




論文審査結果の要旨および担当者

報告番号	※乙（薬科学）第 5 号	氏名	宍戸 史
論文審査担当者	主査 教授	顧 建国	
	副査 教授	山口 芳樹	
	副査 教授	井ノ口 仁一	
(論文予備審査の要旨)			
<p>ガングリオシドは真核生物の細胞膜外層に存在し、スフィンゴミエリンやコレステロールと共に、脂質マイクロドメインと呼ばれるシグナル伝達の中継地点を形成している。ガングリオシドはこの脂質マイクロドメインにおいて、その多様な糖鎖構造によってタンパク質の機能を正または負に制御する調節因子として機能している。ガングリオシドは一連のガングリオシド合成酵素群によってゴルジ体で生合成される。安定したガングリオシド供給のためにはガングリオシド合成酵素が小胞体からゴルジ体に運ばれた後、一定時間ゴルジ体に繫留される必要があるが、その詳細なメカニズムは殆ど未解明のままであった。</p> <p>本研究ではガングリオシド合成酵素のゴルジ体繫留メカニズムを明らかにするために、ガングリオシドGM3合成酵素 (α-2,3-sialyltransferase : ST3GAL5) および GM2合成酵素 (β-1,4 <i>N</i>-acetylgalactosaminyltransferase : B4GalNAcT1) の両酵素のアイソフォームおよび種々の変異体について、細胞内局在の観察、細胞内の酵素安定性、ガングリオシド合成酵素自身への糖鎖修飾の成熟度などの解析を行った。その結果、特筆すべき新知見として両酵素のN末端側に配置された塩基性アミノ酸を基盤としたアミノ酸配列、ST3GAL5ではアルギニン(R)/リジン(K)に富む配列 (R/K-based motif) が、B4GalNAcT1ではアルギニン(R)に富む配列 (R-based motif) が、従来から提唱されていた小胞体搬出シグナルや逆行輸送シグナルとして機能するのみでなく、ゴルジ体繫留に寄与していることを見出した。</p> <p>本論文の成果は、英文原著論文3報として報告され、宍戸氏がいずれも筆頭著者である。本研究によって得られた成果は、スフィンゴ糖脂質生合成機構における新局面を開くものであり、今後、スフィンゴ糖脂質生合成の恒常性維持と病態における発現変化の解明に大きく寄与するものである。よって本論文は、博士（薬科学）の学位に値するものと判断する。</p>			