

学位論文審査の結果の要旨

平成 27年 2月 16日

審査委員	主査	中村 隆範		
	副主査	神鳥 成弘		
	副主査	平野 隆也		
願出者	専攻	分子情報制御医学専攻	部門	分子細胞医学部門
	学籍番号	11D736	氏名	田井 達也
論文題目	Endogenous molecules stimulating <i>N</i> -acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase (NAAA)			
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27年2月13日に行われた。

N-アシルエタノールアミンは種々の長鎖脂肪酸とエタノールアミンが縮合した構造を持つ脂質分子群であり、動物組織に微量ではあるが広く分布する脂質メデイエーターの一種である。これらの分子には、アナンダミドやパルミトイルエタノールアミド、オレオイルエタノールアミド等が含まれ、それぞれカンナビノイド様生物作用、抗炎症・鎮痛作用、食欲抑制作用といった生物活性を示す。生体内で *N*-アシルエタノールアミンを分解する酵素としては、中性からアルカリ性で働き、小胞体などの膜に存在する脂肪酸アミド加水分解酵素(FAAH)が古くから知られている。一方、同一の反応を触媒するアイソザイムとして、リソソームに局在していて、もっぱら酸性条件で機能する *N*-アシルエタノールアミン水解酸性アミダーゼ(NAAA)が存在する。NAAA はマクロファージで強く発現していて、パルミトイルエタノールアミドと高い反応性を示すことから、本酵素の特異的阻害剤は抗炎症・鎮痛薬としての応用が期待されている。

従来、本酵素の酵素活性を *in vitro* で促進する物質として、非イオン性界面活性剤とSH還元剤ジチオトレイトールが知られていたが、これらの化合物は天然には存在せず、生体内で活性の促進に関わる物質は不明であった。そこで本研究では、内因性のリン脂質やチオール化合物について、組み換えラット NAAA に対する活性促進効果を検討している。すなわち、コリンやエタノールアミンを含有するリン脂質 (ホスファチジルコリン(PC)、ホスファチジルエタノールアミン、スフィンゴミエリン) が強く NAAA 活性を促進し、PCは3 μM~1 mMの範囲で濃度依存的に活性を6.6倍まで上昇させたことを明らかにしている。次に種々の内因性チオール化合物を検討したところ、ジヒドロリポ酸 (還元型 α-リポ酸) が最も強力な促進効果を示し、0.1~1 mMで活性を8.5~9.0倍に上昇させることを明らかにした。以上の結果から、内因性のリン脂質やジヒドロリポ酸がリソソームに局在する NAAA の活性化に貢献している可能性を

提唱している。さらにFAAH欠損マウスの種々の臓器におけるNAAA mRNAの発現レベルを検討し、解析した全ての臓器において野生型マウスと比べて有意な差は見られない結果を得ている。このことから両酵素は同じ反応を触媒するが、FAAHの欠損に伴いNAAAの発現が代償的に上昇することはないと考えられた。

本研究で得られた成果は、生体内でのNAAAの働きを考察する上で有用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. 界面活性剤は酵素と基質のどちらに作用しているのか。
2. 酵素の活性中心にSH基はあるのか。
3. 内在性の活性促進物質を見出したが、その生理的な意味はなにか。
4. NAAAの活性発現にはチオール化合物と界面活性作用物質の両方が必要か。
5. FAAH欠損マウスはどのような表現型を示すか。
6. リン脂質の脂肪酸種によって活性化作用に違いはあるのか。

-など、多数の質問がなされた。

申請者はいずれの質問にも適切に回答し、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	ACS Chem. Neurosci. 第 3 巻, 第 5 号		
(公表予定) 掲 載 年 月	2012 年 5 月	出版社 (等) 名	ACS Publications

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。