

学位論文審査結果の要旨

学位申請者 氏名	大石 一樹
審査委員	主査 鹿児島 大学 准教授 塩崎 一弘
	副査 鹿児島 大学 教授 小松 正治
	副査 鹿児島 大学 准教授 藤田 清貴
	副査 佐賀 大学 教授 濱 洋一郎
	副査 琉球 大学 教授 金子 哲
審査協力者	印
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 (SGL) は、その多くが細胞表面に存在する。SGLは、糖鎖部分の構造を変化させることで、コンホメーションやレセプターによる認識機構、細胞接着や免疫機構などに影響を与え、多様な生理機能を示すことが知られている。また、魚類においては、脳におけるSGL組成が魚類間で保存されているのに対し、肝臓では魚種間で大きく異なることが報告されている。例として、淡水域や沿岸域に棲息する魚の肝臓ではGM3含量が高いのに対し、カツオやマサバといった回遊性で遊泳能力が高い魚の肝臓にはGM4が多く発現している。このことから、肝臓のSGLが各魚種で特徴的な働きをしていることが予想されるが、その生理機能についての報告は少ない。そこで、本論文では、魚類肝臓におけるSGLの生理的意義を明らかにするため、絶食時の脂質代謝とバクテリア感染に着目して解析を行った。</p> <p>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。メダカを用いた解析では、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。この <i>neu3a</i> 遺伝子の発現は、ステロー</p>	

ル調節用疎結合転写因子 1(Srebf1)の制御を受けている可能性が高く、SGL の TG 分解系への関与が示唆された。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。魚類 Neu3 を遺伝子導入した細胞では、シアリダーゼ活性によってガングリオシド GM3 が分解され、ラクトシルセラミド(LacCer)が蓄積する。この細胞にオレイン酸処理を行ったところ、LacCer の蓄積に伴い TG 含量が低下することが見いだされた。そこで LacCer が TG 代謝に与えるメカニズムについて検討したところ、LacCer がリパーゼの活性化を誘導することが示唆された。この結果から、GM3 を肝臓の主要なガングリオシドとする淡水域や沿岸域に棲息する魚種では、必要に応じて LacCer を蓄積させリパーゼの活性化を促すことで、TG 分解の速度を調節している可能性が予想された。

次に、*Edwardsiella tarda* 感染における肝臓 SGL の役割を検討した。*E. tarda* 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。メダカを用いた解析から、*E. tarda* 感染時の肝臓では SGL 合成が抑制されており、その感染への関与が推察された。そこで、魚類培養細胞を用いて SGL が *E. tarda* 感染に与える影響を調べたところ、*E. tarda* 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、Neu3a 遺伝子を導入し LacCer の蓄積を誘導した細胞では *E. tarda* 感染が促進され、グルコシルセラミドシンターゼ阻害剤により糖脂質合成を抑制した細胞では感染が低下したことから、LacCer が *E. tarda* 感染を増強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、*E. tarda* への LacCer 曝露を行い、その性状変化を観察した。その結果、*E. tarda* の LacCer 結合能が認められ、さらに培養細胞への感染が低下しており、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。

以上、本論文では、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を見出した。本論文で明らかになった魚類肝臓 SGL の生理的機能については、これまでの哺乳類での報告とは大きく異なることから、今後の糖鎖生物学に与えるインパクトは非常に大きいと考えられる。こうした理由から、本論文の学術的内容は高く評価されるものであり、博士（水産学）の学位を与えるに十分な価値を有するものと判断した。