




学位論文審査の結果の要旨

平成 26 年 1 月 23 日

審査委員	主査	神鳥 成 弘 		
	副主査	山本 融 		
	副主査	中村 隆 範 		
願出者	専攻	分子情報制御医学	分野	分子細胞医学
	学籍番号	09D734	氏名	篠原 尚樹
論文題目	Enzymological analysis of the tumor suppressor A-C1 reveals a novel group of phospholipid-metabolizing enzymes			
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〕

本研究に関する学位論文審査委員会は平成26年1月23日に行われた。

本研究は、癌原遺伝子 Ras の機能を負に制御する癌抑制因子として単離されたタンパク質分子 A-C1 (別名 HRASLS1) に関して、包括的な酵素学的解析を行うことにより、A-C1 の生体内での機能を明らかにしようとするものである。本研究においては、ヒト、マウス、ラット A-C1 を COS-7 細胞に一過性に発現させ、ヒト A-C1 について高度に精製し、ホスホリパーゼ A1/A2 (PLA1/2) 活性およびアシル基転移活性の測定を詳細に行っている。さらに、放射標識パルミチン酸を用いて代謝標識による生細胞内での機能解析、および逆転写酵素 PCR 法・Real time PCR 法等による A-C1 の臓器分布の解析も行っている。その結果、A-C1 は、PLA1 活性優位に PLA1/2 活性を示し、ホスファチジルエタノールアミンの N-アシル化反応と、リゾホスファチジルコリンの O-アシル化反応を触媒した。また、A-C1 を一過性に発現させた COS-7 細胞においては、N-パルミトイルホスファチジルエタノールアミンが著増しており、A-C1 が生体内でも N-アシル転移酵素として機能している可能性が示唆された。臓器分布の解析において、A-C1 は、精巣、骨格筋、心臓および脳で強く発現していることがわかった。以上の結果から、A-C1 は、他の HRASLS ファミリータンパク質と同様、グリセロリン脂質を基質とする酵素活性を保有し、脂質代謝に関与していることが明らかとなった。これに基づき、申請者は、HRASLS1-5 を Phospholipase A/Acyltransferase1-5 と呼ぶことを提唱している。

本研究で得られた成果は、HRASLSファミリーの生体内での機能について新たな知見を与えたことに意義があり学術的価値が高い。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. リコンビナントタンパク質においてヒトA-C1だけ分子量が小さいのはなぜか。
2. DTTが必須なのは、活性測定時だけか。精製時はどうか。
3. ヒト、マウス、ラットの酵素非活性は同程度なのか。
4. 他のHRASLSファミリーのタンパク質との活性比較においてpH9.0としたのはなぜか。
5. 臓器分布においてヒトの脳がマウス、ラットと比べて少ないのはなぜか。
6. 癌原遺伝子 Rasの抑制効果とHRASLSの活性とはどのような関係があると考えられるか。
7. *N*-パルミトイルホスファチジルエタノールアミンの合成にはPLA1/2 活性が必要か。

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれにも明確に回答し、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	Journal of Lipid Research, 第52巻, 第11号, 1927-1935ページ		
(公表予定) 掲載年月	2011年 11月	出版社(等)名	American Society for Biochemistry and Molecular Biology

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。