

MATREYA NEWSLETTER

FOR GLYCO/SPHINGOLIPID RESEARCH

JANUARY 2012

Sphingolipidoses: Sphingolipid Lysosomal Storage Diseases

スフィンゴリピドーシス：スフィンゴ脂質蓄積症、ライソゾーム病～

1881年、テイ・サックス病は最初に記録されたライソゾーム蓄積症となりました。続いて1882年にはゴーシュ病が記録され、その後130年以上の間に50以上のライソゾーム病が同定されました。ライソゾーム病はまれに発生する遺伝性障害で、遺伝子変異によってライソゾーム内に化合物が蓄積します。これらの病気のほとんどは常染色体劣性ですが一部はX染色体劣性であり、約8,000分の1の確率で発生します¹。

ライソゾームは細胞内小器官であり、多数の脂質化合物を分解・再利用するために働き、細胞を構成する各化合物の適正な量的均衡状態を維持するために非常に重要な役割を果たします。ライソゾーム内部は低pHであり、内在するタンパク質はほとんどがこの酸性環境でのみ機能します。ライソゾーム内部酵素の欠失・欠損は、高濃度では毒性のある様々な脂質の蓄積を生じます。

ライソゾーム蓄積症は、ライソゾーム内部に蓄積される化合物の種類によって分類されますが、スフィンゴリピド症、オリゴ糖症、ムコ脂質症、ムコ多糖症、リポ蛋白質の蓄積異常、ライソゾームの輸送欠損、神経セロイドリポフスチン症等が挙げられます。ライソゾーム内部での基質蓄積は、特定の脂質化合物を代謝する十分な酵素活性を欠くために起こります。また、ライソゾーム外に特定の脂質を輸送することが出来ないために起こる場合もあります。どちらの場合も酵素をコードする遺伝子の変異により引き起こされます。

長年に渡りこれらのライソゾーム蓄積症は治療不可能でしたが、そのメカニズムのより明確な理解によって、多数の効果的な治療法が開発されてきました²。治療法には2種類の方法があります。欠失した酵素を補充する、または、蓄積した脂質の合成を阻害する、というものです。酵素補充療法は多くのライソゾーム蓄積症に対して最も有望且つ最も一般的な治療法ですが、未だに非常に高額な治療法です。血液脳関門を越えて酵素を輸送するのは難しいため、中枢神経系関連の酵素補充療法の効果には限界があります。その他の開発途上の治療法は幹細胞移植法ですが、移植法のみまたは酵素補充法との組み合わせによって行われます。ただし、骨髄移植は応用範囲が限られており、酵素補充法ほど多種類の病気に当てはめることはできません。第三の選択肢は、蓄積される脂質の合成を阻害する方法ですが、I型ゴーシュ病でグルコシルセラミド合成を減少させた幾つかの成功例があります。この選択肢は他の代謝下流にある、細胞機能に必要な不可欠な脂質にも影響を与えます。直面する病気の複雑さゆえに、複数の治療法の組合せが必要と考えられます³。



トピックス

- Sphingolipidoses: Sphingolipid Lysosomal Storage Diseases 1,2
- Sphingolipidosis Chart (Gangliosides, etc.) 3
- Sphingolipidosis Chart (Globosides) 4
- Biomarkers for Lysosomal Storage Diseases 5,6
- AOCS Reference Standards for Edible Oils 7
- Glucocerebrosides (Gaucher's spleen) 8
- Long-Chain Fatty Acids 8

スフィンゴリピド症（スフィンゴ脂質蓄積症）はライソゾーム内部に様々なスフィンゴ脂質の蓄積を引き起こします。10種類の主要なスフィンゴ脂質蓄積症がスフィンゴ糖脂質の代謝に影響を与えます。ファーバー病、クラッペ病、ゴーシュ病、異染性白質ジストロフィー、ファブリー病、サンドホフ病、ニーマン・ピック病、シアル酸蓄積症、テイ・サックス病とGM₁ ガングリオシドーシスです。これら全ての蓄積症で多様なスフィンゴ脂質がライソゾーム中に蓄積されます。これら蓄積症の概要は p.3～4 に図示しています。

Sphingolipidoses: Sphingolipid Lysosomal Storage Diseases (Continued)

ファバー病は酸セラミダーゼの活性欠乏に起因するセラミドの蓄積を特徴とします。多くの中枢神経系を含む器官で障害が起こります。造血幹細胞移植がこの病気の治療法として開発されており、CNS 関連を除く患者で有望な結果が得られています⁴。

クラッペ病は β -ガラクトシダーゼ活性の欠乏に起因するガラクトシルセラミドの蓄積を特徴とします。これらの脂質の蓄積は神経細胞のミエリンに悪影響を与え、深刻な神経系統の劣化を引き起こします。サイコシン（ガラクトシルスフィンゴシン、脱アシル化されたガラクトシルセレブロシド）もこの疾患で蓄積し、軸索の分解に大いに寄与していると考えられています。骨髄移植は初期発見段階の場合では病気の進行を鈍化させる効果的な治療法だと考えられています。

ファブリー病は α -ガラクトシダーゼ A 活性の欠乏に起因するグロボトリアオシルセラミド (CTH) の蓄積を特徴とし、神経の長さ依存する末梢神経障害も発症します⁵。心臓病、脳血管疾患や虚血性脳梗塞初期における影響から、最近非常に関心が寄せられるようになりました⁶。

サンドホフ病は β -ヘキソサミダーゼA、B 活性の欠乏に起因するグロボシド (GL4) とモノシアロガングリオシド GM₂ の蓄積を特徴とし、神経障害も発症します。サンドホフ病に対しての酵素補充法は効果的ではありません。中枢神経系統の神経障害であるためです。そのため、糖脂質（形成）阻害剤または β -ヘキソサミダーゼサブユニットを発現するウイルスベクターがこの病気に対する治療法となり得ると考えられています⁷。

ニーマン・ピック病 A・B 型は酸性スフィンゴミエリナーゼの活性の欠乏に起因するスフィンゴミエリンの蓄積を特徴とします。A 型は神経変性疾患であり、B 型は非神経学的な内臓器官の変調をもたらします。スフィンゴミエリンやリソスフィンゴミエリンの蓄積は神経や臓器に広範囲の損傷を引き起こします⁸。

シアリドーシスはシアリダーゼ (α -N-アセチルノイラミダーゼ) の活性の欠乏に起因する様々なガングリオシド、シアル酸を含む糖タンパクやオリゴ糖の蓄積を特徴とします⁹。神経系統に著しく影響を及ぼします¹⁰。

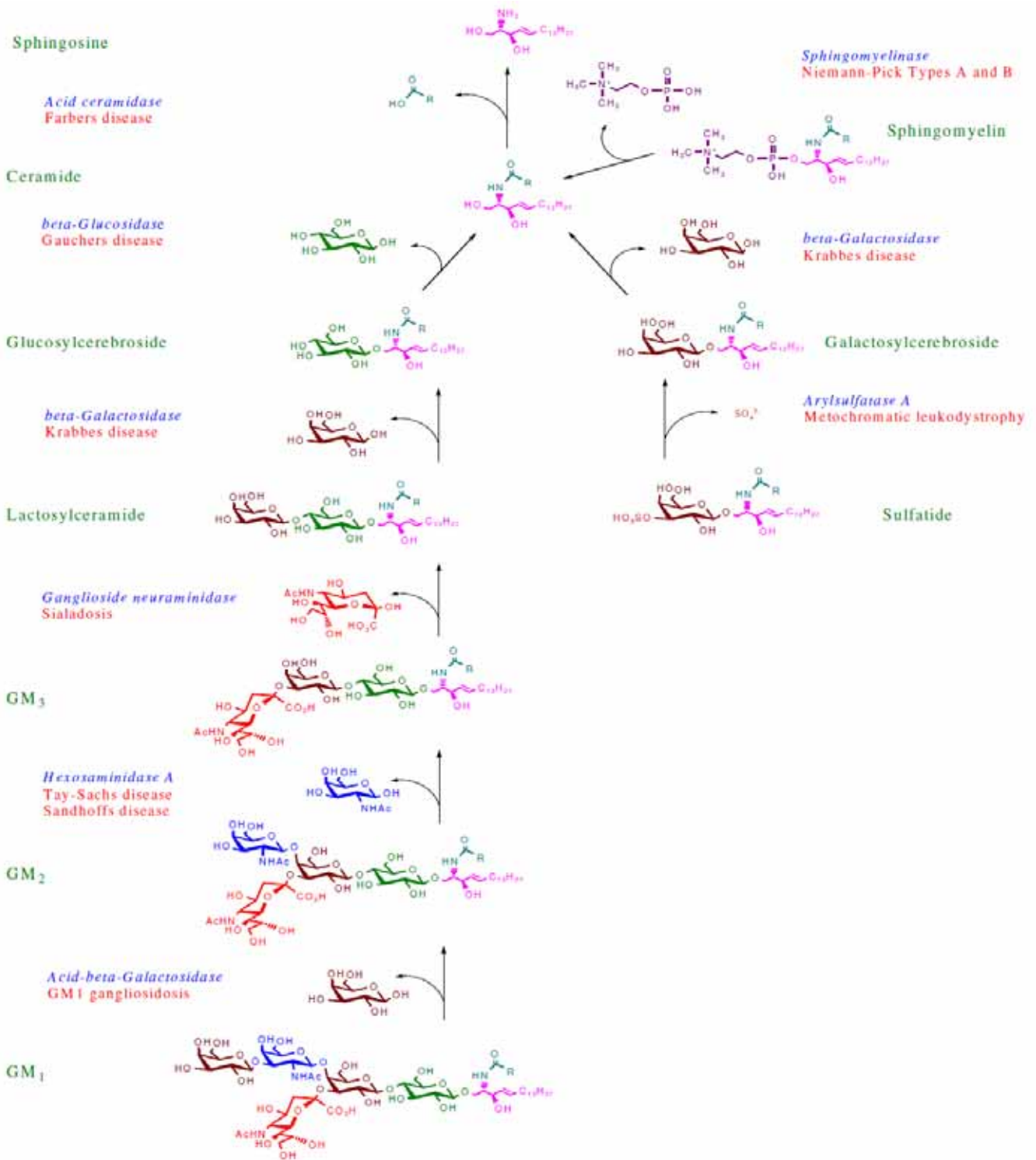
テイ・サックス病は β -ヘキソサミダーゼA、B 活性の欠乏に起因するガングリオシド GM₂ の蓄積を特徴とし、深刻な神経変性を引き起こします。酵素補充療法はこの病気の根本的なライソゾーム欠損の広範囲に及ぶ矯正に望ましい可能性があること示されています¹¹。

GM₁ ガングリオシドーシスは β -ガラクトシダーゼ活性の欠乏に起因するガングリオシド GM₁ とアシアロガングリオシド GM₁ の蓄積を特徴とします。これは神経変性と脳機能障害を引き起こします。酵素補充療法と基質抑制療法のいずれもこの疾患に対する効果的な治療法であることが示されています¹²。

References:

1. B. Manger, *Z Rheumatol*, Lysosomal storage diseases, 69(6):527-38 (2010)
2. E. Kaye, *Current Treatment Options in Neurology*, Lysosomal storage diseases, 3(3):249-256 (2001)
3. J. Hawkins-Salsbury et al. *Hum. Mol. Genet.* Combination therapies for lysosomal storage disease: is the whole greater than the sum of its parts?, 20(R1):R54-R60 (2011)
4. K. Ehlert et al. *Pediatric Rheumatology*, Farber disease: clinical presentation, pathogenesis and a new approach to treatment, 5:1-7 (2007)
5. K. Toyooka, *Current Opinion in Neurology*, Fabry disease, 24(5):463-468 (2011)
6. M. Wozniak et al., *Stroke*, Frequency of Unrecognized Fabry Disease Among Young European-American and African-American Men With First Ischemic Stroke, 41:78-81 (2010)
7. K. Ashe et al. *PLoS ONE*, Iminosugar-Based Inhibitors of Glucosylceramide Synthase Increase Brain Glycosphingolipids and Survival in a Mouse Model of Sandhoff Disease, 6:1-11 (2011)
8. J. Desnick et al. *Mol Med.*, Identification and Characterization of Eight Novel *SMPD1* Mutations Causing Types A and B Niemann-Pick Disease, 16(7-8):316-321 (2010)

Spingolipidosis Chart (Gangliosides, Sulfatides, and Spingomyelin)



Sphingolipidosis Chart (Grobosides)

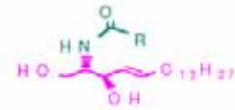
Sphingosine



Acid ceramidase
Farbers disease



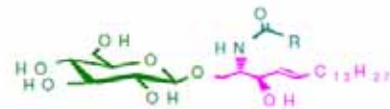
Ceramide



beta-Glucosidase
Gauchers disease



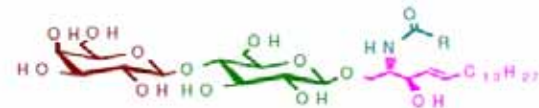
Glucosylceramide



beta-Galactosidase
Krabbe disease



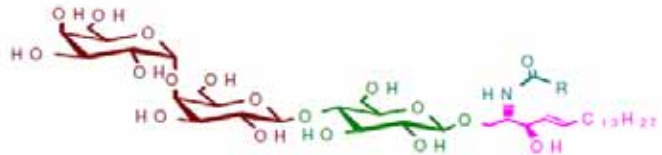
Lactosylceramide



alpha-Galactosidase A
Fabrys disease



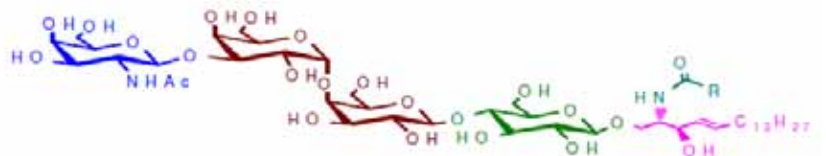
Gb3 (CTH)



beta-Hexosaminidase A + B
Sandhoffs disease



Gb4



Biomarkers for Lysosomal Storage Diseases

Matreya's glycosphingolipid standards can be used for TLC, HPLC, and Mass Spectrometry

SPHINGOLIPID	CATALOG NO.	ASSOCIATED DISORDER
<i>Sphingosines and Ceramides</i>		<i>Farber disease</i>
D-erythro-Sphingosine	1802	
N-Acetyl-D-erythro-sphingosine	1901	
N-Hexanoyl-D-erythro-sphingosine	1900	
N-Octanoyl-D-erythro-sphingosine	1903	
N-Decanoyl-D-erythro-sphingosine	1333	
N-Pentadecanoyl-D-erythro-sphingosine	2037	
N-Hexadecanoyl-D-erythro-sphingosine	1915	
N-Heptadecanoyl-D-erythro-sphingosine	2038	
N-Octadecanoyl-D-erythro-sphingosine	1832	
N-Nonadecanoyl-D-erythro-sphingosine	2039	
N-Tetacosanoyl-D-erythro-sphingosine	1916	
N-Tetracosenoyl-D-erythro-sphingosine	1930	
N-Hexanoyl-NBD-D-erythro-sphingosine	1618	
N-Dodecanoyl-NBD-D-erythro-sphingosine	1841	
<i>Sphingosylphosphorylcholines</i>		<i>Niemann-Pick Type A and B</i>
D-erythro-Sphingosylphosphorylcholine	1318	
N-Acetyl-sphingosylphosphorylcholine	1907	
N-Hexanoyl-sphingosylphosphorylcholine	1909	
N-Heptadecanoyl-sphingosylphosphorylcholine	1890	
N-Octadecanoyl-sphingosylphosphorylcholine	1911	
N-Eicosanoyl-sphingosylphosphorylcholine	1917	
N-Docosanoyl-sphingosylphosphorylcholine	1918	
N-1-13C-Palmitoyl-sphingosylphosphorylcholine	2200	
N-Hexanoyl-NBD-sphingosylphosphorylcholine	1912	
N-Dodecanoyl-NBD-sphingosylphosphorylcholine	1619	
<i>Galactosylceramides</i>		<i>Krabbe disease</i>
Cerebrosides (bovine)	1050	
Psychosine	1305	
N-Acetyl-psychosine	1325	
N-Octanoyl-psychosine	1334	
N-Heptadecanoyl-psychosine	1335	
N-Stearoyl-D35-psychosine	1914	
N-Hexanoyl-NBD-psychosine	1621	
N-Dodecanoyl-NBD-psychosine	1633	



Biomarkers for Lysosomal Storage Diseases (Continued)

SPHINGOLIPID	CATALOG NO.	ASSOCIATED DISORDER
<i>Glucosylceramides</i>		<i>Gaucher's disease</i>
Glucocerebrosides (bovine buttermilk)	1521	
Glucocerebrosides (plant)	1522	
Glucocerebrosides (Gaucher's spleen)	1057	
Glucopsychosine (bovine buttermilk)	1306	
Glucopsychosine (plant)	1310	
N-Docosanoyl-glucopsychosine	1531	
N-Palmitoyl-D3-glucopsychosine	1533	
N-Hexanoyl-NBD-glucopsychosine	1622	
<i>Sulfatides</i>		<i>Metachromatic Leukodystrophy</i>
Sulfatides (bovine)	1049	
<i>lyso</i> -Sulfatides	1904	
N-Acetyl-sulfatide	2076	
N-Hexadecanoyl-sulfatide	1875	
N-Tetracosanoyl-sulfatide	1888	
N-Octadecanoyl-D3-sulfatide	1536	
N-Dodecanoyl-NBD-sulfatide	1632	
<i>Lactosylceramides</i>		<i>Krabbe disease</i>
Lactosylceramides (porcine)	1500	
Lactosylceramides (bovine buttermilk)	1507	
<i>lyso</i> -Lactosylceramide	1517	
N-Palmitoyl-lactosylceramide	1532	
N-Palmitoyl-D3-lactosylceramide	1534	
N-Hexanoyl-NBD-lactosylceramide	1629	
N-Dodecanoyl-NBD-lactosylceramide	1630	
<i>Ceramide Trihexosides (Globotriaosylceramides)</i>		<i>Fabry disease</i>
Ceramide trihexoside (CTH) (porcine)	1067	
<i>lyso</i> -Ceramide trihexoside (<i>lyso</i> -CTH)	1520	
N-Heptadecanoyl-ceramide trihexoside	1523	
N-Tricosanoyl-ceramide trihexoside	1524	
N-Octadecanoyl-D3-ceramide trihexoside	1537	
N-Dodecanoyl-NBD-ceramide trihexoside	1631	
<i>Globosides (Globotetrahexosylceramides)</i>		<i>Sandhoff disease</i>
Globosides (porcine)	1068	
<i>Gangliosides</i>		<i>Sialidosis</i>
Monosialoganglioside GM1	1061	<i>GM1 gangliosidosis</i>
<i>lyso</i> -Monosialoganglioside GM1	1518	
N- <i>omega</i> -CD3-Octadecanoyl monosialoganglioside GM1 (NH ₄ ⁺ salt)	2050	
N- <i>omega</i> -CD3-Octadecanoyl monosialoganglioside GM2 (NH ₄ ⁺ salt)	2051	<i>Tay-Sachs and Sandhoff</i>
N- <i>omega</i> -CD3-Octadecanoyl monosialoganglioside GM3 (NH ₄ ⁺ salt)	2052	

AOCS Reference Standards for Edible Oils

マトレヤ社は GC 用標準物質として有用な脂質混合物を多数販売しています。これらの混合物は細心の注意で慎重かつ正確に調製されています。各化合物は混合前に慎重に分析され、不活性ガス存在下で-20℃保存されています。各化合物は構成済の機器で注意深く測定されます。混合後、全ての定性標準物質に合致するか確認するために再分析が行われます。全検査通過後、混合物は包装され、不活性ガス存在下で -20℃保存されます。

動物油、植物油や油脂の定性解析の問題点について検討された結果、米国油化学会は標準物質として確かな混合物を見出しました。各混合物の組成（下の重量組成表を参照）は各種油の組成と類似しています。全ての混合物はメチルエステル型であり、GC分析を直接行うことが可能です。皆様がリストにない混合物をお探しの場合、可能な限り御要望の製品を調製いたします。

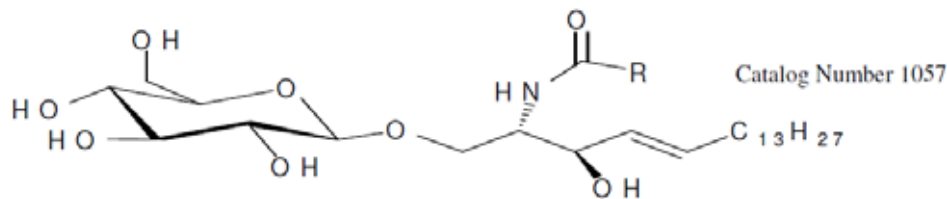
Each methyl ester mixture is carefully prepared by weight and the composition verified by gas chromatography.

The weight percentage of each component is indicated in the Table.

Mix No. Catalog No.	RM-1 1084	RM-2 1085	RM-3 1086	Rapeseed 1083	RM-4 1087	RM-5 1088	RM-6 1089
C8:0 Caprylate						7.0	
C10:0 Caprate						5.0	
C12:0 Laurate						48.0	
C14:0 Myristate			1.0	1.0		15.0	2.0
C16:0 Palmitate	6.0	7.0	4.0	4.0	11.0	7.0	30.0
C16:1 Palmitoleate							3.0
C18:0 Stearate	3.0	5.0	3.0	3.0	3.0	3.0	14.0
C18:1 Oleate	35.0	18.0	45.0	60.0	80.0	12.0	41.0
C18:2 Linoleate	50.0	36.0	15.0	12.0	6.0	3.0	7.0
C18:3 Linolenate	3.0	34.0	3.0	5.0			3.0
C20:0 Arachidate	3.0		3.0	3.0			
C20:1 Eicosenoate				1.0			
C22:0 Behenate			3.0	3.0			
C22:1 Erucate			20.0	5.0			
C24:0 Lignocerate			3.0	3.0			
*There are the oils that the mixtures are suitable for.	Corn Cottonseed Soybean Safflower Sesame Poppy Seed Walnut Kapok Rice	Linseed Perilla Hempseed Rubberseed	Peanut Rapeseed Mustard	Rapeseed	Olive Teaseed Neatsfoot	Coconut Palm Babassu Ouri-ouri	Lard Beef tallow Mutton tallow Palm



Glucocerebrosides (Gaucher's spleen)



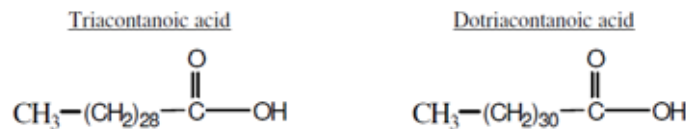
このセレブロシド製品は、ヒドロキシ脂肪酸や非ヒドロキシ脂肪酸でアシル化されたセラミドにグルコースが結合したスフィンゴ糖脂質（グルコセレブロシド）です。皮膚脂質の主要構成化合物であり、層状体形成と水透過障壁の維持に重要な役割を持っています。グルコセレブロシドはラクトシルセラミドや、ほとんどの中性オリゴ糖脂質やガングリオシドへと派生する生合成の前駆体としてとても重要な化合物です¹。グルコセレブロシドは植物、菌類や動物で共通に存在する唯一のスフィンゴ糖脂質であり、植物で最も豊富な糖脂質です。セレブロシドは比較的高い融点（生理学的な体温よりもはるかに高い）を有するため疑似結晶構造を形成します。グルコセレブロシドは細胞膜外葉脂質ラフト中に濃縮される傾向があります。チロシナーゼ（メラニン生合成の鍵酵素）活性に必須であり、植物の防護反応を引き起こしたり、植物の細胞膜を補助して寒さや乾燥によるストレスに耐えられる様に変換すると報告されています。ゴーシュ病ではグルコセレブロシダーゼ欠損によりグルコセレブロシドが脾臓、肝臓、肺、骨髄や脳に蓄積します^{2,3}。このグルコセレブロシド蓄積は化学療法耐性とも関連しています。グルコセレブロシドはエンドサイトーシス経路を介した膜移動の調節機能を有することも明らかにされました⁴。

Catalog Number	Product Name	Unit	Purity
New! 1057; 1057-25	Glucocerebrosides (Gaucher's spleen)	5 mg; 25 mg	98+%

References:

1. D. Sillence et al. "Assay for the transbilayer distribution of glycolipids: selective oxidation of glucosylceramide to glucuronylceramide by TEMPO nitroxyl radicals" *Journal of Lipid Research*, Vol. 41(8) pp. 1252-1260, 2000
2. C. Walden et al. "Accumulation of Glucosylceramide in Murine Testis, Caused by Inhibition of β -Glucosidase 2: IMPLICATIONS FOR SPERMATOGENESIS" *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 282 pp. 32655-32664, 2007
3. R. Brady "Gaucher's disease: past, present and future" *Baillieres Clin Haematol*, Vol. 10:4 pp. 621-634, 1997
4. D. Sillence et al. "Glucosylceramide modulates membrane traffic along the endocytic pathway" *Journal of Lipid Research*, Vol. 43(11) pp. 1837-1845, 2002

Long-Chain Fatty Acids



Catalog Number	Product Name	Unit	Purity
1038	Methyl tetracosanoate	100 mg	98+%
1252	Methyl hexacosanoate	25 mg	98+%
New! 1271	Methyl octacosanoate	50 mg	98+%
New! 1273	Methyl triacontanoate	50 mg	98+%
New! 1275	Methyl dotriacontanoate	50 mg	98+%
New! 2011	Long Chain Fatty Acid Methyl Ester Mix (C24:0, C26:0, C28:0, C30:0, C32:0 methyl esters)	25 mg/ml	98+%

TCM121016YAS3