

細胞障害における細胞内セラミドの役割に関する研究

セラミドといえば、化粧品に含まれ、お肌のうるおいを保ち、しみやしわを防ぐ成分であることはよく知られています。セラミドはヒトの体内で作られ、主として細胞膜に含まれますが、美肌効果以外に、細胞内においては細胞の生死に関わる作用があります（図 2-1）。私たちは九州大学病院薬剤部との共同研究で、細胞内でセラミドが増加することがヨード造影剤による腎尿細管細胞障害の発現に関係していることをつきとめました（図 2-2）。つまり、ヨード造影剤は腎尿細管細胞においてセラミド含量を増加させ、タンパク質リン酸化酵素（Akt）のリン酸化体の低下を引き起こし、アポトーシスを誘導します（図 2-1）。セラミド上昇のメカニズムには、スフィンゴミエリンの分解経路と、セリンおよびパルミトイル CoA から新規に合成される *de novo* 合成系が知られており、ヨード造影剤は後者の経路を活性化します（図 2-2）。

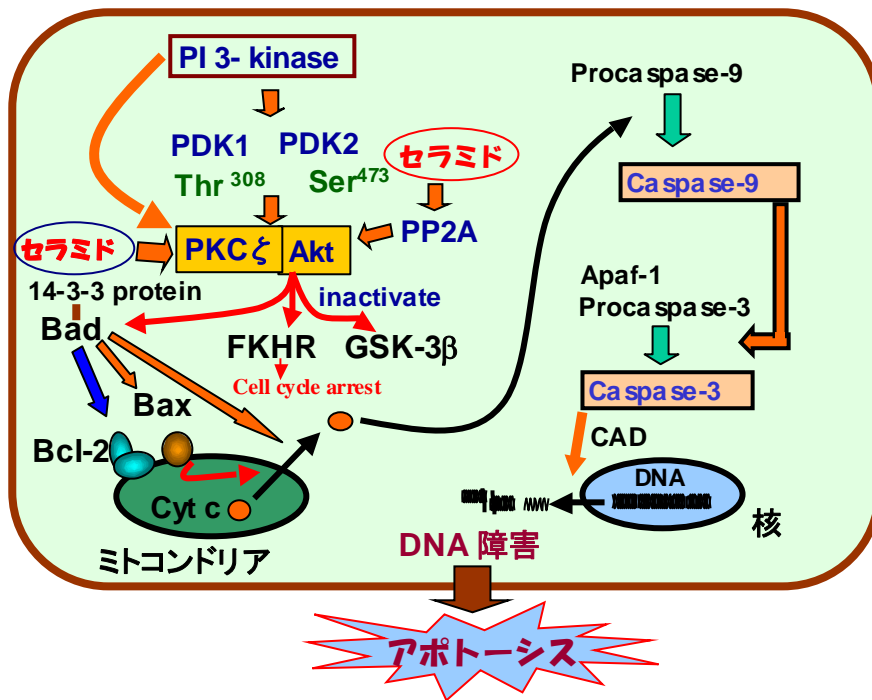


図 2-1. セラミドによる細胞障害メカニズム

セラミドはホスファターゼ 2A (PP2A) 活性化によるプロテインキナーゼ Akt のリン酸化体を脱リン酸化することにより Akt 活性化を阻害し、ミトコンドリアにあるアポトーシス促進因子の Bad 発現の亢進、アポトーシス抑制因子の Bcl-2 の発現低下を引き起こし、ミトコンドリア膜からのチトクローム c 遊離/蛋白分解酵素カスパーゼ-9 およびカスパーゼ-3 活性化による DNA の分解を誘発し、細胞のアポトーシスを引き起こす

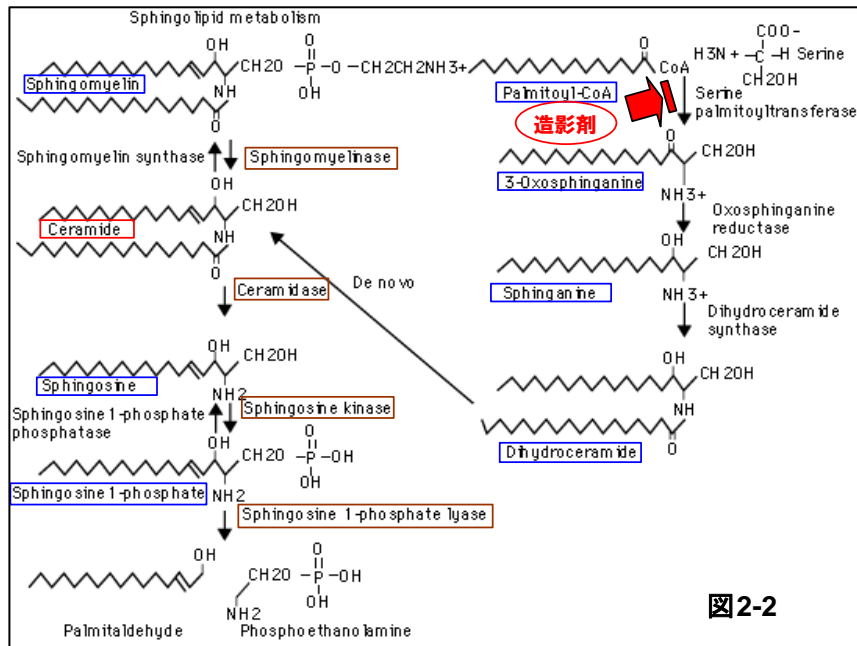


図 2-2. 生体内でのセラミド産生経路と抗がん剤およびヨード造影剤の作用部位

セラミド産生経路にはスフィンゴミエリン分解経路とセリンとパルミトイル CoA からのセラミド新合成経路 (de novo) があり、抗がん剤は前者を活性化、ヨード造影剤は後者を活性化することにより、細胞内セラミド含量を増加させ、細胞のアポトーシスを誘導すると考えられる。

一方、大腸がん細胞において、抗がん剤のオキサリプラチンを作用させるとセラミドが増加し、このことが抗腫瘍作用に関係することを明らかにしました。さらに、オキサリプラチンに対する耐性の発現に S1P 酵素活性の増加が関係することを明らかにしました。

【発表論文】

- 1) Itoh Y., Yano T., Sendo T., Sueyasu M., Hirano K., Kanaide H. and Oishi R. Involvement of *de novo* ceramide synthesis in radiocontrast-induced renal tubular cell injury. *Kidney International* 69: 288-297, 2006
- 2) Nemoto S, Nakamura M, Osawa Y, Kono S, Itoh Y, Okano Y, Murate T, Hara A, Ueda H, Nozawa Y, Banno Y. Sphingosine kinase isoforms regulate oxaliplatin sensitivity of human colon cancer cells through ceramide accumulation and Akt activation. *J Biol Chem* 284: 10422-10432, 2009.