糖脂質の新機能―多様な脂質のグルコース修飾機構と意義

平林　義雄，秋山　央子，中嶋　和紀

グルコースはエネルギー源として生命体にとって普遍的に重要な化合物である．特に脳は常に大量のグルコースをATP産生のために消費しているが，その一部はスフィンゴ脂質合成や脂質の親水基のヘッドグループとして利用される．脳内にはグルコシルセラミド以外にコレステロール，ホスファチジン酸がグルコースにより修飾された糖脂質，コレステリルグルコシド，ホスファチジルグルコシドが微量成分として存在している．これら三つのグルコース化脂質を並べてみると，共通して脂質ラフトあるいはミクロドメインと呼ばれる細胞表面の微小領域の構成成分であることがわかる．脂質のグルコース化は，元の脂質の物性に大きな変化を与えるだけでなく多様な生物機能の獲得にも貢献している．

1.　はじめに

脳・中枢神経系は，脂肪細胞と並んで生体内で脂質の豊富な器官の一つである．特に脳における脂質は医化学研究の重要分野の一つとして発展してきた．筆者らが専門としている生体膜脂質であるスフィンゴ(糖)脂質に関しては，今から130年も前に，ドイツ生まれのJohann Ludwig Wilhelm Thudichumの手により脳からスフィンゴミエリンやガラクトシルセラミドが単離されてきた歴史がある．当時，一風変わった性質を持ったこれらの脂質の役割がまったく想像できなかったので，エジプトのスフィンクスの謎かけにちなんでスフィンゴ脂質と名づけられたとされている．こうしてスフィンゴ脂質研究は脳研究でスタートを切ったといえる．

1960年代以降，糖脂質研究は主に二つの大きな研究課題にチャレンジしつつ発展してきた．一つは，ゴーシェ病を代表とするリソソーム病であり，もう一つは腫瘍細胞表面の糖鎖抗原に関する研究である．その結果，前者では酵素療法により一部の患者であるにせよゴーシェ病治療が可能となるまでに至っている．また，後者ではCA19-9，SLX，CA125などが腫瘍マーカーとして臨床の場で実際に使われている．

今世紀に入ると生命科学の発展は目覚ましく，超高速遺伝子解析装置の発達，超高解像度レーザー顕微鏡の開発，さらには，iPS細胞の作製技術，TALEN，CRISPR/Cas9法による遺伝子改変技術（ES細胞からの解放を可能にした）など，我々の予想を超えるスピードで生命科学の発展を支える基盤技術開発がなされている．特に，質量分析計（MS）の急速な発展は現在のメタボローム研究，代謝研究の開花に大きく貢献している．多くの分子種で構成されている複雑な複合脂質の網羅的分析が可能となり，各種疾患マーカーの探索や新しい生物機能を持った脂質や代謝経路の存在を明らかにすることが可能となってきている．さらに，20世紀に終わってしまった感のある脂質構造研究ではあるが，今もなお新しい脂質代謝産物が発見されている．その結果，新しい生理活性脂質の存在，一つの脂質とほかのグループに属する脂質とのダイナミックな相互作用や代謝関連の存在が明らかになり，今までにない広い視点に立った脂質研究，すなわち統合的リピドミクス研究の時代に至っている．こうしたMS分析技術の発展を支えに，スフィンゴ脂質あるいは糖脂質研究はエネルギー代謝が関係する肥満，糖尿病などの生活習慣病，さらに加齢性神経疾患であるアルツハイマー病やパーキンソン病などの難病の解明と新たな治療戦略の構築に向けて果敢にチャレンジする時代に突入している．この総説では，筆者らの研究グループで新しく見いだされた脳内のグルコース化された脂質やスフィンゴ脂質を含め最近の糖脂質研究の流れをまとめてみた．

2.　スフィンゴ糖脂質研究の新しい潮流―その生合成初期過程を中心に

スフィンゴ糖脂質の骨格を構成するセラミドは，ストレス応答やアポトーシスに関わる生理活性脂質として知られてきた．一過性のセラミド産生は，糖脂質からではなく主

理化学研究所脳科学総合研究センター神経膜機能研究チーム（〒351-0198　埼玉県和光市広沢2-1）

Novel functions of brain lipids modified with glucose

Yoshio Hirabayashi, Hisako Akiyama and Kazuki Nakajima（Laboratory for Molecular Membrane Neuroscience, 2-1 Hirosawa, Wako, Saitama 351-0198, Japan）

にスフィンゴミエリナーゼの作用によりスフィンゴミエリンが分解されて生じる[1]．セラミドは直鎖脂肪酸を主成分とするのできわめて疎水性の強い脂質であり，もともと細胞には有毒な分子であったのかもしれない．そこに糖を導入することで両親媒性の構造へと変化させて無毒化し，膜の中で安定した構造や一定の場所に局在させることが可能になったのであろう．また，最近注目されている細胞外に分泌される細胞外小胞顆粒であるエキソソームはスフィンゴ糖脂質を特徴的に含んでおり[2]，余分なあるいは不要となった細胞成分を除去するシステムとして貢献していると考えられる．スフィンゴ糖脂質の多様な生物機能の本質的理解には，糖鎖合成の初期過程の理解がきわめて重要であり，本稿では最初にグルコシルセラミドの合成と分解を議論する．

1） グルコシルセラミドの生合成

数百種に及ぶ多様な糖脂質合成の前駆体脂質であるグルコシルセラミド（**図 1**）は，哺乳動物ではすべての細胞に含まれている．グルコシルセラミド合成は，主にゴルジ膜に存在するグルコース転移酵素（UGCG，グルコシルセラミド合成酵素）により進行する（**図 2**）．グルコシルセラミド合成と輸送に関しては，今でも謎の部分が残されている．特に，細胞質側で合成されたグルコシルセラミドを内腔側に反転させるフリッパーゼの正体は不明である．わざわざ ATP を消費してまでもグルコシルセラミドを内腔側に運び込むシステムを進化の過程で獲得したのか，その正確な意味はわかっていない．理由はともかく糖鎖部分は細胞の外側に絶対的に向かなければならない．一方，これとは対照的にガラクトシルセラミドの合成にあずかるガラク

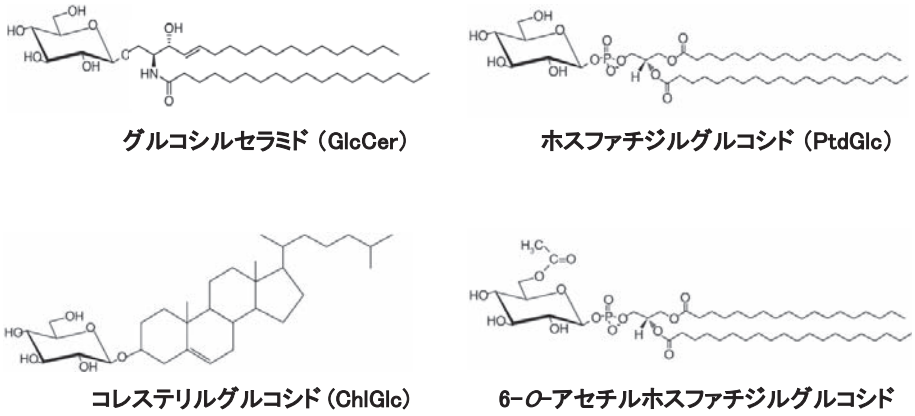

図 1　脳内の微量なグルコース化脂質
微量な脳の糖脂質に共通した特性は，①脂質マイクロドメインに局在する，②進化的に保存された生物機能を持つ，③既知の酵素により合成される，④細胞内の（栄養・代謝）状態により生合成が制御される，という点である．

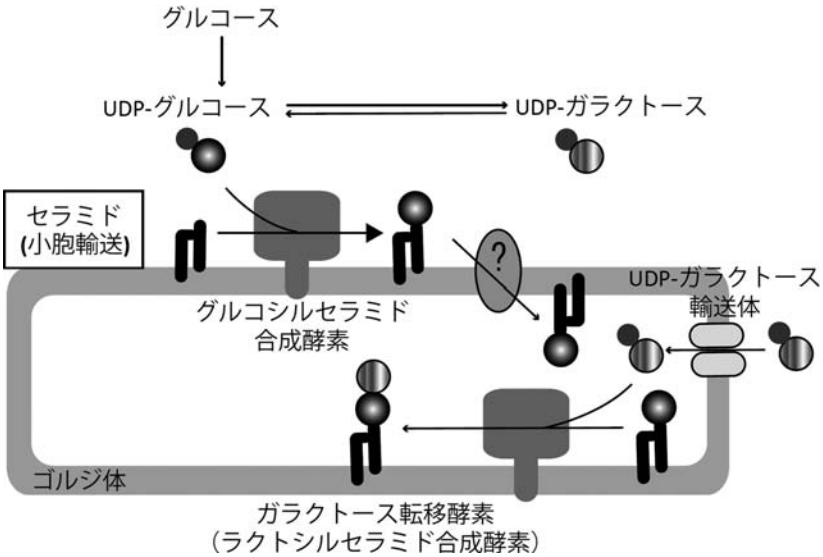

図 2　スフィンゴ糖脂質（たとえばグルコシルセラミド）の合成機構
グルコシルセラミドは小胞輸送されたセラミドと UDP-グルコースを用いてグルコース転移酵素（UGCG，グルコシルセラミド合成酵素）の働きにより合成される．その生合成反応はゴルジ体の細胞質側で行われる．その後，グルコシルセラミドはゴルジ体内腔側にフリップフロップされて，ガラクトース転移酵素などの糖転移酵素により糖脂質の糖鎖部分が作られる．

トース転移酵素（CGT，ガラクトシルセラミド合成酵素）は，小胞体の内腔側に存在している．その遺伝子配列から薬物代謝酵素であるグルクロン酸転移酵素と共通な構造をしていることが示されている[3]．ガラクトシルセラミドの糖脂質は，脳のグリア系細胞であるオリゴデンドロサイトが作るミエリン鞘の主要成分である．最近の研究では，グルコシルセラミド合成経路を利用した疾患治療が注目されている．グルコシルセラミド合成を抑制する阻害剤であるミグルスタット（*N*-butyldeoxynojirimycin）を投与することにより劣性遺伝性疾患である脂質蓄積症ゴーシェ病の糖代謝の改善に成功した例や[4]，あるいは多発性嚢胞腎疾患への治療効果が示されている[5]．

2） グルコシルセラミド合成と生物機能―エネルギー代謝

最近の活発な代謝研究により，食事，生活習慣，生活環境の変化による代謝恒常性を調整・維持する装置の破綻が，糖尿病，アルツハイマー病，がんなど多くの疾患の原因であると考えられるようになった．慢性的な脂質・糖質代謝の負荷は，脂肪組織の慢性的な炎症状態を引き起こし，それが引き金となってインスリン抵抗性を誘導し，糖尿病，アルツハイマー病を含めた種々の加齢性疾患を生じる．一般に，エネルギー代謝の制御機構は進化的に保存されており，インスリンやレプチンなどは，ショウジョウバエにおいてもそれぞれ Dilp や Upd2 として保存されている．スフィンゴ糖脂質の初期合成過程においても基本的にはショウジョウバエに保存されている．面白いことに，香山らはショウジョウバエのグルコシルセラミドが，哺乳動物の脂肪組織に相当する脂肪体に唯一のスフィンゴ糖脂質として存在していることを見いだした[6]．さらに，遺伝的に脂肪体のグルコシルセラミド合成酵素活性を上げ下げすると，それに応じて蓄積しているトリアシルグリセロール（TG）が増加したり減少したりすることが示された．この結果は，グルコシルセラミドそのものが脂肪組織での TG 蓄積を制御していることを示唆している．TG は小胞体で合成，肥大化することがわかってきているが，グルコシルセラミドがどのような作用メカニズムでこのプロセスに関わっているかは今後の課題である．

哺乳動物細胞におけるエネルギー代謝恒常性は，脳，筋肉，肝臓，脂肪組織などの組織間の複雑な代謝ネットワークによって支えられている．たとえば，脂肪細胞と筋肉細胞ではグルコシルセラミド合成酵素活性のインスリン活性に与える影響が異なっていることが示されている[7]．筋肉でのグルコシルセラミド合成は脂肪蓄積に影響しないのに対し，脂肪組織ではショウジョウバエでみられたように脂肪蓄積を負に制御している．これらの事実から，体全体におけるグルコシルセラミド合成酵素の機能の詳細な理解には組織特異的な遺伝子ノックアウトマウスによる解析が必須であることが理解できる．そして各種ノックアウトは糖脂質合成が各組織に特有な機能を有していることを教えている[8,9]．たとえば，神経特異的なノックアウトマウスでは，グルコシルセラミド合成酵素が体全体の体重とエネルギー代謝恒常性の維持に関わっていることが示されている．エネルギー代謝調節や摂食行動は，視床下部・脳幹に存在する神経細胞，たとえば弓状核ニューロンにより調節されている．それらの神経細胞はレプチン，インスリンなどの受容体を発現しているので，糖脂質がそれら受容体活性に影響を与えていることは十分考えられる[10]．

3） 糖ヌクレオチド代謝とグルコシルセラミド合成制御

脂質のグルコース化反応は，一般的にグルコースから産生される UDP-グルコースをグルコース供与体とする．細胞外から取り込まれたグルコースは，複数の代謝システムのスタート地点であるグルコース 6-リン酸（Glc6P）に変換される．UDP-グルコース（UDP-Glc）はこのグルコース 6-リン酸からグルコース 1-リン酸を経て，UTP を用いて細胞質で生合成される（**図 3**）．UDP-グルコースはエピメラーゼにより UDP-ガラクトースに変換されるほかに，酸化されて UDP-グルクロン酸が生合成される．また UDP-グルコース分解酵素によっても加水分解される．

理研の谷口らのグループは細胞内栄養環境の変化に応じて，細胞内糖ヌクレオチドプール量が全体の糖鎖修飾に大きく影響を与えるという仮説のもと，糖ヌクレオチドの一斉定量法や糖ヌクレオチド代謝に絞った代謝動態追跡法を考案し[11,12]，糖ヌクレオチドの重要性を探ってきた．たとえば，糖尿病などの高血糖状態の膵臓 β 細胞由来インスリノーマにおいて解糖系が亢進してアセチル CoA や ATP 産生が高まる[12]．UDP-*N*-アセチルグルコサミンの生合成にはアセチル CoA 量が関わっており，高血糖のときには UDP-*N*-アセチルグルコサミンの代謝の流れが速まって *O*-GlcNAc 化が亢進する[13]．一方グルコース飢餓時は，UDP-グルコースや UDP-ガラクトースの減少がみられる．膵臓がん細胞株ではグルコース飢餓状態を 24 時間継続すると UDP-グルコースや UDP-ガラクトースがほぼ枯渇する[11]．

一方，セラミドにグルコースを転移するグルコシルセラミド合成酵素は，先に記載したようにゴルジ膜・小胞体膜に局在し，細胞質側で糖転移反応が行われる．したがってグルコシルセラミドの生合成は，細胞質代謝状態に応じた細胞質 UDP-グルコースの濃度により制御されていると考えられる．実際に，筆者らはエネルギーセンサーである AMP 活性化キナーゼ（AMPK）が UDP-グルコースの分解を制御し，その結果グルコシルセラミドの存在量が制御されていることを明らかにしている（石橋ら，未発表データ）．エネルギー代謝調節と糖脂質の関係を理解するためには，糖脂質の合成，分解系の酵素だけでなく，グルコース代謝，アミノ酸（セリン）代謝などのサブ代謝グループの代謝動態を含め統合的に解析することが必要である（図 3）．

組織，特に脳の UDP-グルコースやエネルギー代謝の変化はほとんど解析がなされていない．その理由として，脳はニューロンやグリア細胞が混在している複雑な組織であ

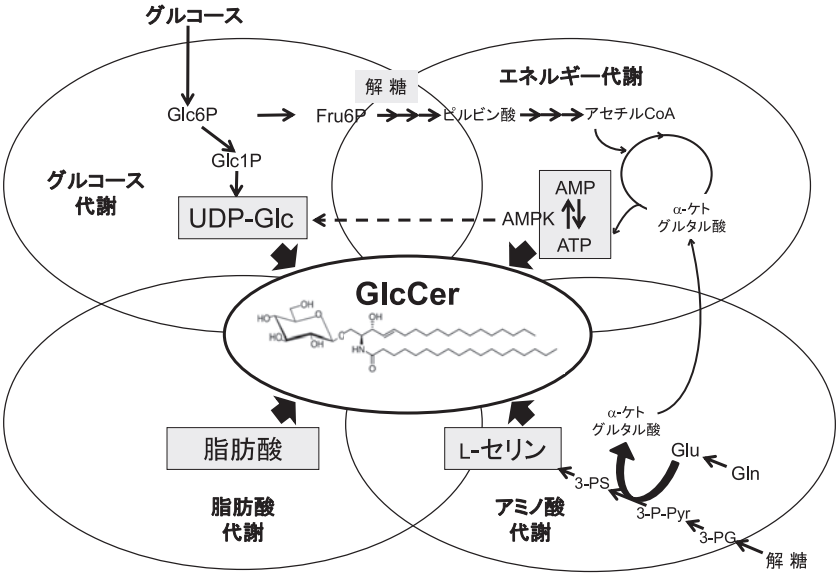

図 3　スフィンゴ糖脂質（たとえばグルコシルセラミド）の合成を制御する因子
グルコシルセラミドの生合成には UDP-グルコース，L-セリン，パルミトイル CoA が必要である．L-セリンはセラミド骨格の窒素源であり，解糖系の代謝中間産物である 3-PG（3-ホスホグリセリド），3-P-Pyr（3-ホスホヒドロキシピルビン酸）から合成される．3-PS の生合成反応にはグルタミンが用いられて，その反応により生じる α-ケトグルタル酸は TCA サイクルの構成因子となる．TCA サイクルにより産生された ATP，AMP の量比によっては AMP 活性化キナーゼ（AMPK）が活性化されてグルコシルセラミドの生合成量が制御される（石橋ら，未発表）．

ること以外にも，マウスの脳を調製する際に生じる死後分解が影響してグルコース代謝物の定量が困難であることによる．最近，脳内酵素瞬時不活性化装置を用いたマウスの処置法を利用した解析法が提案され，脳内における代謝変化がより実体に近い形で明らかにされつつある[14]．マウス処置法から試料の精製法に至るまでをあらためて見直すことにより，従来のオミクス解析で見過ごされてきた脳内に含まれるグルコースに関係した極微量代謝産物や極微量脂質の代謝変動解析が可能になると期待している．

4）　グルコシルセラミドの多様な分解経路

不思議なことに，グルコシルセラミドは，その合成酵素が 1 種類であるのに対し，分解酵素は 4 種類存在する．細胞内におけるグルコシルセラミドの局在は多様であり，細胞内のグルコシルセラミド量の恒常性を維持するために，その局在に合わせて分解酵素が複数存在すると考えられている．しかし，グルコシルセラミドに対する特異抗体が利用できないので，実際の細胞内分布，局在に関しては想像の域を出ていない．

グルコシルセラミド分解酵素は，グルコシルセラミドのセラミドとグルコース間の β-グリコシド結合を切断する．現在までに以下の 4 種類のグルコシルセラミド分解酵素が同定されている（**表 1**）．一つ目は，リソソームに局在する酸性グルコシダーゼ GBA1 で，グルコシルセラミド分解は主に GBA1 によって行われる[15,16]．GBA1 の遺伝的欠損によって引き起こされるゴーシェ病は，GBA1 の機能不全によって基質であるグルコシルセラミドが主にマクロファージに蓄積し，肝臓・脾臓の肥大，貧血，骨脆弱，神経障害などが引き起こされる[17]．ゴーシェ病は，日本人ではまれな疾患（4 万～6 万人に 1 人）であるが，アシュケナージ系のユダヤ人に最も多い（1,000 人に 1 人）．ゴーシェ病におけるグルコシルセラミドの蓄積と神経細胞毒性との関連は重要な基礎研究課題である．細胞内に脂質が貯まっただけで細胞がなぜ死ぬのか，なぜ神経機能障害を示す症例（2 型，3 型）と示さない症例（1 型）が存在するのか，その分子機構は完全にはわかっていない．血漿中でグルコシルセラミドの脱アシル化体（リゾ体）であるグルコシルスフィンゴシンが増加することが知られており[18]，これが細胞毒性の本体であるとの考えがある．グルコシルスフィンゴシンの産生経路は明らかになっていないが，セラミダーゼによって産生される可能性が示唆されている．また最近，Futerman らのグループは，Ripk3 と呼ばれるリン酸化酵素が神経細胞障害に関与しており，これを分子標的とすることによりゴーシェ病の病態の改善が望まれるという結果を，モデルマウスを用いた実験により証明している[19]．

二つ目は，小胞体やゴルジの細胞質側の膜に局在するグルコシダーゼ GBA2 である[20]．GBA2 ノックアウトマウスは，精巣，脳，肝臓へのグルコシルセラミド蓄積を示し，雄性生殖能力障害および肝臓再生の遅延を引き起こす[21,22]．最近，常染色体劣性小脳失調（autosomal-recessive cerebellar ataxia：ARCA）の患者から GBA2 遺伝子変異の存在が見いだされている[23]．また，細胞レベルで GBA2 活性を誘導すると，小胞体で生じたセラミドによりメラノーマ細胞が

表 1　現在までに同定された 4 種類のグルコシルセラミド分解酵素

	GBA1	GBA2	GBA3	LPH
至適 pH	5.0〜6.0	5.5〜6.5	6.0〜7.0	5.0〜6.0
局在	リソソーム・細胞膜	小胞体・ゴルジ体の細胞質側表面	細胞質	小腸の細胞膜
阻害剤	AMP-DNJ CBE *N*B-DNJ	AMP-DNJ CBE *N*B-DNJ *N*B-DGJ	CBE 非感受性	CBE DNJ Gal-DNJ
糖脂質 基質特異性	GlcCer	GlcCer	GlcCer, GalCer, GlcSph, GalSph	GlcCer, GalCer, GlcSph, GalSph, LacCer
関連疾患	ゴーシェ病 パーキンソン病	痙性失調症	不明	乳糖不耐症

AMP-DNJ：*N*-（5-adamantane-1-yl-methoxypentyl）deoxynojirimycin
CBE：conduritol B epoxide
DNJ：deoxynojirimycin
Gal-DNJ：galactodeoxynojirimycin
*N*B-DNJ：*N*-butyldeoxynojirimycin
*N*B-DGJ：*N*-butyldeoxygalactonojirimycin
GlcCer：グルコシルセラミド
GalCer：ガラクトシルセラミド
GlcSph：グルコシルスフィンゴシン
GalSph：ガラクトシルスフィンゴシン
LacCer：ラクトシルセラミド

アポトーシスを起こすことが報告されている[24]．これらの結果は，小胞体膜の細胞質側に一定量のグルコシルセラミドが存在していて，そこでのグルコシルセラミドの量がGBA2 により厳密に制御されていることを暗示している．

三つ目は，細胞質に局在するグルコシダーゼ GBA3 であり，現段階では機能が明らかになっていない[25,26]．四つ目は，小腸の形質膜に局在するラクターゼフロリジンヒドラーゼ（LPH）である．LPH は，小腸の消化酵素であり，食物由来のグルコシルセラミドの消化に関与する[27]．

3.　コレステリルグルコシドとその生合成：UDP-グルコース非依存的な糖化反応

最近，秋山らはグルコシルセラミドのグルコース残基がコレステロールのグルコース化反応に直接利用されることを発見し[28]，その反応が，意外にもグルコシルセラミド分解酵素である酸性グルコシダーゼ GBA1 によって触媒されることを明らかにした[29]（**図 4**）．β-グルコース化コレステロール（glucosylcholesterol）あるいはコレステリルグルコシド（図 1）は，動物細胞が熱ストレスを受けると速やかに合成される脂質成分として室伏らにより発見された[30]．これまでに，コレステリルグルコシドはストレス防御機構の中心として働く熱ショックタンパク質（HSP70）の合成誘導，および熱ショック転写因子（HSF1）の活性化を引き起こす分子であると提唱されてきた．しかし，その詳細な分子機構は現在も不明である．ステリルグルコシドは，植物，菌類から哺乳動物に至るまで広く分布している．ちなみに，ヘリコバクターピロリ菌が産生するそれは，β-グルコシドではなく α-グルコシド結合していて，$CD4^-CD8^-$ 共陰性の NKT 細胞亜種を刺激することが報告されている[31]．

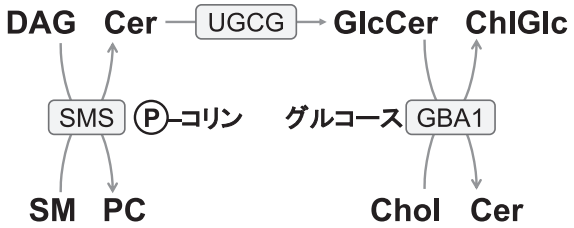

図 4　グルコースを介したコレステロールとスフィンゴ脂質の代謝的関連
通常，糖脂質は UDP-グルコースをグルコース供与体として生合成されるが，コレステリルグルコシドはグルコシルセラミドが供与体となる．またコレステリルグルコシド合成は，物質が分解される場であるリソソーム局在性の GBA1 によって触媒されるユニークな反応である．GBA1 が関与する疾患とコレステリルグルコシドとの関連が興味深い（本文参照）．
DAG：ジアシルグリセロール，Cer：セラミド，SM：スフィンゴミエリン，PC：ホスファチジルコリン，SMS：スフィンゴミエリン合成酵素，ChlGlc：コレステリルグルコシド．

植物と菌類では，UDP-グルコースをグルコース供与体とする糖転移酵素によりステリルグルコシドが合成されることが知られていたので[30]，動物においてもそれらと似たようなメカニズムを予想したため，グルコシルセラミドのグルコースが供与体となってコレステリルグルコシドが合成されるという発想には至らなかった．この発見には，グルコシルセラミド合成酵素遺伝子が欠損しているため糖脂質が存在しないメラノーマ細胞株（GM-95）が役に立った．すなわち，内在性のあるいは外から添加したグルコシルセラミドの存在がコレステリルグルコシド合成に必須であることが示された．GBA1 は，グルコシルセラミドの加水分解酵素として働くことが知られているが，トランスグルコシレーション，すなわち糖転移の反応も触媒することがすでに知られていた[32,33]．GBA1 によるコレステリルグルコシド合成は，同様のトランスグルコシレーション反応によるものであると考えられた．一般にグルコシダーゼがグル

コース転移を担うという反応は，水の豊富な細胞内では実際にきわめて起こりにくい反応であると考えられ，実際にこれまでに *in vivo* で証明された例はない．*in vitro* での検証では，グルコシダーゼによるトランスグルコシレーションは，疎水的な環境かつグルコース残基のアクセプターが多量に存在する場合に起こることが明らかになっている[34]．コレステリルグルコシド合成活性は脂質ラフトと呼ばれる脂質マイクロドメイン画分に検出されており[35]，*in vivo* ではグルコシルセラミドとコレステロールに富んだ脂質微小領域（脂質ラフト）という特殊な膜環境下でコレステリルグルコシド合成が起こるのではないかと予想している．実際，我々はマウス脳においてコレステリルグルコシドに相当する糖脂質が発現していることを確認している（秋山，中嶋ら，未発表）．現在このような UDP-グルコース非依存的な糖修飾の生理的意義はまったく不明であるが，以下に記すように疾患との関係で今後の重要な研究課題であると考えている．

最近，日本を含めた大規模な国際共同研究により，人種に関係することなく GBA1 の遺伝子変異が孤発性パーキンソン病の重要な危険因子であることが明らかとなり大きな反響を呼んでいる[36]．パーキンソン病の原因として，前シナプスからの神経伝達物質の放出に中心的な役割を担う SNARE タンパク質複合体の集合を誘導する α-シヌクレイン[37]が分解されなくなって細胞内に蓄積し，凝集・繊維化することで特定の神経細胞死を促すことが知られている．このプロセスに GBA1 がどのように関与するのか現在活発な研究が展開されている．Mazzulli らは，*GBA1* 欠損神経細胞では GBA1 の基質であるグルコシルセラミドが蓄積し，リソソームにおけるタンパク質分解能の低下，そして α-シヌクレインの繊維形成が引き起こされることを報告した[38]．Sardi らは，海馬にグルコシルスフィンゴシンが蓄積する *GBA1* 変異マウスではグルコシルセラミドの蓄積はみられないが，α-シヌクレインやユビキチン，アルツハイマー病の原因タンパク質であるタウが海馬に蓄積し，記憶障害を来すことを示した[39, 40]．Osellame らは，*GBA1* ノックアウトマウス（2 型ゴーシェ病モデルマウス）ではグルコシルセラミドの蓄積に伴ってオートファジーおよびタンパク質品質管理の機能が低下し，α-シヌクレインや機能不全のミトコンドリアが細胞内に蓄積することを報告した[41]．特に注目すべき事柄として，ゴーシェ病患者およびパーキンソン病患者由来の iPS 細胞を神経細胞[38, 42]やマクロファージ[43]に分化させて行う疾患発症機構の解析や薬剤開発研究があげられる．Aflaki らは，GBA1 の機能低下によって，オートファジー不全やリソソームの機能低下，α-シヌクレインの蓄積，カルシウム恒常性の破綻が引き起こされることを示した[43]．このように多くの報告から，GBA1 によって本来分解されるべきグルコシルセラミドがリソソーム内に蓄積することがパーキンソン病発症の原因となるという仮説が提唱されている．しかし，グルコシルセラミドの蓄積が疾患発症に直接関与するという明確な証拠は得られておらず，一定の結論に至っていない．GBA1 の持つ酵素活性以外の機能も十分考えられるからである．いまだ不明な点の多い GBA1 を介したパーキンソン病発症の制御メカニズムへのグルコシルセラミドだけでなくコレステリルグルコシドという新たな糖化脂質の関与に注目していきたい．

4. 糖グリセロリン脂質：新規生理活性脂質の存在

長塚らは，2000 年，臍帯血中にグルコースとリン酸を含みアルカリに不安定な脂質の存在を指摘した[44]．その後グルコースを含むリン脂質を HL60 細胞に見いだし，その構造をホスファチジルグルコシドとして報告した[45]．この糖リン脂質は，脂質ラフトに局在し細胞分化に関係していた．しかし，きわめて微量な成分であること，スフィンゴ脂質と異なりアルカリ加水分解により壊れてしまうことなどの理由が重なり，その完全精製はきわめて困難であった．2006 年にラット胎仔脳を出発材料とすることにより，この新しいグルコース化糖脂質を単離・精製し，その構造をホスファチジルグルコシドであると決定することができた（図 1）[46]．この糖脂質は，*sn*-1 位に C18：0，*sn*-2 位に C20：0 の飽和脂肪酸のみで構成されており，通常の生体膜脂質分子にはみられないきわめてまれな糖脂質であった．また，飽和脂肪酸のみで構成されているため，この糖脂質の融点温度は 76℃ と非常に高い値を示し，物理学的性質はスフィンゴ糖脂質と似ていた[47]．しかし，スフィンゴ糖脂質のマイクロドメインとホスファチジルグルコシドのそれは，互いに混じり合うことのない性質があり，生体膜上において独立して存在していた．この新しい糖脂質以外にも，グルコースの 6 位がアセチル基で修飾されたホスファチジルグルコシド（図 1）を同時に決定することができた．グルコースからさらに糖鎖が延長した糖脂質が存在するとの確証はない．また，イノシトールリン脂質のようにヒドロキシ基がリン酸化修飾されたものも見つかっていない．

ホスファチジルグルコシドは存在量が少なく，かつ質量数がホスファチジルイノシトールと完全に一致するので，MS で分析する際は細心の注意が求められる．ホスファチジルグルコシドを特異的に認識する単クローン抗体 DIM 21 を使って細胞・組織での発現を鋭敏に捉えることが可能である[48]．DIM21 抗体を用いて脳におけるホスファチジルグルコシドの分布を調べてみると，発達期の GFAP（グリア線維性酸性タンパク質）陽性のラジアルグリア，アストログリア系の細胞に強く発現していた[49]．成体脳では第三脳室の SVZ（側脳室下帯）領域において，BrdU（臭化デオキシウリジン），GFAP 両者が陽性の神経幹細胞に発現している．また，岩渕らは，DIM21 抗体でヒト好中球を刺激すると FAS（CD95）に依存したアポトーシスを誘導することを示している[50]．この糖脂質の構成する脂質ラフトは，ラクトシルセラミドを中心とする脂質ラフトと異

なる領域を形成していることから，ホスファチジルグルコシドラフトに局在する膜タンパク質やシグナル分子を同定することが重要であろう．

ホスファチジン酸のグルコース修飾に関わる合成酵素遺伝子の同定も，この糖脂質の本質を理解する上で必須の課題である．我々は，ホスファチジルグルコシド合成酵素活性が，UDP-グルコース依存的であるがグルコシルセラミド合成酵素とはその細胞内局在が異なり，小胞体膜の内腔側に存在することを確認している（長塚ら，未発表）．グルコシルセラミド合成とは別の特異性を持ったβ-グルコース転移酵素の存在が示唆されている．

ホスファチジルグルコシドはスフィンゴ糖脂質と異なり，ホスホリパーゼ A2 酵素により *sn*-2 位の脂肪酸部分が直接加水分解されて，水に可溶なリゾ体に代謝される．このことから，同じ脂質ラフトに局在するといっても，ホスファチジルグルコシドの脂質ラフトは，スフィンゴ糖脂質と比べてより動的に変化していることが予想される．ホスファチジルグルコシドのリゾ体は，今まで報告例のないユニークな生理活性分子である．たとえば，リゾ体は後根神経節の感覚細胞軸索の成長円錐に対して強力な崩壊活性や反発性ガイダンス因子活性を有していた．リゾ体の産生機構（ホスホリパーゼ A2），特異的 G タンパク質共役受容体（GPCR）型受容体の同定とその下流シグナルの解明など，本糖脂質には興味のつきない課題が山積している．近年，生体膜リン脂質のリゾ体は，生理活性分子である事例が多く報告されてきている．リゾ体に応答する GPCR 型受容体の同定も急ピッチで進められ脱オーファン化されている．特に井上らによる新たな網羅的なリガンド活性測定法は，G タンパク質 α12/13 に依存したシグナルを鋭敏に捉えることが可能であり，有力な方法である[51]．この生理活性脂質の機能の本質を理解するためには対応する受容体の同定が急務であり，この新しい手法は大きく貢献すると期待している．

我々は，スフィンゴ糖脂質の例に漏れず，ホスファチジルグルコシドとその代謝産物はグルコースという普遍的重要性を持つ分子を含んでいるがゆえ，進化的に保存された基本的な生物機能に関与していると考えている．

5. おわりに

グルコースは，あらゆる生命体にとって生きるために必須の化合物である．一般にグルコースは栄養源として利用されるが，脂質の親水基のヘッドグループとしても利用されている．脂質にグルコースが付加するという簡単な生化学反応ではあるが，元の脂質の物性に大きな変化を与えるとともに，多様な生理機能の獲得に貢献している．

不思議なことに，本稿で議論してきたグルコース化脂質は共通して脂質ラフトの構成成分である．このことは，これら糖脂質が進化的に保存されていて，基本的で重要な生物機能に関わっていると想像させる．グルコシルセラミドやスフィンゴ脂質が体全体のエネルギー代謝の恒常性維持機構に関与しているという最近の結果は，以上のことを示唆しているのかもしれない．一方，進化という長い時間をかけて築き上げてきた生体システムであるがゆえにその作用メカニズムはきわめて複雑であり，多くの事柄が複雑に絡み合っていると容易に想像できる．また，糖脂質自体には基本的にタンパク質のような触媒活性はないので，糖脂質の構造情報を伝えるタンパク質の存在を明らかにすることがきわめて重要である．その意味でホスファチジルグルコシドのリゾ体に応答する GPCR 型受容体の存在は，この糖脂質が神経軸索の反発因子だけでなくエネルギー代謝を含め多様な生物機能を有している可能性を示していると考えている（未発表）．

糖脂質研究の一方で，我々は，エネルギー代謝恒常性に関与する 7 回膜貫通型の糖タンパク質の存在（ハエでは BOSS として神経系の細胞や脂肪体に発現）に注目している[52,53]．この生物間で保存されている糖タンパク質は，哺乳動物では GPRC5B として脳や脂肪組織など広範な組織に存在し，エネルギー代謝制御機構に関係している．GPRC5B は脂質ラフトで非受容体型チロシンリン酸化酵素 Fyn と会合して，その酵素活性を制御している[53]．GPRC5B はクラス C GPCR に属するオーファン受容体として分類され，今までその機能は謎に包まれていた．この分子の生理機能と作用機構を理解する上で糖脂質の作り出す脂質ラフトが重要であると想像している．脳を含む臓器間ネットワークに支えられた複雑なエネルギー（糖と脂質）代謝の恒常性維持機構を理解するために，今回述べた脂質ラフトの新しい役者達に今後とも注目していきたい．

謝辞

本研究の一部は，お茶の水女子大学アカデミック・プロダクションの室伏きみ子教授との共同研究により行われたものであり，この場を借りて御礼申し上げたい．

文　　献

1）Hannun, Y.A. & Obeid, L.M.（2008）*Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **9**, 139–150.
2）Yuyama, K., Sun, H., Mitsutake, S., & Igarashi, Y.（2012）*J. Biol. Chem.*, **287**, 10977–10989.
3）Ichikawa, S. & Hirabayashi, Y.（1998）*Trends Cell Biol.*, **8**, 198–202.
4）Aerts, J.M., Ottenhoff, R., Powlson, A.S., Grefhorst, A., van Eijk, M., Dubbelhuis, P.F., Aten, J., Kuipers, F., Serlie, M.J., Wennekes, T., Sethi, J.K., O'Rahilly, S., & Overkleeft, H.S.（2007）*Diabetes*, **56**, 1341–1349.
5）Natoli, T.A., Smith, L.A., Rogers, K.A., Wang, B., Komarnitsky, S., Budman, Y., Belenky, A., Bukanov, N.O., Dackowski, W.R., Husson, H., Russo, R.J., Shayman, J.A., Ledbetter, S.R., Leonard, J.P., & Ibraghimov-Beskrovnaya, O.（2010）*Nat. Med.*, **16**, 788–792.
6）Kohyama-Koganeya, A., Nabetani, T., Miura, M., & Hirabayashi, Y.（2011）*J. Lipid Res.*, **52**, 1392–1399.
7）Chavez, J.A., Siddique, M.M., Wang, S.T., Ching, J., Shayman, J.A., & Summers, S.A.（2014）*J. Biol. Chem.*, **289**, 723–734.

8) Jennemann, R. & Gröne, H.J. (2013) *Prog. Lipid Res.*, **52**, 231–248.
9) Hirabayashi, Y. (2012) *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.*, **88**, 129–143.
10) Nordström, V., Willershäuser, M., Herzer, S., Rozman, J., von Bohlen Und Halbach, O., Meldner, S., Rothermel, U., Kaden, S., Roth, F.C., Waldeck, C., Gretz, N., de Angelis, M.H., Draguhn, A., Klingenspor, M., Gröne, H.J., & Jennemann, R. (2013) *PLoS Biol.*, **11**, e1001506.
11) Nakajima, K., Kitazume, S., Angata, T., Fujinawa, R., Ohtsubo, K., Miyoshi, E., & Taniguchi, N. (2010) *Glycobiology*, **7**, 851–857.
12) Nakajima, K., Ito, E., Ohtsubo, K., Shirato, K., Takamiya, R., Kitazume, S., Angata, T., & Taniguchi, N. (2013) *Mol. Cell. Proteomics*, **9**, 2468–2480.
13) Ma, J. & Hart, G.W. (2013) *Expert Rev. Proteomics*, **4**, 365–380.
14) Sugiura, Y., Honda, K., Kajimura, M., & Suematsu, M. (2014) *Proteomics*, **7–8**, 829–838.
15) Barranger, J.A. & Ginns, E.I. (1989) The Metabolic Basis of Inherited Disease (Scriver, C., Beaudet, A.L., Sly, W.S., Valle, D. eds), vol. 2, pp. 1677–1698, McGraw-Hill Inc., New York.
16) Beutler, E. & Grabowski, G.A. (2001) The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease III (Scriver, C., Sly, W. S., Childs, B., Beaudet, A.L., Valle, D., Kinzer, K.W., Vogelstein, B. eds), pp. 3635–3668, McGraw-Hill Inc., New York.
17) Futerman, A.H. & Meer, G. (2004) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **5**, 554–565.
18) Dekker, N., van Dussen, L., Hollak, C.E., Overkleeft, H., Scheij, S., Ghauharali, K., van Breemen, M.J., Ferraz, M.J., Groener, J.E., Maas, M., Wijburg, F.A., Speijer, D., Tylki-Szymanska, A., Mistry, P.K., Boot, R.G., & Aerts, J.M. (2011) *Blood*, **118**, 118–127.
19) Vitner, E.B., Salomon, R., Farfel-Becker, T., Meshcheriakova, A., Ali, M., Klein, A.D., Platt, F.M., Cox, T.M., & Futerman, A.H. (2014) *Nat. Med.*, **20**, 204–208.
20) Körschen, H.G., Yildiz, Y., Raju, D.N., Schonauer, S., Bönigk, W., Jansen, V., Kremmer, E., Kaupp, U.B., & Wachten, D. (2013) *J. Biol. Chem.*, **288**, 3381–3393.
21) Yildiz, Y., Matern, H., Thompson, B., Allegood, J.C., Warren, R.L., Ramirez, D.M., Hammer, R.E., Hamra, F.K., Matern, S., & Russell, D.W. (2006) *J. Clin. Invest.*, **116**, 2985–2994.
22) Gonzalez-Carmona, M.A., Sandhoff, R., Tacke, F., Vogt, A., Weber, S., Canbay, A.E., Rogler, G., Sauerbruch, T., Lammert, F., & Yildiz, Y. (2012) *Liver Int.*, **32**, 1354–1362.
23) Hammer, M.B., Eleuch-Fayache, G., Schottlaender, L.V., Nehdi, H., Gibbs, J.R., Arepalli, S.K., Chong, S.B., Hernandez, D. G., Sailer, A., Liu, G., Mistry, P.K., Cai, H., Shrader, G., Sassi, C., Bouhlal, Y., Houlden, H., Hentati, F., Amouri, R., & Singleton, A.B. (2013) *Am. J. Hum. Genet.*, **92**, 245–251.
24) Sorli, S.C., Colié, S., Albinet, V., Dubrac, A., Touriol, C., Guilbaud, N., Bedia, C., Fabriàs, G., Casas, J., Ségui, B., Levade, T., & Andrieu-Abadie, N. (2013) *FASEB J.*, **27**, 489–498.
25) Yahata, K., Mori, K., Arai, H., Koide, S., Ogawa, Y., Mukoyama, M., Sugawara, A., Ozaki, S., Tanaka, I., Nabeshima, Y., & Nakao, K. (2000) *J. Mol. Med.*, **78**, 389–394.
26) Hayashi, Y., Okino, N., Kakuta, Y., Shikanai, T., Tani, M., Narimatsu, H., & Ito, M. (2007) *J. Biol. Chem.*, **282**, 30889–30900.
27) Kobayashi, T. & Suzuki, K. (1981) *J. Biol. Chem.*, **256**, 7768–7773.
28) Akiyama, H., Sasaki, N., Hanazawa, S., Gotoh, M., Kobayashi, S., Hirabayashi, Y., & Murakami-Murofushi, K. (2011) *Biochim. Biophys. Acta*, **1811**, 314–322.
29) Akiyama, H., Kobayashi, S., Hirabayashi, Y., & Murakami-Murofushi, K. (2013) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **441**, 838–843.
30) Grille, S., Zaslawski, A., Thiele, S., Plat, J., & Warnecke, D. (2010) *Prog. Lipid Res.*, **49**, 262–288.
31) Shimamura, M. & Hidaka, H. (2012) *Curr. Med. Chem.*, **19**, 4869–4874.
32) Mumford, R.A., Raghavan, S.S., & Kanfer, J.N. (1976) *J. Neurochem.*, **27**, 943–948.
33) Vanderjagt, D.J., Fry, D.E., & Glew, R.H. (1994) *Biochem. J.*, **300**, 309–315.
34) Hommalai, G., Chaiyen, P., & Svasti, J. (2005) *Arch. Biochem. Biophys.*, **442**, 11–20.
35) Akiyama, H., Hamada, T., Nagatsuka, Y., Kobayashi, S., Hirabayashi, Y., & Murakami-Murofushi, K. (2011) *Cytologia*, **76**, 19–25.
36) Sidransky, E., Nalls, M.A., Aasly, J.O., Aharon-Peretz, J., Annesi, G., Barbosa, E.R., Bar-Shira, A., Berg, D., Bras, J., Brice, A., Chen, C.M., Clark, L.N., Condroyer, C., De Marco, E.V., Dürr, A., Eblan, M.J., Fahn, S., Farrer, M.J., Fung, H.C., Gan-Or, Z., Gasser, T., Gershoni-Baruch, R., Giladi, N., Griffith, A., Gurevich, T., Januario, C., Kropp, P., Lang, A.E., Lee-Chen, G.J., Lesage, S., Marder, K., Mata, I.F., Mirelman, A., Mitsui, J., Mizuta, I., Nicoletti, G., Oliveira, C., Ottman, R., Orr-Urtreger, A., Pereira, L.V., Quattrone, A., Rogaeva, E., Rolfs, A., Rosenbaum, H., Rozenberg, R., Samii, A., Samaddar, T., Schulte, C., Sharma, M., Singleton, A., Spitz,.M., Tan, E.K., Tayebi, N., Toda, T., Troiano, A.R., Tsuji, S., Wittstock, M., Wolfsberg, T.G., Wu, Y.R., Zabetian, C.P., Zhao, Y., & Ziegler, S.G. (2009) *N. Engl. J. Med.*, **361**, 1651–1661.
37) Burré, J., Sharma, M., Tsetsenis, T., Buchman, V., Etherton, M.R., & Südhof, T.C. (2010) *Science*, **329**, 1663–1667.
38) Mazzulli, J.R., Xu, Y.H., Sun, Y., Knight, A.L., McLean, P.J., Caldwell, G.A., Sidransky, E., Grabowski, G.A., & Krainc, D. (2011) *Cell*, **146**, 37–52.
39) Sardi, S.P., Clarke, J., Kinnecom, C., Tamsett, T.J., Li, L., Stanek, L.M., Passini, M.A., Grabowski, G.A., Schlossmacher, M.G., Sidman, R.L., Cheng, S.H., & Shihabuddin, L.S. (2011) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 12101–12106.
40) Sardi, S.P., Clarke, J., Viel, C., Chan, M., Tamsett, T.J., Treleaven, C.M., Bu, J., Sweet, L., Passini, M.A., Dodge, J.C., Yu, W.H., Sidman, R.L., Cheng, S.H., & Shihabuddin, L.S. (2011) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 3537–3542.
41) Osellame, L.D., Rahim, A.A., Hargreaves, I.P., Gegg, M.E., Richard-Londt, A., Brandner, S., Waddington, S.N., Schapira, A.H., & Duchen, M.R. (2013) *Cell Metab.*, **17**, 941–953.
42) Schöndorf, D.C., Aureli, M., McAllister, F.E., Hindley, C.J., Mayer, F., Schmid, B., Sardi, S.P., Valsecchi, M., Hoffmann, S., Schwarz, L.K., Hedrich, U., Berg, D., Shihabuddin, L.S., Hu, J., Pruszak, J., Gygi, S.P., Sonnino, S., Gasser, T., & Deleidi, M. (2014) *Nat. Commun.*, **5**, 4028.
43) Aflaki, E., Stubblefield, B.K., Maniwang, E., Lopez, G., Moaven, N, Goldin, E., Marugan, J., Patnaik, S., Dutra, A., Southall, N., Zheng, W., Tayebi, N., & Sidransky, E. (2014) *Sci. Transl. Med.*, **6**, 240ra73.
44) Nagatsuka, Y., Kasama, T., Ohashi, Y., Uzawa, J., Ono, Y., Shimizu, K., & Hirabayashi, Y. (2001) *FEBS Lett.*, **497**, 141–147.
45) Nagatsuka, Y., Hara-Yokoyama, M., Kasama, T., Takekoshi, M., Maeda, F., Ihara, S., Fujiwara, S., Ohshima, E., Ishii, K., Kobayashi, T., Shimizu, K., & Hirabayashi, Y. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **24**, 7454–7459.
46) Nagatsuka, Y., Horibata, Y., Yamazaki, Y., Kinoshita, M., Shinoda, Y., Hashikawa, T., Koshino, H., Nakamura, T., & Hirabayashi, Y. (2006) *Biochemistry*, **45**, 8742–8750.
47) Murate, M., Hayakawa, T., Ishii, K., Inadome, H., Greimel, P., Watanabe, M., Nagatsuka, Y., Ito, K., Ito, Y., Takahashi, H.,

Hirabayashi, Y., & Kobayashi, T.（2010）*Biochemistry*, **49**, 4732–4739.
48）Greimel, P., Lapeyre, M., Nagatsuka, Y., Hirabayashi, Y., & Ito, Y.（2008）*Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 7210–7217.
49）Kinoshita, M.O., Furuya, S., Ito, S., Shinoda, Y., Yamazaki, Y., Greimel, P., Ito, Y., Hashikawa, T., Machida, T., Nagatsuka, Y., & Hirabayashi, Y.（2009）*Biochem. J.*, **419**, 565–575.
50）Kina, K., Masuda, H., Nakayama, H., Nagatsuka, Y., Nabetani, T., Hirabayashi, Y., Takahashi, Y., Shimada, K., Daida, H., Ogawa, H., Takamori, K., & Iwabuchi, K.（2011）*J. Immunol.*, **186**, 5323–5332.
51）Inoue, A., Ishiguro, J., Kitamura, H., Arima, N., Okutani, M., Shuto, A., Higashiyama, S., Ohwada, T., Arai, H., Makide, K., Aoki, J.（2012）*Nat. Methods*, **9**, 1021–1029.
52）Kohyama-Koganeya., A., Kim, Y.J., Miura, M., & Hirabayashi, Y.（2008）*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 15328–15333.
53）Kim, Y.J., Sano, T., Nabetani, T., Asano, Y., & Hirabayashi., Y.（2012）*Sci. Signal.*, **5**, ra85.

著者寸描

●秋山　央子（あきやま　ひさこ）
理化学研究所脳科学総合研究センター神経膜機能研究チーム基礎科学特別研究員．博士（理学）．
■略歴　2006年お茶の水女子大学理学部卒業．11年同大学院人間文化創成科学研究科博士課程修了．11～13年同大学院人間文化創成科学研究科リサーチフェロー．13年より現職．
■研究テーマと抱負　酸性グルコシルセラミド合成酵素（GBA 1）によるコレステロールへのグルコース化反応に注目し，GBA 1の遺伝子変異や機能低下が危険因子となるパーキンソン病発症の制御メカニズムを明らかにしていきたい．

●中嶋　和紀（なかじま　かずき）
理化学研究所脳科学総合研究センター神経膜機能研究チーム研究員．博士（薬学）．
■略歴　2001年近畿大学薬学部卒業．06年同大学院薬学研究科博士課程修了．　06～09年理化学研究所基礎科学特別研究員．09～11年大阪大学産業科学研究所疾患糖鎖学特任助教．11年より理化学研究所．13年より現職．
■研究テーマと抱負　分離分析と質量分析による微量糖脂質や糖ヌクレオチドの高感度測定法を検討している．単糖の代謝異常を伴う脳神経疾患に注目し，新技術を用いて糖ヌクレオチド代謝と生理活性脂質の役割を明らかにしたい．