して高い基質特異性を示し, PPAR $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ ) のリガンドとなる多価不飽和脂肪酸の合成を介して様々な脂質代謝系と関連していると予想される。ELOVL3 は褐色脂肪組織において脂肪滴形成に必要なトリアシルグリセロール合成に関与していると考えられている。ELOVL4 は常染色体優性 Stargardt disease-3 (シュタルガルト様黄斑変性症) 患者の標的遺伝子として見つかった酵素で網膜に多く発現し, C28-C36 の多価不飽和極長鎖脂肪酸の合成に関与している。ELOVL6 は C12-C16 を基質として C18 までの飽和脂肪酸の延長反応に関与しており, 褐色脂肪組織や肝臓, 脳など脂質含量の高い組織に特に多く発現している。最近 ELOVL6 ノックアウトマウスでは, 高脂肪食でのインスリン抵抗性が野生型マウスより低いことが報告された<sup>11)</sup>。肝臓での脂肪酸組成がインスリン感受性にどのように影響しているか興味深い。なお ELOVL7 の詳細は不明である。

脂肪酸延長反応の調節機構はほとんど知られていないが, 代謝物によるフィードバックやホルモンを介した調節を受けていると推察される。脂肪組織や肝臓では, liver X receptor (LXR) アゴニスト処理により SREBP1 を介して脂肪酸合成酵素 (FAS), ELOVL1, ELOVL6 遺伝子の発現が増加する。それに対して ELOVL3 遺伝子の発現はノルエピネフリンなどの脂肪酸  $\beta$  酸化を促進する刺激により増加するが, LXR アゴニストにより発現は低下するこ

とが報告されている。また PPAR $\alpha$  のアゴニストは長期的には ELOVL1, 3, 5, 6 の発現を増加するが ELOVL2 は増加しない。このように ELOVL 遺伝子の発現に種々の転写調節が用意されていることは, 極長鎖脂肪酸合成制御が生体にとって重要であることを示している。

#### 4. 極長鎖脂肪酸 $\beta$ 酸化

ヘキサコサン酸 (C26:0) などの極長鎖脂肪酸はミトコンドリアでは分解されず, ペルオキシソームで分解を受ける<sup>12)</sup>。ペルオキシソーム内への極長鎖脂肪酸あるいはその CoA 体の取り込みにはペルオキシソーム膜に存在する ATP-binding cassette (ABC) タンパク質 ABCD1 が関与していると考えられている (図1)。極長鎖脂肪酸の CoA 化酵素としてはペルオキシソームに存在する ACSVL1 や 5 などがある候補と考えられる。これら極長鎖脂肪酸 CoA はペルオキシソーム内に存在する直鎖アシル CoA オキシダーゼ (ACOX1), D 型二頭酵素 (DBP) 及び 2 種のチオラーゼ (pTH1 と pTH2/SCPx) によって炭素鎖の短い脂肪酸まで分解される。よってこれらペルオキシソーム  $\beta$  酸化系に関与するタンパク質の欠損では組織内に極長鎖脂肪酸が蓄積する。

#### 5. 極長鎖脂肪酸代謝異常と疾患

##### (1) Stargardt disease-3

失明の原因となる網膜疾患にはいくつかの病因があるが, Stargardt disease-3 に分類される若年性黄斑変性症患者は, ELOVL4 遺伝子に変異をもつヘテロ接合体である。

現在までに3種の変異が同定されているが、いずれも *ELOVL4* を小胞体に留める C 末端の di-lysine モチーフを欠き、野生型 *ELVOL4* と凝集体を形成すると推測されている。最近 *ELOVL4* のノックアウトマウスが作製された<sup>2)</sup>。ヘテロ接合体マウスでは、網膜の形態学的な変化はみられないが、リポフスチンの蓄積と視覚機能の低下が起こっている。またこのマウスの網膜から抽出した脂質分画では飽和や一価の不飽和をもつ極長鎖脂肪酸を含むホスファチジルコリンが顕著に低下していた。さらに驚くべきことには、*ELOVL4* 変異ホモ接合体マウスは、正常に出産するが、6-12時間後に脱水状態で死亡する。ホモ接合体マウスの皮膚では、極長鎖脂肪酸を含むアシルセラミドを欠くために皮膚のバリアー能が欠損しているからだと推定されている<sup>2)</sup>。

## (2) ペルオキシソーム病

ペルオキシソームは極長鎖脂肪酸の $\beta$ 酸化、植物由来のフィタン酸などの分岐脂肪酸の $\alpha$ 酸化、コレステロールの胆汁酸への変換など脂質代謝に重要な役割を果たしている。ペルオキシソーム病は、Zellweger 病のようにペルオキシソーム形成の異常による疾患と、単一酵素欠損による疾患に分類される<sup>13,14)</sup>。前者の場合はペルオキシソームの機能自体が障害され、生後1年以内に死亡する。病態の特徴としては、極長鎖脂肪酸、胆汁酸中間体などペルオキシソームで代謝されるべき基質の異常蓄積が観察される。後者では、脂肪酸 $\beta$ 酸化系酵素である *ACOX1*, *DBP*, *pTH1*, *pTH2/SCPx* の欠損症が同定されている。これらの疾患では各酵素が分解に関与する基質が蓄積する。*ACOX1* では極長鎖脂肪酸が選択的に蓄積しているが、*DBP*, *pTH1* 欠損症では極長鎖脂肪酸とともにフィタン酸（食餌がとれない場合は減少するが）、胆汁酸中間体が蓄積している。一方、*pTH2/SCPx* 欠損症では極長鎖脂肪酸量は正常であるが、フィタン酸、胆汁酸中間体が蓄積している。これらの疾患では、筋緊張低下、けいれん、顔貌異常、肝腫大などの多様な症状がみられ多くは乳児期に死亡する。極長鎖脂肪酸蓄積がどのように病態形成に関わるかについての詳細は今後の課題である。

## (3) 副腎白質ジストロフィー (ALD)

ALD はペルオキシソーム病の中では最も患者数の多い X 染色体劣性遺伝子疾患で、ペルオキシソーム膜 ABC タンパク質 *ABCD1* の機能障害を原因とする<sup>3,15)</sup>。ALD は炎症を伴う大脳の脱ミエリン化と副腎不全を主症状とする。

この疾患は、全組織における飽和及び一価不飽和極長鎖脂肪酸の異常蓄積を特徴とする。最も重篤な小児型 ALD では、種々の神経症状が3-10歳で現れ、5-10年で死亡する。ALDにおける極長鎖脂肪酸の蓄積は、*ABCD1* の極長鎖脂肪酸輸送能欠損によるペルオキシソームでの $\beta$ 酸化の減少が主な原因と考えられてきたが、*ABCD1* に付随した極長鎖脂肪酸代謝異常も関与していることが明らかになってきた。

我々は ALD 患者由来線維芽細胞では極長鎖脂肪酸含量 ( $C_{26}:0$ ) が正常細胞の約10倍増加し、 $[1-^{14}C]$   $C_{24}:0$  の $\beta$ 酸化活性は正常の約30%まで減少していること、さらに  $[1-^{14}C]$   $C_{24}:0$  のコレステロールエステル画分への取り込みが2~3倍程度増加していることを示した<sup>16)</sup>。分解の減少とともに、コレステロールエステルへの取り込みの増加も極長鎖脂肪酸蓄積のひとつの原因になっていると考えられる。実際、ALD 患者の脳、副腎皮質、精巣においてコレステロールエステル画分での極長鎖脂肪酸の蓄積が認められている。一方、Kemp らは重水素で標識したリグノセリン酸 ( $C_{24}:0$ ) を用いて実験を行い、ALD における極長鎖脂肪酸含量の増加には脂肪酸延長反応の亢進も関与していることを示した<sup>17)</sup>。我々は *ABCD1* ノックアウトマウス由来アストロサイトで  $[1-^{14}C]$   $C_{24}:0$  からの  $C_{26}:0$  への放射活性の取り込みが野生型に比べ数倍に増加していることを確認しており、現在どの *elongase* が極長鎖脂肪酸蓄積と関連しているか検討中である。*ELOVL1* は中枢神経系のミエリン化部位に多く発現していることから、脳における極長鎖脂肪酸の蓄積に *ELOVL1* の関与が推定される。また *ACSVL1*, 3, 5 や *ACSBG1* などは小胞体や MAM (mitochondria-associated membranes) に存在していることから、脂肪酸延長反応やコレステロールエステルの合成を介して極長鎖脂肪酸蓄積に関与している可能性も考えられる。極長鎖脂肪酸蓄積機構の詳細と病態形成との関連性の解析が望まれる。

## 6. おわりに

極長鎖脂肪酸は必須な生体成分であり、その量は細胞内の合成系と分解系により制御されているようだ。特に *ELOVL* 遺伝子の発現が種々の脂質代謝関連転写因子を介して変動することは興味深い。ある種の極長鎖脂肪酸を含むリン脂質やセラミドが生体機能に重要である知見が得られてきている。一方、極長鎖脂肪酸の異常蓄積は神経変性と密接に関連すると考えられている。この極長鎖脂肪酸の蓄積にはペルオキシソームでの分解の減少だけでなく、構

成脂質への極長鎖脂肪酸の取り込みや脂肪酸延長反応の亢進も原因となっている。現在まで、極長鎖脂肪酸 CoA 合成酵素や elongase が複数報告されているが、ALD の極長鎖脂肪酸蓄積に直接関与する酵素はまだ報告されていない。今後、極長鎖脂肪酸蓄積に関わる酵素が特定されることが期待される。また、ペルオキシソーム機能低下がどのようにペルオキシソーム以外のオルガネラに存在する極長鎖脂肪酸代謝制御に関わっているのか解明していく必要がある。また最近のメタボローム解析技術の進展は目覚ましい。極長鎖脂肪酸を含む脂質の新たな機能の発見とともに異常蓄積による病態の解析が進むことを期待する。

- 1) Poulos, A. (1995) *Lipids*, **30**, 1-14.
- 2) McMahon, A., Butovich, I.A., Mata, N.L., Klein, M., Ritter, R., 3<sup>rd</sup>, Richardson, J., Birch, D.G., Edwards, A.O., & Kedzierski, W. (2007) *Mol. Vis.*, **13**, 258-272.
- 3) Kemp, S. & Wanders, R.J.A. (2006) *Mol. Genet. Metab.*, **90**, 268-276.
- 4) Uchiyama, A., Aoyama, T., Kamijo, K., Uchida, Y., Kondo, N., Orii, T., & Hashimoto, T. (1996) *J. Biol. Chem.*, **271**, 30360-30365.
- 5) Watkins, P.A. (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**, 1773-1777.
- 6) Jia, Z., Moulson, C.L., Pei, Z., Miner, J.H., & Watkins, P.A. (2007) *J. Biol. Chem.*, **282**, 20573-20583.
- 7) Steinberg, S.J., Morgenthaler, J., Heinzer, A.K., Smith, K.D., & Watkins, P.A. (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**, 35162-35169.
- 8) Leonard, A.E., Pereira, S.L., Sprecher, H., & Huang, Y.S. (2004) *Prog. Lipid. Res.*, **43**, 36-54.
- 9) Denic, V. & Weissman, J.S. (2007) *Cell*, **130**, 663-677.
- 10) Jakobsson, A., Westerberg, R., & Jacobsson, A. (2006) *Prog.*

*Lipid. Res.*, **45**, 237-249.

- 11) 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.
- 12) Poirier, Y., Antonenkov, V.D., Glumoff, T., & Hiltunen, J.K. (2006) *Biochim. Biophys. Acta*, **1763**, 1413-1426.
- 13) Steinberg, S.J., Dodt, G., Raymond, G.V., Braverman, N.E., Moser, A.B., & Moser, H.W. (2006) *Biochim. Biophys. Acta*, **1763**, 1733-1748.
- 14) Wanders, R.J.A. & Waterham, H.R. (2006) *Biochim. Biophys. Acta*, **1763**, 1707-1720.
- 15) Takahashi, N., Morita, M., Maeda, T., Harayama, Y., Shimozawa, N., Suzuki, Y., Furuya, H., Sato, R., Kashiwayama, Y., & Imanaka, T. (2007) *J. Neurochem.*, **101**, 1632-1643.
- 16) Morita, M., Takahashi, I., Kanai, M., Okafuji, F., Iwashima, M., Hayashi, T., Watanabe, S., Hamazaki, T., Shimozawa, N., Suzuki, Y., Furuya, H., Yamada, T., & Imanaka, T. (2005) *FEBS Lett.*, **579**, 409-414.
- 17) Kemp, S., Valianpour, F., Denis, S., Ofman, R., Sanders, R.J., Mooyer, P., Barth, P.G., & Wanders, R.J.A. (2005) *Mol. Genet. Metab.*, **84**, 144-151.

守田 雅志, 今中 常雄

(富山大学大学院医学薬学研究部分子細胞機能学)

Very long chain fatty acid metabolism and diseases  
Masashi Morita and Tsuneo Imanaka (Department of Biological Chemistry, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan)