


多様なセラミドによる生体バリア形成

	研究代表者	北海道大学・薬学研究院・教授 木原 章雄（きはら あきお） 研究者番号:50333620
	研究課題 情報	課題番号：22H04986 キーワード：脂質、セラミド、皮膚、神経、バリア 研究期間：2022年度～2026年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

近年、化粧品などのコマーシャルでよく耳にするようになってきたセラミドは脂質の1種である。セラミドは単一な分子ではなく、30のクラスと1,000種類を超える分子種からなる多様な分子群である（図1）。多様なクラスのセラミドあるいはセラミド含有脂質（スフィンゴ脂質）が生体内に存在する意義として、それぞれのクラスに特徴的な役割があることが挙げられる。例えば、皮膚の最も外側にある角質層にはアシルセラミドや結合型セラミドと呼ばれる皮膚に特徴的なセラミドが存在し、透過性バリアの形成に必須な役割を果たす（図2）。また、神経系においては、神経細胞が作り出す神経インパルスの絶縁体として働く髄鞘（ミエリン）にα-水酸化セラミドと呼ばれるセラミドを含有するスフィンゴ脂質（ガラクトシルセラミド）が存在し、絶縁バリアを形成している（図2）。本研究では生体内に存在する多様なセラミドの詳細な構造と組成を明らかにし、それらがどのように作られ、分解され、どのような生理機能を持ち、病気と関連するのかを明らかにすることを目的としている。

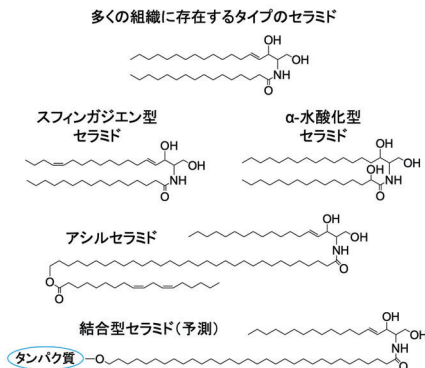


図1 多様なセラミドクラス

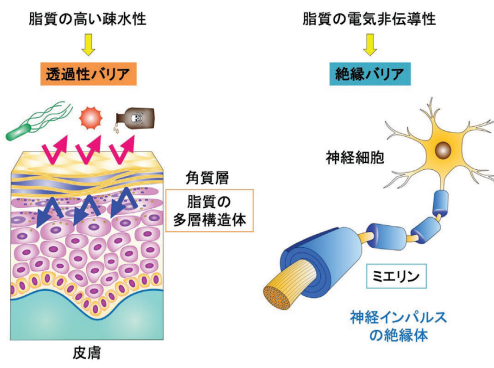


図2 セラミドによるバリア形成

●透過性バリアとしてのセラミド

角質層には脂質の多層構造体が存在し、外からの病原体やアレルゲンなどの侵入と体内からの水分の損失を防いでいる（図2）。この脂質の多層構造体の主成分がセラミドである。皮膚の透過性バリアに異常が生じると感染症、アトピー性皮膚炎のリスクが増大し、先天的にバリア形成に異常があると魚鱗癬と呼ばれる皮膚疾患が発症する。セラミドは全身に存在するが、皮膚角質層には他の組織よりも多量かつ多量のセラミドが存在し、アシルセラミドや結合型セラミドという特殊なセラミドが存在する。しかし、これまで全てのセラミド分子種を分離・分析できる方法は確立されておらず、角質層セラミドの全体像は不明である。また、結合型セラミドに関してはその重要性にも関わらず、正確な構造すら明らかとなっていない。

●絶縁バリアとしてのセラミド

ミエリンは脂質に富んだ構造体であり、神経の軸索に何重にも巻き付き、絶縁体としての機能を果たしている（図2）。自己免疫疾患である多発性硬化症はミエリンが破壊されて発症する。ミエリンにはα-水酸化セラミド

ドを含むガラクトシルセラミドが多く存在し、ミエリンの形成と維持に重要な役割を果たしている。また、神経系にはスフィンガジエン型セラミドも多く存在する。我々は最近その産生に関わる遺伝子（FADS3）を同定したが、絶縁バリアにおける役割は不明である。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●セラミド分析法の確立

1,000を超えるセラミド分子種を分離・定量する方法は未だ確立されていない。本研究では液体クロマトグラフィーとタンデム質量分析を組み合わせたことによって網羅的なセラミド測定を可能とする方法の確立を目指す（図3）。液体クロマトグラフィーではセラミドの疎水性度、タンデム質量分析ではセラミドの質量と、不活性ガスの衝突によって開裂したセラミド断片の質量で分離する。これら三段階での分離によって全てのセラミド分子種が特異的に検出・定量できるようになると期待される。確立したセラミド分析法は皮膚疾患の患者（魚鱗癬など）から採取した角質層セラミドのプロファイリングに使用することで、病態の原因となるセラミド分子種の同定や、疾患の診断につながる。

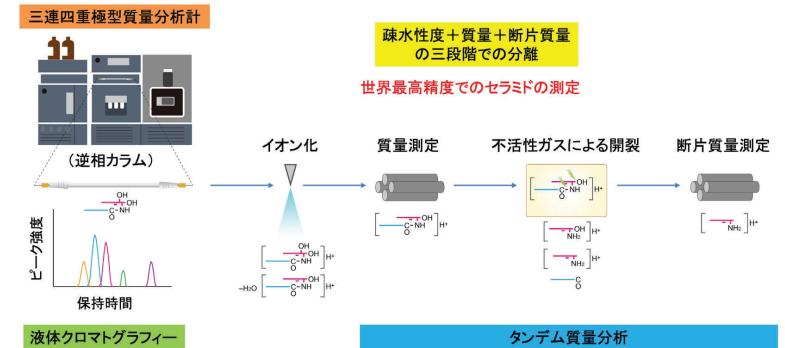


図3 セラミドの分析法

●透過性バリア形成に関わるセラミドの産生機構と新たな機能

アシルセラミドと結合型セラミドは角質層における脂質多層構造体の形成において重要な役割を果たし、皮膚透過性バリア形成に必須の分子である。実際、これらの産生に関わる遺伝子の変異は先天性魚鱗癬を引き起こすことが知られている。アシルセラミドについては既に構造が決定されており、我々を中心にその産生経路、産生に関わる遺伝子群も殆ど解明されている。一方、結合型セラミドに関しては正確な構造が未だ明らかになっていない。そこで、本研究では結合型セラミドの構造を明らかにすることで、角質層脂質多層構造体形成における役割の解明、魚鱗癬発症の分子機構の解明を行う。また、皮膚にしか存在しないと思われていたアシルセラミドと結合型セラミドが口腔から食道にも存在していることを我々は最近見出している。このことはこれらのセラミドが口腔・食道などの透過性バリア形成をも担っていることを示唆しており、この点を解明することで口腔・食道での感染防御機構について知見を得ることができる。

●セラミドの恒常性維持と絶縁バリア

セラミドは合成と分解のバランスが保たれることで生体内の量が一定に保たれており、どちらの異常も疾患に結びつく。我々は神経系に多く存在するスフィンガジエン型セラミドを合成する遺伝子（FADS3）を同定しており、その遺伝子が人工的に欠損したマウスの神経系での異常を調べることでスフィンガジエン型セラミドの絶縁バリアにおける役割を解明する。また、分解についてはα-水酸化セラミドの分解経路に特異的に関わる遺伝子（HALCL2）、セラミド一般の分解経路に関わる遺伝子（ALDH3A2）をこれまでに同定している。後者については、その遺伝子変異が神経皮膚疾患であるシェーグレン・ラルソン症候群を引き起こすことが知られている。我々は本研究において、これらの遺伝子が欠損したモデルマウスの解析を行い、セラミドの恒常性維持の破綻が病気を引き起こす分子機構について解明する。