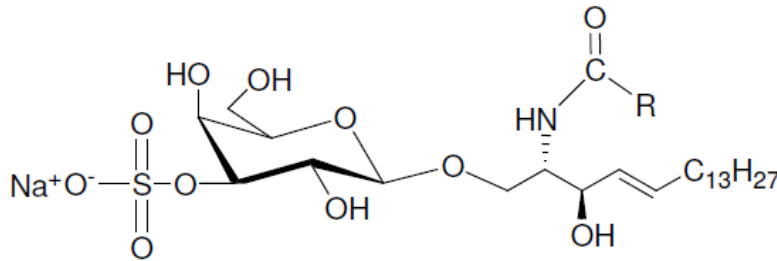


# MATREYA NEWSLETTER

FOR GLYCO/SPHINGOLIPID RESEARCH

JULY 2011

## Sulfatides



### スルファチド

スルファチドは中枢神経系に最も多く見出される 3'-スルフォガラクトシルセラミドであり、ミエリン特有のスフィンゴ脂質です。過去数十年に渡り、スルファチドの様々な生理学的機能との関連性が明らかにされてきましたが、最近では病気におけるその役割について改めて注目されています。大脳や脊髄由来のスルファチドは、飽和、不飽和、2-ヒドロキシといった様々なアシル鎖から成る様々な脂肪アシルを有する分子種がありますが、その構造は分子自体の機能に影響するという点で非常に重要です。スルファチドは多くの細胞内、細胞間での非常に重要な生理学的機能と関連性があることが発見されています。また数多くの病気、特に脱髄性の病気と関係があることが明らかにされつつあります。インフルエンザウイルスA型と結核菌等に由来する様々な感染症が、スルファチドの作用機作により影響されることも明らかにされてきました。最近の研究では多くの炎症応答反応においてスルファチドの関連性が示唆され、CD1 拘束性 T 細胞に対するその生物学的な役割について多大な関心が寄せられています。

#### スルファチドの生理学的特徴

1. 細胞成長
2. 細胞吸着
3. 細胞シグナリング
4. タンパク質輸送
5. 神経シグナル伝達
6. 細胞間認識
7. 神経可塑性
8. 細胞形態形成

#### スルファチド関連疾病

1. 異染性白質ジストロフィー
2. パーキンソン病
3. 球様細胞白質萎縮症(クラッペ病)
4. アルツハイマー病
5. 軸索の機能障害
6. 骨髄細胞の形態異常、軸索伝導の喪失
7. 脳脊髄液 (CNS と PNS) 中の ApoE リポタンパク質/スルファチド複合体
8. HIV とインフルエンザウイルスのリガンド

#### トピックス

- Sulfatides 1,2
- Deuterated Gangliosides 3
- Fluorescent Labeled Sphingosine Analog 4

今日のスルファチド研究で最も重要な分野の一つは、疾病や障害との関連性です。Merill と彼の共同研究者は、最近の研究で卵巣癌でスルファチド量が上昇し、最も広く行き渡っているスルファチドは、d18:1/C16:0、d18:1/C24:1 と d18:1/C24:0-ST であることをMALDI-TIMS 分析で明らかにしました<sup>1</sup>。このスルファチド量上昇は、卵巣癌のバイオマーカーや実行可能な治療へのアプローチ方法として十分活用できると考えられます。Thiagarajan と彼の共同研究者は、スルファチドが止血と血栓形成の際に安定した血小板凝集を起こす重要な役割を担うことを明らかにしました<sup>2</sup>。Kyogashima は血栓形成 / 止血におけるスルファチドの役割について優れた総説を著述しています<sup>3</sup>。Han と彼のグループは、アルツハイマー病ではスルファチド量が急激に減少し、CNS のスルファチド量はアポリポタンパク質 E によって調節されることを発見しました<sup>4</sup>。多発性硬化症では、長い間標的抗原が同定されていませんでしたが、Ilyas らは抗スルファチド抗体が多発性硬化症患者で著しく上昇す

## Sulfatides (Continued)

ることを発見しました<sup>5</sup>。韓国では Park のグループが、スルファチドが脳常在免疫細胞の内在中性促進因子として炎症反応を活性化させることを発見しました<sup>6</sup>。Kumar らは、ミエリン由来のスルファチドは無作為に幾つかのヒト CD1 やネズミ CD1d 分子に結合し、II 型 NKT 細胞によって認識されることを発見しました<sup>7</sup>。スルファチド間では cis-テトラコセノイルスルファチドが免疫優性であり、CD1d<sup>+/+</sup> マウスで抗原誘導性かつ実験的に発生させた自己免疫性脳髄膜炎を阻止または回復させることができます。また、Kumar はミエリン由来スルファチドと CNS-脱髄への免疫応答について総説 (Mini Review) を著述し、スルファチドを人の自己免疫性脱髄を治療するために活用することを提案しています<sup>8</sup>。また、Kumar のグループは、NKT 細胞の肝虚血/再灌流障害サブセットには互いに反対の役割があることを発見しました<sup>9</sup>。I 型 NKT 細胞は障害を発生させるのに対して、スルファチド応答性の II 型 NKT 細胞は障害を阻害します。NKT 細胞の CD1d 活性化はマウスから人まで保存されているため、以上の様なプロセスを変更する戦略により、肝再灌流障害の患者治療法を開発することが出来ると考えられます。Suzuki のグループはスルファチドがヒトもしくは動物インフルエンザ A ウイルスに結合し、ウイルス感染を阻害することを報告しています<sup>10</sup>。Han のグループは、異常なスルファチド代謝によって、エンドソームを介したセラミドの形成とリソソーム内でスルファチドが細胞毒性があるレベルまで蓄積されることに起因したアポトーシスが起ることを報告しています<sup>11</sup>。

マトレヤ社では皆様の研究に役立つべく、スルファチド製品をご用意しております。飽和、不飽和、蛍光標識脂肪酸骨格を有するスルファチドがございます。

### Sulfatides from Matreya (purity 98+% )

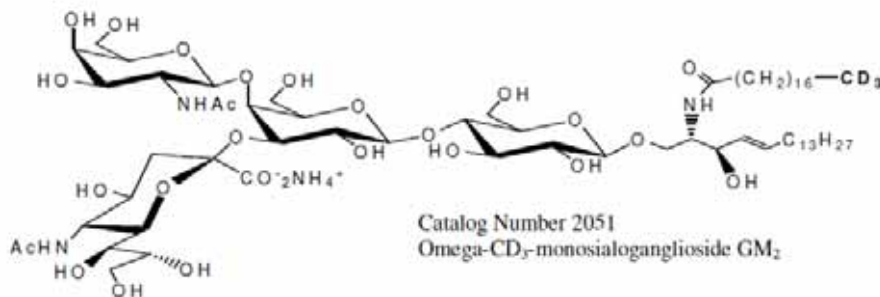
<u>Catalog #</u>	<u>Product Name</u>	<u>Unit Size</u>
1049	Sulfatides	50 mg
1904	lyso-Sulfatide	1 mg
2076	N-Acetyl-sulfatide (C2:0-sulfatide)	1 mg
1875	N-Palmitoyl-sulfatide (C16:0-sulfatide)	1 mg
<b>New!</b>	1932 N-Octadecanoyl-sulfatide (C18:0-sulfatide)	1 mg
<b>New!</b>	1933 N-Octadecenoyl-sulfatide (C18:1-sulfatide)	1 mg
	1536 N-Octadecanoyl-D3-sulfatide (C18:0-D3-sulfatide)	1 mg
	1888 N-Tetracosanoyl-sulfatide (C24:0-sulfatide)	1 mg
<b>New!</b>	1931 N-Tetracosenoyl-sulfatide (C24:1-sulfatide)	1 mg
	1632 N-Dodecanoyl-NBD-sulfatide (C12:0-NBD-sulfatide)	100 µg; 1 mg

### References:

- Merrill, A. H. Jr. et al., Mol. Cancer 9,186 (2010)
- Thiagarajan, P. et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 25,258 (2005)
- Han, X. et al., Journal of Neurochemistry 106,1275 (2008)
- Kyogashima, M., Archives of Biochemistry and Biophysics, 426(2),157 (2004)
- Ilyas, A. A. et al., Journal of Neuroimmunology, 139,76 (2003)
- Park, E. J. et al., Journal of Immunology, 181,8077 (2008)
- Kumar et al., Journal of Clinical Investigation, 117,2302 (2007)
- Kumar et al., Neurochemical Research, 32,257 (2007)
- Kumar et al. Gastroenterology, 140(2),646 (2011)
- Suzuki, Y. et al., Biochem. J., 318,389 (1996)
- Han, X. et al. Biochem. J. 410,81 (2008)



# Deuterated Gangliosides



## 重水素化ガングリオシド

質量分析用標準物質である高純度重水素化ガングリオシド製品をご紹介します。現在、モノシアロガングリオシド GM<sub>1</sub>、GM<sub>2</sub> と GM<sub>3</sub> の重水素標識品が製品化されています。これらの重水素化ガングリオシドによって質量分析によるサンプル中のガングリオシドの同定が可能です<sup>1</sup>。ガングリオシドは酸性のスフィンゴ糖脂質で、特に中枢神経系の神経細胞において、細胞原形質膜の外葉中に脂質ラフトを形成します。細胞増殖、分化、吸着、シグナル伝達、細胞間相互作用、腫瘍形成や転移に関与します<sup>2</sup>。

GM<sub>1</sub> は神経成長因子 (NGF) の高親和性チロシンキナーゼ型受容体である Trk と直接かつ密接に連携して、神経発芽を刺激したり、NGFの活動を高めます。Trkはコレラ毒素の特異的受容体でもあります。

GM<sub>2</sub> は毛様体神経栄養因子受容体の機能を制御します。(β-ヘキソサミニダーゼ欠損による) GM<sub>2</sub> の蓄積は、(HEXA 遺伝子変異を原因とする) テイ・サックス病や (HEXB 遺伝子の変異を原因とする) サンドホフ病の特徴です。GM2A 遺伝子の変異によって GM2 活性化因子の欠損が起こる場合でも GM<sub>2</sub> の蓄積が引き起こされます<sup>3</sup>。

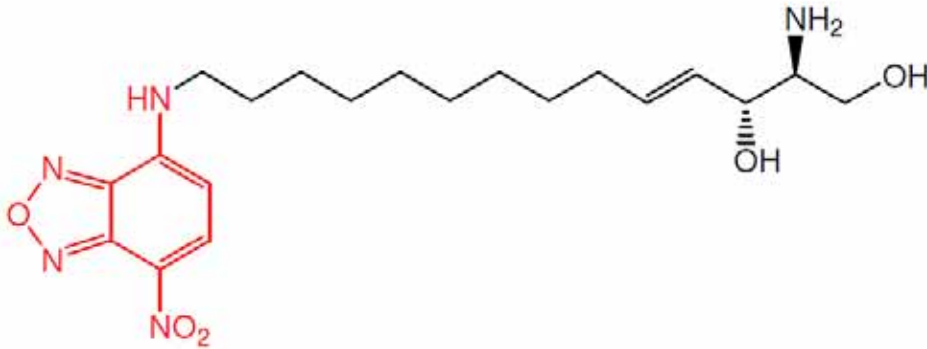
GM<sub>3</sub> はヒト繊維芽細胞の主要ガングリオシドで、繊維芽細胞と表皮の成長因子を制御出来<sup>4</sup>、幾つかのガン細胞株の吸着や遊走も制御出来ます。GM<sub>3</sub> は腫瘍細胞の浸潤を阻害することも知られています。GM<sub>3</sub> は HL-60 ヒト前骨髄球性白血病細胞株を顆粒球ではなく単球/マクロファージ系統へと分化する様に誘導します<sup>5</sup>。

Catalog Number	Product Name	Unit	Purity	
2050	N-omega-CD3-Octadecanoyl monosialoganglioside GM <sub>1</sub> (NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> salt)	0.5 mg	98+%	
New!	2051	N-omega-CD3-Octadecanoyl monosialoganglioside GM <sub>2</sub> (NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> salt)	250 mg	98+%
New!	2052	N-omega-CD3-Octadecanoyl monosialoganglioside GM <sub>3</sub> (NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> salt)	250 mg	98+%

## References:

1. Gu, C. Tiff and S. Soldin "Simultaneous quantification of GM1 and GM2 gangliosides by isotope dilution tandem mass spectrometry" *Clinical Biochemistry*, Vol. 41(6) pp. 413-417, 2008
2. S. Birkle, G. Zeng, L. Gao, R.K. Yu, and J. Aubry "Role of tumor-associated gangliosides in cancer progression" *Biochimie*, Vol. 85 pp. 455-463, 2003
3. R. Gravel et al., *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (C. R. Scriver, W. S. Sly, B. Childs, A. L. Beaudet, D. Valle, K. W. Kinzler, and B. Vogelstein, eds) pp. 3827-3876, McGraw-Hill Inc., New York, 2001
4. E. G. Bremer, J. Schlessinger, and S. Hakomori "Ganglioside-mediated modulation of cell growth. Specific effects of GM3 on tyrosine phosphorylation of the epidermal growth factor receptor" *J. Biol. Chem.*, Vol. 261 pp. 2434-2440, 1986
5. T. Chung, H. Choi, Y. Lee, and C. Kim "Molecular mechanism for transcriptional activation of ganglioside GM3 synthase and its function in differentiation of HL-60 cells" *Glycobiology*, Vol. 15:3, pp. 233-244, 2004

## Fluorescent Labeled Sphingosine Analog



### 蛍光標識スフィンゴシンアナログ

蛍光色素でタグ標識されたスフィンゴ脂質は生細胞での脂質輸送の研究用プローブとして開発されました。特に NBD 蛍光標識脂質は脂質の細胞内蓄積や局財政の研究に最適です。NBD 標識スフィンゴ脂質は BODIPY 標識アナログよりもより高い割合で水相中を転移可能であり、より環境に敏感な蛍光性があります。NBD- 標識脂質は研究対象化合物をごく少量で検出できます。

マトレヤ社は omega-N-NBD-erythro-C<sub>14</sub>-Sphingosine の合成に成功しました。本製品の純度は 98 % 超で、天然の D-erythro 立体構造を有しています。

<u>Catalog #</u>	<u>Product Name</u>	<u>Unit Size</u>
New! 1634	Omega-N-NBD-D-erythro-C <sub>14</sub> -Sphingosine	1 mg

### Reference:

K. Högenauer et al., Chem. Commun., 5086 (2005)

TCM121016YAS2