

論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨の公表

学位規則第 8 条に基づき、論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

○氏名	小島 寿夫 (こじま ひさお)
○学位の種類	博士 (理学)
○授与番号	甲 第 716 号
○授与年月日	2011 年 3 月 31 日
○学位授与の要件	本学学位規程第 18 条第 1 項 学位規則第 4 条第 1 項
○学位論文の題名	ブラインシュリンプ <i>Artemia franciscana</i> の複合スフィンゴ脂質
○審査委員	(主査) 藤田 典久 (立命館大学薬学部教授) 鈴木 健二 (立命館大学薬学部教授) 伊藤 将弘 (立命館大学生命科学部准教授) 糸乗 前 (滋賀大学教育学部教授)

<論文の内容の要旨>

複合スフィンゴ脂質は、細胞膜上で細胞認識・接着、免疫応答および細胞間シグナル伝達に深く関与しているため、多細胞生物における細胞認識の理解には必須な物質である。一方で、生物種間での存否や構造に差異があるので、生物多様性の理解においても重要である。本論文では、乾燥や極限条件に耐えるブラインシュリンプ卵の複合スフィンゴ脂質構造の解析を行った。まずスフィンゴ脂質を卵から常法により抽出したのち、イオン交換やケイ酸などのカラムクロマトグラフィーにて、精製・純化した。つぎにガスクロマトグラフィーや核磁気共鳴法さらには MALDI-TOF MS 等を用いて、スフィンゴミエリンと新規 8 構造を含む 14 種類のスフィンゴ中性糖脂質の詳細な構造を決定した。

スフィンゴミエリンにおいて、そのセラミド組成は、脂肪酸はベヘン酸を、長鎖塩基は d16:1 と d17:1 を主成分としていた。この組成は、従来知られているスフィンゴミエリンにはない組み合わせであった。一方、中性糖脂質においては、節足動物に特徴的な Arthro 系糖脂質に加えて、それ以外(非 Arthro 系)の糖脂質を同定した。特に高級糖脂質では、Arthro 系をコア構造として持つが、末端構造には非 Arthro 系に特徴的な糖鎖 GlcNAc α 2Fuc が分岐するハイブリッド型構造を取る新規糖脂質構造を同定した。この非常に珍しい末端 GlcNAc α 構造は、哺乳類の胃腺ムチンでピロリ菌の増殖抑制活性を示すことから、今回構造決定した高級糖脂質においてもピロリ菌増殖抑制効果が期待できる。さらに、ブラインシュリンプの近縁種のカプトエビとハウネンエビに対し、末端 GlcNAc α の有無を抗体染色

により解析した結果、ハウネンエビのみしか有さないことが示唆された。新規糖鎖構造を含めた多くの複合スフィンゴ脂質の構造を決定した本研究の成果は、今後複合スフィンゴ脂質の詳細な生理活性や機能の理解に向けての基盤となるものである。

<論文審査の結果の要旨>

複合スフィンゴ脂質は細胞の構築成分としてはもとより、細胞認識やシグナル伝達分子として重要であるが、糖鎖や脂質の構造と機能についてはゲノム解析から直接解読できない点で、ポストゲノム時代の研究課題の一つとして非常に注目されている。本論文は節足動物の複合スフィンゴ脂質を抽出・精製し、スフィンゴミエリンおよび中性糖脂質の構造を解析しており、以下の諸点において評価できる。

- ブラインシュリンプ卵よりスフィンゴミエリンおよび 14 種類の中性糖脂質の化学構造を決定し、そのうち 8 種類は新規の構造であった。
- 本種のスフィンゴミエリンのセラミド組成は、奇数炭素鎖を含む長鎖塩基とベヘン酸を主成分とする脂肪酸からなり、これまで報告されているスフィンゴミエリンには見られない組み合わせであることを見出した。
- 糖鎖解析では節足動物に共通な Arthro 系糖脂質に加え、非 Arthro 系の糖脂質を同定した。後者は、コア構造は Arthro 系で、末端構造に非 Arthro 系の構造が分岐するハイブリッド型を形成する新規の長鎖糖脂質構造であった。
- 哺乳類の胃腺ムチンでは末端 GlcNAc α 構造にピロリ菌の増殖抑制効果が報告されており、本研究で構造決定された高級糖脂質においても同様の構造が認められ、ピロリ菌に対して増殖抑制効果が期待できる。
- 末端 GlcNAc α の抗体を作製し、ブラインシュリンプの近縁種に対し、当該物質の有無を調べたところ、ハウネンエビに類縁物質の存在することを示唆する結果を得た。
- これらの脂質構造の違いは糖の転移酵素の基質特異性と発現制御に基づくことが推測され、種における転移酵素の理化学的性質や進化系統解析などが今後、興味深い研究分野になると考えられる。

以上、本研究ではブラインシュリンプ卵を出発物質として多数の複合スフィンゴ脂質を精製し、新規糖鎖構造を含む構造決定を 22 化合物について行っている。本研究の成果は、今後複合スフィンゴ脂質の詳細な生理活性や生理機能、たとえば卵の耐熱性、抗塩性などの理解に向けての基盤となるほか、脂質構造から見た種の進化系統解析を提案するものである。

本論文審査に関し 2011 年 2 月 2 日（水）10 時 30 分から 11 時 50 分まで、サイエンスコア会議室 4 において公聴会を開催し、申請者による論文要旨の説明の後、審査委員は学位申請者小島寿夫氏に対する口頭試問を行った。各審査委員に加え公聴会参加者より、構造化学的質問、生化学的質問、さらには分子生物学的な質問がなされたが、いずれの質問に対しても申請者の回答は適切なものであった。よって、以上の論文審査と公聴会での口頭

試問結果を踏まえ、本論文は博士の学位に値する論文であると判断した。

<試験または学力確認の結果の要旨>

本論文の主査は、本論文提出者と本学大学院理工学研究科総合理工学専攻博士課程後期課程在学期間中に、研究指導を通じ、日常的に研究討論を行ってきた。また、本論文提出後、主査および副査はそれぞれの立場から論文の内容について評価を行った。

本論文提出者は、本学学位規程第 18 条第 1 項該当者であり、論文内容および公聴会での質疑応答を通して、本論文提出者が十分な学識を有し、課程博士学位に相応しい学力を有していると確認した。

以上の諸点を総合し、本論文提出者に対し、「博士（理学 立命館大学）」の学位を授与することを適当と判断する。