

## 平成 29 年度「地神芳文記念研究助成」

### 成果報告要旨

研究題目: 糖脂質 GM3 構造多様性による筋分化および筋機能制御機構の解明

研究者: 郷 慎司

所属: 川崎医科大学

スフィンゴ糖脂質は、セラミドにグルコース、ガラクトース、N-アセチルグルコサミン、N-アセチルガラクトサミン、シアル酸などの糖が酵素により段階的に付加された糖鎖構造を有した両親媒性の細胞膜構成脂質である。とくに糖鎖構造中にシアル酸を含むスフィンゴ糖脂質は「ガングリオシド」とよばれている。ガングリオシドは、細胞膜上で様々な分子と特異的に相互作用し機能的微小膜領域「マイクロドメイン (ラフト)」を形成し様々な生命現象を制御していることが報告されている。

近年、スフィンゴ糖脂質のセラミドの構造の多様性とその機能にも注目が集まってきている。セラミド構造中のアシル鎖およびスフィンゴイド塩基の構造 (鎖長、水酸化などの修飾、不飽和度) の組み合わせにより、約 40 種の多様な構造が天然で見出されている。この構造多様性は各種疾患の様々なリスクファクターと強く相関していることが報告されつつあり、糖鎖部分とセラミド部分の両者の多様性の組み合わせによる「スフィンゴ糖脂質分子種の超多様性」が複雑に生命現象を制御していることが示唆されてきている。筋細胞はその分化において、隣接する細胞間での認識・情報交換を行い、細胞膜融合を起こし多核の筋間細胞を形成する。この筋分化過程では細胞膜の劇的な変化がおこるため、マイクロドメインの機能を考えるうえで興味深い対象である。

本研究では、筋細胞分化モデルとして汎用されるマウス筋芽細胞 C2C12 細胞の分化過程におけるスフィンゴ糖脂質の変化を解析した。分化前の筋芽細胞の段階では GM3 のシアル酸は「Neu5Ac」であるのに対し、分化進行 (筋管形成) に伴い、「Neu5Gc」へと変化した。また、GM3 のセラミドアシル鎖部分の構造は分化前には炭素数 24 のもの主要なものであったが、分化に伴い炭素数 16 のものが増加し筋管形成時には炭素数 16 のアシル鎖を持ったものが主要なものへと変化した。つまり同じ GM3 であっても、そのセラミド構造および糖鎖中のシアル酸の構造を繊細に変化させる、ユニークな現象を筋分化過程で見出した。化学合成 GM3 分子種の添加培養実験から、見出したシアル酸分子種変化およびセラミドのアシル鎖構造変化は筋分化過程の様々なステップに重要であることが示唆された。