

学位論文審査の結果の要旨

令和 4 年 12 月 26 日

審査委員	主 査	神鳥 成弘		
	副主査	和田 健司		
	副主査	木下 博之		
願 出 者	専攻	医学	部門	
	学籍 番号	19D741	氏名	RAHMAN SM KHALEDUR
論 文 題 目	Formation of <i>N</i> -acyl-phosphatidylethanolamines by cytosolic phospholipase A ₂ ε in an ex vivo murine model of brain ischemia			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)			

[要 旨]

本論文に関する学位論文公開審査は令和4年12月26日に、主査、副主査、指定討論者を含め8名の参加の下、行われた。

膜グリセロリン脂質の1つである *N*-アシル-ホスファチジルエタノールアミン (NAPE)、および生理活性物質である *N*-アシルエタノールアミン (NAE) は脳虚血中に蓄積される。NAPE は、細胞質ホスホリパーゼ A₂ε (cPLA₂ε)、またはホスホリパーゼ A およびアシルトランスフェラーゼ (PLAAT) ファミリーの酵素によって、ホスファチジルエタノールアミンの *N*-アシル化によって形成される。しかしながら、脳虚血における NAPE 産生の原因となる酵素はまだ明らかとされていない。本論文では、このことを明らかにするために、cPLA₂ε 欠損マウスを複製し、cPLA₂ε の脳虚血中における NAPE 合成の役割について研究を行っている。野生型マウスの脳を用いて分析したところカルシウム依存的 NAPE 産生活性の年齢依存性は、生後1週で最も高いベル型パターンを示し、一方 cPLA₂ε 欠損マウスではこの活性が完全に消失していた。LC-MS/MS 解析では、正常な脳の NAPE レベルは、野生型と cPLA₂ε 欠損マウスの間では有意な違いはなかったが、死後における NAPE およびほとんどの種類の NAE の蓄積は、野生型マウスの断頭した脳でのみ観察された。本論文では、これらの結果から、cPLA₂ε が、脳内のカルシウム依存的 NAPE 形成および虚血中の NAPE と NAE の産生・蓄積に大きく関与しており、基底レベルの NAPE は他の酵素により維持されている、と結論付けている。

本論文で得られた成果は、脳虚血におけるNAPEとNABの産生・蓄積に関して新たな知見を与えるものであり、学術的意義が高く、委員会の合議により、本論文は博士（医学）の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては、

1. cPLA₂ε の発現・活性が生後1週で最大になる機構について
 2. cPLA₂ε の脳内での分布について
 3. LC-MS/MS解析におけるNAPEの同定について
 4. 脳虚血中、cPLA₂ε がNAPEとNABを産生・蓄積する生物学的意義について
 5. cPLA₂ε 欠損マウスではどのような表現型が見られるかについて等、
- 多数の質問が行われた。

申請者はいずれの質問にも的確に応答し、博士（医学）の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲載誌名	BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids 第1867巻, 第12号, 159222		
(公表予定) 掲載年月	2022年 12月	出版社(等)名	Elsevier

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。