

論文審査結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第167号	氏名	新田 昂大
論文審査担当者	主査 教授	細野 雅祐	
	副査 教授	高橋 知子	
	副査 教授	井ノ口 仁一	

(論文審査の要旨)

スフィンゴ糖脂質の構成脂肪酸が異なる分子種が、生理活性に大きな影響を与えることが最近の研究で示されつつある。本研究では、高脂肪食を KK マウスに 8 週間負荷し糖尿病性腎症モデルを作成した。この高脂肪食負荷 KK マウスの腎臓では、グロボ系糖脂質 Gb3 の発現が著しく増加していた。その分子種解析を、液体クロマトグラフ-タンデム質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて行った結果、Gb3 のセラミド部分のアシル鎖に飽和の極長鎖 (C22, C23, C24) 有する分子種が特に増加していることを見出した。この結果より、グロボ系糖脂質の病態形成への関与が示唆されることから、糖尿病性腎症の病態形成に重要な炎症反応における、グロボ系糖脂質の炎症惹起活性の有無をヒト単球やマウス骨髄由来マクロファージを用いて評価した。その結果、極長鎖グロボ系糖脂質は、Toll-like receptor 4 (TLR4) リガンド (LPS, HMGB1) の存在下、TLR4 選択的なポジティブモジュレーターとして炎症促進活性を持つことが示唆された。また、彼はレプチン受容体に変異した *db/db* マウスでは Gb3 の発現が低く、レプチンの腹腔内投与で、Gb3 の発現が回復することを見いだしている。高脂肪食負荷により肥大した脂肪組織から分泌促進されたレプチンが、腎臓のグロボ系糖脂質の発現を増加させ、増加したグロボ系糖脂質が、TLR4 に作用することで炎症反応を促進し、糖尿病性腎症の病態形成に関与している可能性が本研究より示唆された。これらの研究成果は、糖尿病性腎症の新たな診断法や治療薬開発につながることを期待される。

新田君は、これらの研究成果を原著論文として *Glycobiology* 誌に筆頭著者として発表していることも含め、博士論文に相応しいと判断する。