

審査の結果の要旨

氏名 衛藤 樹

本研究は細胞膜の主要な構成成分であるリン脂質の脂肪酸組成の決定メカニズムについて調べた。リン脂質合成酵素であるリゾリン脂質アシル転移酵素群に着目し、それぞれの酵素がどの脂肪酸の量を調節しているのかについて調べ、リン脂質の二つの合成経路である *de novo* 経路と *remodeling* 経路の役割について明らかにすることを試みた。さらに、未知のリゾリン脂質アシル転移酵素の同定も試みた。本研究からは以下の結果を得ている。

1. CHO-K1 細胞を用いて、ホスファチジルコリン(PC)合成に関わるリゾリン脂質アシル転移酵素の過剰発現を行い、PC の脂肪酸組成とリゾリン脂質アシル転移酵素活性の測定を行ったところ、lysophosphatidylcholine acyltransferase (LPCAT) 1 が 16:0、LPCAT4 が 18:1、lysophosphatidic acid acyltransferase (LPAAT) 1 と LPAAT2 が 18:2、LPAAT3 が 22:6 の脂肪酸の量を調節していることが示唆された。
2. さまざまな組織を用い、PC の脂肪酸組成と LPCAT 活性、LPAAT 活性の測定を行い、それぞれの活性と脂肪酸組成との相関を調べたところ、16:0 と 18:1 を含む PC は LPCAT 活性との相関が見られ、また 18:2 と 22:6 を含む PC は LPAAT 活性との相関が見られた。この結果と、1 で得られた結果を合わせて、16:0 と 18:1 の脂肪酸は *remodeling* 経路で、18:2 と 22:6 の脂肪酸は *de novo* 経路で入っている可能性が示唆された。
3. 1 と 2 の研究で明らかにならなかった、20:4 の調節機構について、LPCAT3 という酵素が関わっている可能性を考え、研究を行った。C3H10T1/2 細胞を脂肪細胞様に分化させたところ、LPCAT3 の発現誘導が見られ、またそれに伴い、20:4-CoA に対する LPCAT 活性の増加、20:4 を含むリン脂質の増加が見られ、LPCAT3 が 20:4 の量を調節している可能性が考えられた。
4. 今まで基質未知であった LPAAT4 という酵素が、22:6-CoA などの多価不飽和脂肪酸 acyl-CoA をよく認識する LPAAT 活性を持つことを見つけた。この酵素のノックダウンにより、22:6 を含むリン脂質の減少が見ら

れたことから、内在でもリン脂質の脂肪酸組成の調節に関与している可能性が示唆された。

以上、本論文は CHO-K1 細胞を用いた過剰発現細胞の解析、さまざまな組織を用いた相関の解析、C3H10T1/2 細胞の脂肪細胞への分化に伴う活性や脂質組成の変化の解析などを行うことで、リゾリン脂質アシル転移酵素群がどのように脂肪酸組成を調節しているかを包括的に調べた。また新しく、今まで機能未知であった LPAAT4 という酵素の活性も発見した。本研究はまだ明らかになっていない、リン脂質の脂肪酸組成決定メカニズムの解明のために重要な貢献をなすと考え、学位の授与に値すると考えられる。