

新規生理活性脂質の探索と機能解析に関する研究

深野, 泰史

<https://hdl.handle.net/2324/1807111>

出版情報：九州大学, 2016, 博士（農学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏名	深野泰史			
論文名	新規生理活性脂質の探索と機能解析に関する研究			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	伊東 信
	副査	九州大学	教授	古屋茂樹
	副査	九州大学	准教授	沖野 望

論文審査の結果の要旨

細胞膜脂質やその代謝物は様々な生命現象において多彩な機能を発揮することが知られている。本研究は、新規な生理活性を持つ脂質やその誘導体を探索・調製し、それらの機能を解析した結果を取り纏めたものである。

まず、海洋細菌 *Pseudomonas* sp. YF-2 を生体触媒とした GM1 (シアル酸を 1 分子有するスフィンゴ糖脂質) の大量調製法を開発している。YF-2 株をポリシアロガングリオシド (シアル酸を複数有するスフィンゴ糖脂質) を含む培地で培養することで GM1 が効率良く生成されることを見出している。次に、YF-2 が分泌するシアリダーゼを精製し、本酵素はポリシアロガングリオシドには作用するが GM1 には作用しないことを示し、微生物変換による GM1 の調製法の基本原理を明らかにしている。さらに、エンドグリコセラミダーゼとスフィンゴ脂質セラミド *N*-デアシラーゼを GM1 に作用させることでそれぞれ GM1 オリゴ糖とリゾ GM1 を調製し、その両者にマウス由来の培養神経芽腫細胞の神経突起伸展促進作用があることを見出している。加えて、GM1 オリゴ糖には無血清培地において培養神経芽腫細胞の生存維持機能があることを示している。

続いて、細胞膜脂質の 1 種であるホスファチジルイノシトールの代謝物であるリゾホスファチジルイノシトール (LPI) 及びその受容体である GPR55 の免疫系における機能を解析している。その結果、LPI はマウス脾細胞におけるリポポリサッカライド (LPS) 誘発性インターフェロン誘導タンパク質 10 の産生を増強すること、混合グリア細胞における LPS 誘発性インターロイキン-10 産生を抑制することを明らかにしている。これらの LPI の免疫応答増強作用は、GPR55 欠損細胞においても観察されたので、GPR55 を介さない反応と推定している。

次に、マウスミクログリアの遊走に關与する脂質を同定するために、ラベルフリーアッセイの 1 種であるインピーダンスベースドアッセイを導入し、最適化している。本アッセイ系において、Gai タンパク質依存的にインピーダンスを上昇させるリガンドは、ミクログリアを遊走させる活性を持つことを見出している。237 種の脂質を本アッセイ系でスクリーニングした結果、上記の指標に合致する脂質として 5-oxo-eicosatetraenoic acid (5-oxo-ETE) を同定している。最後に、5-oxo-ETE が濃度依存的にミクログリアの遊走を促進することを確認している。

以上要するに、本論文は膜脂質の誘導体および代謝物の新規機能を明らかにしたもので、生命機能科学、脂質生化学の発展に寄与する価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (農学) の学位を得る資格を有するものと認める。