

植物セラミドによるエクソソーム放出増進と動的メカニズムの研究

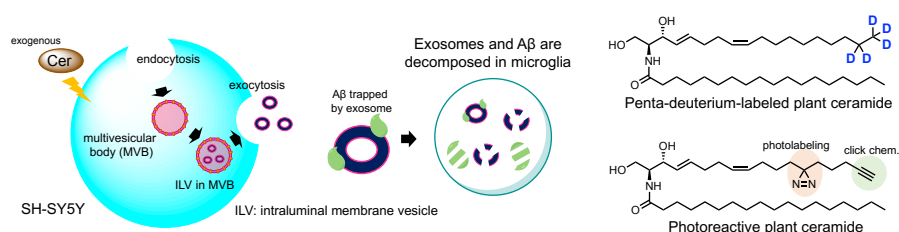
(北大院先端生命¹・北大院生命²) ○村井 勇太¹・本田 拓巳²・湯山 耕平¹・五十嵐 靖之¹・門出 健次¹

Study on enhancement of exosome release by plant ceramide and its dynamic mechanism (¹Faculty of Advanced Life Science, Hokkaido University, ²Graduate School of Life Science, Hokkaido University) ○Yuta Murai,¹ Takumi Honda,² Kohei Yuyama,¹ Yasuyuki Igarashi,¹ Kenji Monde¹

The aggregation of amyloid- β (A β) in brain leads to the early pathogenesis of Alzheimer's disease (AD) by causing damage to nerve cells. The exosome release from nerve cells can perform A β clearance. In this study, we confirmed that exogenous plant ceramide showed the promotion of exosome release from nerve cells. However, its mechanism and metabolic fate still unclear. To elucidate those mechanisms, we synthesized a penta-deuterium-labeled plant ceramide and a photoreactive ceramide. Also, we confirmed that they showed the same biological activities as well as original one. Then, we are proceeding the study of the mechanism using chemical tools.

Keywords : Exosome; Ceramide; Nerve cells; Alzheimer's disease; Deuterium

神経細胞より放出される細胞外微粒子エクソソームはアルツハイマー病の一因であるアミロイド- β (A β)を除去する働きをもつことが知られている¹⁾。また外因性哺乳型セラミドの投与により神経細胞からエクソソーム放出促進作用が確認されている。本研究では哺乳型と骨格が異なる植物型セラミドについても同様の試験を行ったところ、哺乳型よりもエクソソームの放出量が促進することを新たに発見した。特にセラミドの脂肪酸鎖長がその活性に大きく寄与していることも判明した。しかし、外因性セラミドの神経細胞における代謝機序については未だ、十分に明らかとなっていない。リポミクスは脂質代謝解析において強力な手法であるが、植物型セラミドと同分子量、及び化学特性が似通った内因性セラミドによって、その解析を困難にしている。そこで重水素を導入した植物型セラミドを新たに合成し簡便に解析可能とすることで、外因性植物セラミドの代謝機構を確認することに成功した。さらに、神経細胞内での植物セラミドと相互作用する標的分子の存在を確認するため、光反応性基及びアルキンを導入した植物型セラミドの合成を行い、通常セラミドと同程度のエクソソーム放出活性を保有していることを確認した。今後はその解析をする予定である。



1) Yuyama, K. et al. *FASEB J.* (2020), 34, 16022–16033.