

学 位 論 文 要 旨	
氏 名	大石 一樹
題 目	魚類肝臓におけるスフィンゴ糖脂質の生理機能解析 (Physiological functions of fish hepatic glycosphingolipids)
<p>スフィンゴ糖脂質は、セラミドに糖鎖が結合した分子で、主に細胞膜上に存在し、哺乳類ではシグナル伝達などに関与している。魚類でも脳や肝臓などに存在しているが、これらの臓器でどのような生理的役割を担っているかはわかっていない。そこで本研究では、脳に次いでスフィンゴ糖脂質が多く発現している肝臓での魚類スフィンゴ糖脂質の生理的役割を明らかにすることを目的とした。</p> <p>まず、絶食時の魚類肝臓におけるスフィンゴ糖脂質の役割を解析した。魚類の重要なエネルギー源である脂質は、肝臓などにトリグリセリド(TG)の形で貯蔵される。この貯蔵脂質は、絶食時に分解され、エネルギー源として消費される。近年、哺乳類では脂質蓄積を制御する様々な分子が報告されているが、魚類ではどのような分子が脂質蓄積の制御を担っているのかは明らかになっていない。そこで、哺乳類肝臓で TG 蓄積の制御因子として報告されているガングリオシドに注目した。メダカを用いた解析から、絶食により TG 分解が起きている肝臓では、ガングリオシド脱シアリル化を担っている <i>neu3a</i> の発現が増加していた。そこで、魚類培養細胞を用いてガングリオシド脱シアリル化が脂質代謝に与える影響を検討したところ、魚類 Neu3 によるガングリオシド脱シアリル化によって蓄積したラクトシルセラミド(LacCer)が、リパーゼの活性化を誘導することで TG 分解を促進していることが示唆された。</p> <p>次に、<i>Edwardsiella tarda</i> 感染における魚類スフィンゴ糖脂質の役割を検討した。<i>E. tarda</i> は細胞表面の膜マイクロドメインを介して宿主細胞内に侵入するが、侵入に関与する宿主側の分子については明らかになっていない。そこで、膜マイクロドメインに多く存在するスフィンゴ糖脂質に着目した。メダカを用いた解析から、<i>E. tarda</i> 感染魚の肝臓ではスフィンゴ糖脂質合成が抑制されており、スフィンゴ糖脂質が感染に関与していることが示唆された。そこで、魚類培養細胞を用いてスフィンゴ糖脂質が <i>E. tarda</i> 感染に与える影響を調べたところ、<i>E. tarda</i> 感受性が高い細胞では LacCer 含有量が高いことがわかった。さらに、LacCer の蓄積を誘導した細胞では <i>E. tarda</i> 感染が促進され、糖脂質合成を阻害した細胞では感染が抑制されたことから、LacCer が <i>E. tarda</i> 感染に影響していることが示唆された。そこで、その作用機序を明らかにするため、<i>E. tarda</i> への LacCer 曝露を行い、その性状変化を観察した。その結果、<i>E. tarda</i> が LacCer と結合することで細胞への感染が阻害され、感染時の足場として LacCer を利用していることが示唆された。</p> <p>以上の結果から、スフィンゴ糖脂質の 1 つである LacCer が、魚類肝臓においてエネルギー代謝や免疫の機能を制御する重要な分子であることが明らかになった。</p>	