




学位論文審査の結果の要旨

平成 31 年 1 月 18 日

審査委員	主査	神鳥 成 弘		
	副主査	山本 融		
	副主査	星野 克明		
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	15D742	氏名	Md Zahir Hussain
論文題目	Comparative analyses of isoforms of the calcium-independent phosphatidylethanolamine <i>N</i> -acyltransferase PLAAT-1 in humans and mice.			
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審査委員会は平成31年1月17日に行われた。

本論文は、重要な脂質メディエーターである *N*-アシルエタノールアミンの前駆体 *N*-アシルホスファチジルエタノールアミンを合成する酵素ホスファチジルエタノールアミン *N*-アシルトランスフェラーゼ (PLAAT) に関するものである。PLAAT ファミリーの5つの酵素 PLAAT-1~5のうち、精巣、脳、骨格筋、心臓で多く発現している PLAAT-1 は、N末端部分の有無によりロングアイソフォーム (PLAAT-1L) とショートアイソフォーム (PLAAT-1S) が存在する。本論文では、ヒトおよびマウス由来の PLAAT-1L および PLAAT-1S に焦点をあてた研究成果を報告している。RT-PCR を用いた mRNA の解析による各生体内組織での発現を調べた結果、ヒトの組織では PLAAT-1L のみの発現が見られたのに対し、マウスでは PLAAT-1L および PLAAT-1S の双方の発現が見られた。共焦点レーザー顕微鏡観察により細胞内小器官での局在を調べた結果、PLAAT-1L は核および細胞質中に観察されたのに対し、PLAAT-1S は細胞質中にのみ観察された。¹⁴C ラベルした基質を用いて酵素活性を調べた結果、PLAAT-1L と PLAAT-1S は、同程度の酵素活性を示した。PLAAT-1L および PLAAT-1S を発現させた細胞内では、*N*-アシルホスファチジルエタノールアミンおよび *N*-アシルエタノールアミンが大きく増加した。本論文では、以上の結果から、ヒトにおいては PLAAT-1L が核および細胞質中で機能しているアイソフォームであること、N末端部分は核移行シグナルが含まれていると結論づけている。

本論文で得られた成果は、ヒトおよびマウス由来PLAAT-1に関する包括的な解析と比較により生体内でのPLAATに機能について新たな知見が得られている点、さらにPLAAT-1が核で機能しているという実験的証拠を初めて明らかにした点について学術的意義が極めて高い。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. 本研究ではPLAAT-1にFLAGタグを付加した組換えタンパク質を用いて細胞内局在や生理機能を解析しているが、タグの付加はそれらに影響を与えないのか。
2. PLAAT-1Sはマウスにのみ存在しており、ヒトでは欠損していることがmRNAレベルでは示されたが、タンパク質レベルでもそうであることを証明することはできないか。
3. ヒトではPLAAT-1Lが存在していないが、プロテアーゼなどによってPLAAT-1が翻訳後修飾を受けて、PLAAT-1Sが生じる可能性はないのか。
4. PLAAT-1Lが核内に局在することが示されたが、その生理的意義は何か。また、PLAAT-1Lはどのように核に移行するのか。
5. PLAAT-1の発現は何らかの刺激によって誘導されるのか。
6. PLAAT-1の反応産物である*N*-アシルホスファチジルエタノールアミンは膜安定化作用を示すとされているが、どのような実験によってその機能が証明されたのか。
7. PLAAT-1Lは核内に局在しているので、*N*-アシルホスファチジルエタノールアミンは核内で合成されるのか。
8. PLAAT-1の活性中心はどのアミノ酸か。また、酵素反応はどのような反応機構で起こるのか。

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	Journal of Lipid Research 第57巻, 第11号, 2051-2060ページ		
(公表予定) 掲 載 年 月	2016年 9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。