




様式9

論文審査結果の要旨

報告番号	甲 創 第 86 号	氏 名	渡 邊 綾 佑
審査委員	主 査	藤 野 裕 道	
	副 査	篠 原 康 雄	
	副 査	山 崎 尚 心	

学位論文題目

lyso スフィンゴ糖脂質が神経細胞死を引き起こす分子機構の解明

審査結果の要旨

リソソーム病であるスフィンゴリピドーシスは、スフィンゴ糖脂質を分解するリソソーム内加水分解酵素の遺伝的欠損により、スフィンゴ糖脂質が過剰に蓄積する先天代謝異常症である。本疾患は、神経細胞死に起因する重篤な中枢神経症状を示すが、その発症機構は不明で治療法も確立されていない。本疾患では、スフィンゴ糖脂質だけでなく lyso スフィンゴ糖脂質も蓄積し、細胞毒性を示すことが報告されているが、細胞毒性に関する詳細な分子メカニズムは不明であり、病態との関連も解明されていない。

渡邊綾佑氏は、lysoGM1 及び lysoGM2 をヒト神経芽細胞種 SH-SY5Y に添加すると PI3K/Akt シグナルを減弱させ、細胞死を起こすこと、lysoGSLs は、 $\mu\text{M}$  程度で PI3K の活性を阻害すること、ドッキングシミュレーションにより、PI3K 分子と lysoGSLs が直接相互作用できることを示した。次に、GM2 ガングリオシドが脳内に蓄積する Sandhoff 病のモデルマウスを用いて、脳組織における lysoGM2 量を測定した結果、モデルマウスの症状の進行に応じて lysoGM2 量が増加することを示した。更にスフィンゴリピドーシスのゴーシェ病、GM1 ガングリオシドーシス及び GM2 ガングリオシドーシスの患者線維芽細胞を用いて Akt のリン酸化レベルを評価した結果、患者細胞では共通して Akt のリン酸化レベルが低下していることを明らかにした。LysoGSLs の蓄積と症状の進行との相関に基づき、lysoGSLs の生成過程をターゲットとする治療法の開発を提案する本論文は学位論文として十分な研究成果であると判断された。