

○岸田恵津、増澤康男（兵庫教育大）

[目的]セラミドは、増殖・分化・アポトーシスなど重要な細胞機能発現に至る情報伝達のセカンドメッセンジャーとして中心的な役割を果たすと考えられている。そこでセラミドの役割を分子論的に解明するために、膜透過型セラミド(C<sub>6</sub>-Cer, トランス型)のアナログを合成し、アポトーシス誘導活性を指標にして構造と活性の関係について検討した。一方、リピドメディエーターやアラキドン酸特異的ホスホリパーゼA<sub>2</sub>等が、炎症・免疫細胞においてアポトーシスを含めた種々の細胞機能に深く関与しているとの報告があり、また細胞膜脂肪酸組成により炎症・免疫細胞の働きが変化を受けることが知られている。そこで、セラミドを介する情報伝達系に及ぼす不飽和脂肪酸の影響についても検討した。

[方法・結果]セラミドのトランス2重結合の役割を調べるために、シス2重結合体(C<sub>6</sub>-cis-Cer)、3重結合を導入したアセチレンタイプ(C<sub>6</sub>-TRP-Cer)のセラミドを合成した。各種セラミド誘導体でHL60細胞を刺激した後、細胞を蛍光染色してアポトーシスを検出した。その結果、3重結合を導入することでアポトーシス誘導活性は増大し、アポトーシスを誘導する最少濃度は、C<sub>6</sub>-Cerでは1 μMであるのに対し、C<sub>6</sub>-TRP-Cerでは0.1 μM、C<sub>6</sub>-cis-Cerでは0.5 μMであった。またC<sub>2</sub>-Cerでも同様の傾向が認められ、セラミドによるアポトーシスの誘導には、トランス2重結合は必ずしも必要ではなく、シス2重結合体も同等以上の活性を示し、3重結合に置換するとアポトーシス誘導活性は顕著に増大した。

また培養細胞系に脂肪酸を添加して細胞の脂肪酸組成を変化させ、セラミド等で細胞を刺激した場合にアポトーシスの誘導がどのように影響を受けるかについても検討中である。