

( 続紙 1 )

|   |  |    |      |
|---|--|----|------|
| 京都大学  | 博士 ( 農 学 )   | 氏名 | 段 晶晶 |
| 論文題目  | Studies on the Chemostructural and Functional Properties of Sphingolipids as Food Components<br>(食品成分としてのスフィンゴ脂質の化学構造的及び機能的特性に関する研究) |    |      |
| (論文内容の要旨)   |  |    |      |
| <p>スフィンゴ脂質は、細胞内シグナル伝達や脂質ラフトの形成など、生命現象に深く関わっており、とくに細胞生化学分野において精力的な研究が進められている。一方で、食品機能性も大いに期待されているが、その知見は限定的であり、多くの矛盾点が残されている。スフィンゴ脂質の骨格であるスフィンゴイド塩基の化学構造は、生物種によって異なっており、これらを摂取した場合に生体内で再利用されて効果を発揮する可能性は考えにくい。にもかかわらず、スフィンゴ脂質の一種であるセラミドが皮膚の保湿成分として機能していることから、「美肌効果」のイメージが先行して市場が形成されている。したがって、スフィンゴ脂質の食品機能性とその作用機構について、科学的に解明することは、学術的にも産業的にも極めて重要な課題といえる。そこで本論文では、食品機能性成分としてのスフィンゴ脂質に着目してその作用を科学的に評価することを目的とした。海洋生物を含む様々な生物由来のスフィンゴ脂質について、化学的な特性の解析と食品機能性の評価を行い、さらに作用機構の解明を試みた。本論文の内容は以下のように要約される。</p> <p>1. 光散乱検出器を備えた高速液体クロマトグラフを用いるスフィンゴ脂質（セラミドモノヘキサシドとスフィンゴミエリン）の簡易定量法を開発し、海洋生物を含む様々な生物が含有するスフィンゴ脂質の定量に応用した。その結果、海洋生物は陸上生物と比べて同等以上のスフィンゴ脂質を含有していることが明らかとなった。さらに海産無脊椎動物であるナマコのスフィンゴ脂質含有量は、他の生物に比べて極めて多く、とくに内臓に多いことを見出し、未利用の新規素材として有望であることを示した。また、スフィンゴ脂質の化学構造について質量分析装置を用いた解析を行い、ナマコのスフィンゴ脂質は他の生物に比べて極めて多様なスフィンゴイド塩基構造を構成成分として有していることを明らかにした。</p> <p>2. スフィンゴ脂質の経口摂取による皮膚バリア機能改善作用について、特殊飼料により飼育したアトピー性皮膚炎モデルマウスやテープストリッピングによる角層破壊モデルマウスを用いて評価した。これらのモデルでは、経皮水分蒸散量が上昇する。しかし、スフィンゴ脂質（グルコシルセラミドまたはスフィンゴミエリン）を0.1%含む飼料で飼育すると、上昇した経皮水分蒸散量の低下が有意に促進され、皮</p> |  |    |      |

膚バリア機能と保水性が強化されることを見出した。さらに表皮の遺伝子発現変動を解析し、セラミド合成酵素（CerS3とCerS4）の遺伝子発現が、スフィンゴ脂質の摂取により約2倍上昇していることを明らかにした。また、表皮角化細胞（ケラチノサイト）を用いた検討から、極めて低い濃度のスフィンゴイド塩基により、動物実験の場合と同様にセラミド合成酵素の遺伝子発現が促進されることを新たに見出した。この活性はスフィンゴイド塩基の化学構造には依存しないことも示された。経口摂取されたスフィンゴ脂質は、消化管内で一部は消化を受けて、スフィンゴイド塩基となり吸収されるが、その吸収率は極めて低いことが知られている。本研究の結果から、消化管を介して吸収されたわずかなスフィンゴイド塩基が表皮のセラミド合成酵素の発現を促進し、その結果、皮膚バリア機能を強化することが強く示唆された。

3. 1週間のスフィンゴ脂質の経口投与によって、ジニトロフルオロベンゼン（DNFB）誘発耳介浮腫モデルマウスの炎症反応が有意に抑制された。耳介の組織切片について病理解析を行ったところ、皮下組織の膨張および白血球の浸潤が、スフィンゴ脂質の経口投与により抑制されることがわかった。さらに耳介中サイトカインの解析から、TNF $\alpha$ が有意に抑制されることが明らかとなった。また、消化管における炎症についても培養細胞を用いた評価を行った。小腸上皮様細胞において、スフィンゴ脂質はTNF $\alpha$ やH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>によって誘導されるIL-8分泌を有意に抑制することが新たに見出された。これらの結果から、スフィンゴ脂質の新しい食品機能性として、抗炎症作用が新たに見出され、その作用機構にはTNF $\alpha$ が深く関わることが初めて示された。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し  
審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(続紙 2 )

(論文審査の結果の要旨)

スフィンゴ脂質は、細胞膜の構成成分として真核生物に普遍的に存在しており、食品機能成分として注目されてきている。本論文は、海洋生物を含む様々な生物由来のスフィンゴ脂質について、化学構造の特徴と生理機能を明らかにしたものである。評価される点は以下の通りである。

1. スフィンゴ脂質の簡易定量法を開発し、海洋生物を含む様々な生物の含有量を調べた。その結果、海洋生物は陸上生物と比べて同等以上のスフィンゴ脂質を含有していることを明らかにした。特にナマコのスフィンゴ脂質含有量が多いことを見出し、新規素材として有望であることを示した。また、その化学構造も他の生物に比べて多様であることが明らかとなった。
2. 食餌性スフィンゴ脂質の皮膚バリア機能向上作用について、皮膚疾患モデル動物を用いた実験により確認した。このとき、表皮層セラミド合成酵素の有意な発現増加を見出した。また、培養角化細胞にスフィンゴ脂質の構成成分であるスフィンゴイド塩基を添加すると、セラミド合成酵素発現量が有意に増加することを示した。これらの結果から、食餌性スフィンゴ脂質による皮膚バリアの向上作用は、消化管内から吸収されたスフィンゴイド塩基の表皮セラミド合成促進によることが明らかとなった。
3. スフィンゴ脂質の経口投与は、薬剤誘発耳介浮腫モデルマウスの炎症反応を有意に抑制した。このとき、耳介中TNF- $\alpha$ 量も有意に抑制された。さらに、小腸上皮様細胞においても、スフィンゴ脂質はTNF $\alpha$ またはH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>によって誘導されるIL-8分泌を有意に抑制することが見出された。これらの結果から、スフィンゴ脂質の新しい食品機能性として、TNF $\alpha$ を介した炎症に対する抑制作用が示された。

以上のように、本論文は、食品機能性成分としてのスフィンゴ脂質について、化学的特性と新規機能性およびその作用機構を明らかにしたものである。本論文の成果は、効果が期待されているものの学術的な評価が不十分であったスフィンゴ脂質について、食品機能成分としての新たな用途開発に道を開くものであり、海洋生物生産利用学、水産化学、食品機能学の発展に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成24年2月13日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

注) Webでの即日公開を希望しない場合は、以下に公開可能とする日付を記入すること。  
要旨公開可能日： 年 月 日以降