

博士学位論文

内容の要旨及び審査結果の要旨

第 56 号

2025 年 9 月

京 都 産 業 大 学

は し が き

本号は、学位規則（昭和28年4月1日文部省令第9号）第8条の規定による公表を目的とし、令和7年9月23日に本学において博士の学位を授与した者の論文内容の要旨及び論文審査結果の要旨を収録したものである。

学位番号に付した甲は学位規則第4条第1項によるもの（いわゆる課程博士）であり、乙は同条第2項によるもの（いわゆる論文博士）である。

目 次

論文博士

1. シリポーン タングスッザイ Siriporn Tangsudjai [博士 (生命科学)] 1

氏 名（本 籍）	Siriporn Tangsudjai シリポーン タングスツザイ（タイ）
学 位 の 種 類	博士（生命科学）
学 位 記 番 号	乙生 第3号
学位授与年月日	令和7年9月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
論 文 題 目	Role of a beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase4, St3gal4, on the metabolic load in a mouse model of anxiety and depression (うつ・不安症モデルマウスにおける, シアル酸転移酵素 St3gal4 の代謝負荷への関わり)
論 文 審 査 委 員	主 査 加 藤 啓 子 教授 副 査 黒 坂 光 教授 " 川 根 公 樹 准教授

論 文 内 容 の 要 旨

Beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 4, ST3Gal IV, is a sialyltransferase that adds sialic acids to nonreducing glycoproteins. In mice, St3gal4 deficient (KO) mice failed to exhibit the evoked epileptic seizures, while exhibiting anxiety- and depression-like behaviors. In human, it has been reported that single nucleotide polymorphisms (SNPs) of ST3GAL4 are associated with the plasma level of several molecules related to lipid metabolic aberration. Generally, it is well-known that temporal lobe epilepsy and anxiety/depression are associated with obesity, diabetes, and cardiovascular diseases as high risks of comorbidity. The studies included in the present thesis aimed to determine whether the metabolic profile related with ST3Gal IV is consistent between human and mice and then investigate whether St3gal4-deficient mice could be model for anxiety and depression accompanied by metabolic load. As results, the metabolic effects in plasma of *St3gal4*-KO mice were dependent on sexual dimorphism. In female, St3gal4-KO mice exhibited a decrease in cholesterol, VLDL-cholesterol, and of the HDL-cholesterol/LDL-cholesterol ratio. In male, St3gal4-KO mice exhibited a decrease in plasma triglyceride level and a tendency of reduction in plasma cholesterol level, but no differential lipoproteins. These mice phenomena significantly mimicked human blood lipid characteristics, suggesting that the differences in blood lipid composition and transport mechanisms exist only due to the sex distinction, in both mice and humans.

Next, to investigate effect of metabolic load on development of psychiatric disorders, compositions and contents of fatty acids originated from plasma glycerides and free amino acids in plasma were compared between *St3gal4*-KO and wild-type mice. As results, in both sex, the loss of ST3Gal IV decreased plasma

tryptophan, suggesting the differences in transport of tryptophan into the brain and translation to serotonin, which is involved in many emotional behaviors. In female, the loss led to large statistical dispersions of most fatty acids at the proestrus/estrus (PE/E) stage; tended to be lower in most fatty acids than in wild-type mice at the metestrus/diestrus (M/D) stage, especially in arachidonic acid (C20:4) was one of the most affected fatty acids; and decreased lysine level at the proestrus/estrus stage. It suggests that deficiency of *St3gal4* modulates amount of cholesterol and the disordered ratio of lipoproteins, which lead to differential compositions of fatty acids associated with lysine that functions in the production of carnitine, being a key molecule in fatty acid metabolism depending on estrus cycles. Hence, deficiency of *St3gal4* may fail to accurately biosynthesize lipids responsible for estrus cycles. In male, the loss of *ST3Gal IV* increased plasma sarcosine level accompanied by a low body weight and low level of GH/IGF-1 in both the blood and brain. It is reported that sarcosine is reduced with aging and increases by improved proteostasis via dietary restriction in mice and humans. Hence, the loss of *ST3Gal IV* might affect aging and longevity via sarcosine level. Finally, present studies propose that the loss of *ST3Gal IV* modulates metabolic load, leading to developments of psychiatric disorders and aging.

Furthermore, the studies included in the present thesis investigated where the metabolic load occurs and what is molecules in charge on the metabolic load. *In situ* hybridization immunohistochemistry with *St3gal4* riboprobe revealed that *St3gal4* mRNA were highly expressed in basal epithelium cells of the upper digestive system (esophagus and submandibular gland) and the lower part of the digestive system (colon and rectal) in both sex; of the testis and preputial gland in male; and of the vagina and cervix in female. To isolate the cells from tissues for analyzing their metabolic profile, the present study established *St3gal4*^{mCherry/+} mice with a fluorescent reporter, mCherry, knock-in.

Taken together, the present thesis established a model of anxiety and depression accompanied by metabolic load, *St3gal4*-deficient mice, and made a platform for analyzing new molecular mechanisms of comorbidity between psychiatric and metabolic disorders.

論文審査結果の要旨

予備調査の結果を受けて、本博士論文を以下の観点から本審査に付した。

1. 学位論文の評価

本研究は、主要な疾病負担の要因となる精神疾患と代謝性疾患の併存機構を分子レベルで解明することを目的とした、学術的意義の極めて高い研究である。従来の個別疾患に焦点を当てた研究とは異なり、St3gal4 遺伝子が、中枢神経系と全身に及ぶ代謝機構を結ぶ分子基盤として機能する可能性に着目し、併存症の分子機構を統合的に解明する独創的なアプローチを採用している点が高く評価される。

研究手法においては、St3gal4 欠損マウスという適切なモデル系を用いて、行動解析、生化学解析、組織学的解析を組み合わせた包括的なアプローチを実施している。特に雌雄差および発情周期を考慮した詳細な比較解析は性差医学の観点からも価値が高く、ノックインマウスを用いた遺伝子発現パターンの可視化やヒト GWAS データとの対照検討など、多角的な実験手法の組み合わせにより、技術的水準は十分に高い。

研究結果の信頼性についても、実験結果は再現性が高く統計学的解析も適切である。St3gal4 欠損マウスの代謝異常がヒト GWAS 解析結果と一致することでモデルマウスの妥当性が実証され、雄個体における血中及び脳内 ALP 活性と不安様行動との相関は精神疾患発症機構への新たな洞察を提供している。データ解釈は論理的かつ慎重で、過度な推測を避けた適切な考察がなされている。

2. 研究業績

申請者は、英文専門誌に筆頭著者として 1 報の論文を公表している。これは、生命科学研究科・生命科学専攻の学位論文博士申請基準の内規を満たすものである。学会においても、工学研究科・生物工学専攻時に 2 回の研究発表（Neuro2019、第 39 回 JSCR 年会 2020）を行っている。以上より、学位申請に十分な研究業績を備えている。

3. 学位申請論文公聴会

令和 7 年 8 月 4 日に公聴会を開催し、研究成果を公表すると共に、質疑応答による試験をおこなった。発表では、精神疾患と代謝変化という高次機能を結びつける基礎研究の難しさが指摘された。しかしながら、申請者が詳細に検討したモデルマウスの代謝変容に関する実験結果は説得力があり、当該モデルマウスの研究ツールとしての有用性が十分に認められた。

申請者の発表は全体を通じて簡潔かつ明瞭であり、複雑な研究内容を理解しやすく構成・説明していた。質疑応答においては、総じて適切かつ的確な応答を行い、研究内容に対する深い理解と学術的思考力を示した。