

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 杉本 正志

主査 教授 玉木 長良  
審査担当者 副査 教授 岩永 敏彦  
副査 教授 島山 鎮次  
副査 教授 久下 裕司

### 学位論文題名

分子イメージングを用いたスフィンゴミエリンおよびスフィンゴミエリン合成酵素2の生理機能に関する研究

(Study of physiological functions of sphingomyelin and sphingomyelin synthase 2 by molecular imaging)

申請者は、スフィンゴミエリン (SM) 分子種の組織内分布を可視化しその制御メカニズムを検証することで SM の分子内アシル基鎖長と生理機能との関係を調べた。また、SM 合成酵素 2 (SMS2) の欠損による肝臓における SPL の組成変化と脂肪肝との関係を検討した。

イメージング質量分析法 (IMS)を用いた検討で、SM 分子種の分布がセラミド (Cer) 合成酵素により制御され、C18-SM は細胞体の、C24-SM が髄鞘の機能や構造維持に重要である可能性が示された。また、SMS2 の欠損によって脂肪肝が改善したが、肝細胞特異的に SMS2 を欠損させても脂肪肝は改善せず、肝細胞以外の細胞や組織による制御を受けていることが明らかになった。本研究の結果は、IMS が生体内分子の可視化に有用であることを示すとともに、SMS2 を標的とした脂肪肝の治療や予防のための方策の確立に貢献するものと思われる。

発表後の質疑応答では4人の審査委員から、①肝臓のどの細胞に SMS2 が発現しているか、②腎臓における SM の分布や役割、③細胞体における C18-SM の機能、④ヒトにおける SPL 代謝酵素欠損症の有無、⑤食事由来の脂肪酸組成が SPL の組成に与える影響、⑥SM アシル基鎖長と細胞種および細胞内局在との関係、⑦マイクロドメインを形成する SM の鎖長、⑧極長鎖脂肪酸代謝異常症の解析への応用、⑨IMS の医療応用への可能性、⑩脂肪肝におけるヒトとマウスの種差、⑪脳における解析結果の臨床応用、⑫IMS の定量性における現状と課題、⑬SMS2 阻害剤の評価をどの臓器で行うべきかなどについて、活発な質疑応答があった。申請者はそれぞれの質問に対して自己の実験データや文献的考察に基づいて、適切にまた真摯に返答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。