

## セラミド誘導体のアポトーシス活性とその分子機構の検討

(九大院理) ○辻村 晃也・木下 祥尚・松森 信明

Apoptotic activity of ceramide derivatives and its molecular mechanism (*Graduate School of Science, Kyusyu University*) ○Koya Tsujimura, Masanao Kinoshita, Nobuaki Matsumori

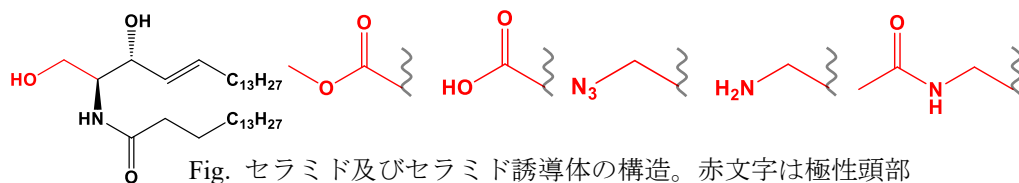
It has been reported that ceramide induces apoptosis in response to anticancer drugs and stress. Since sphingomyelin (SM), in which the primary alcohol of ceramide is replaced by phosphocholine, does not show apoptotic activity, the primary alcohol of ceramide is thought to play an important role in ceramide-induced apoptosis.

We previously synthesized ceramide derivatives and evaluated their domain formation ability. Here in this study, we investigated the apoptotic activities of ceramide derivatives on living cells. As a result, despite the lack of the primary alcohol group, most of the derivatives showed the apoptotic activity. Interestingly, the apoptotic activity is likely correlated with their domain formability. Now, to reveal the molecular mechanism, we are attempting to analyze ceramide derivatives incorporated into the plasma membrane using LC-MS.

**Keywords:** ceramide, apoptosis, fluorescent probes, biological membrane, chemical biology

セラミドは細胞の分化や増殖などを引き起こすシグナル伝達物質として重要な役割を担っている。今日では、抗がん剤やストレスにより細胞内でセラミドが増殖しアポトーシスを誘導することが報告されている<sup>1)</sup>。一方、セラミド極性頭部の1級アルコールをホスホコリンに置換したスフィンゴミエリン (SM) はアポトーシス活性を示さないことから、セラミド誘発性のアポトーシスにおいて極性頭部の1級アルコールが重要な役割を担っていると考えられている。しかしながら、詳細なメカニズムは依然として解明されていない。

当研究室では、1級アルコールを各種官能基に置換したセラミド誘導体を合成することに成功し、各誘導体のドメイン形成能を評価してきた (Fig)<sup>2)~4)</sup>。そこで本研究では、実際の細胞を用いてこれらの誘導体におけるアポトーシス活性を確認した。その結果、1級アルコールを欠損した誘導体の大部分にアポトーシス誘導活性があることを見出した。また、ドメイン形成能が低い程アポトーシス活性が低くなる傾向が見られた。現在、LC-MSを用いた形質膜中のセラミド誘導体定量分析を行い、さらに詳細な分子機構解明を行っている。



1) Hannun, Y A.; et al., *Trends Biochem. Sci.* **1995**, 20, 73–77.

2) Matsufuji, T.; et al., *Langmuir* **2018**, 34, 465–471.

3) Möuts, A.; Vattulainen, E.; et al., *Langmuir* **2018**, 34, 15864–15870.

4) Yasuda, H.; et al., *Langmuir* **2021**, 37, 12438–12446