

審査の結果の要旨

氏名 井上 貴雄

細胞内 II 型 PAF アセチルヒドロラーゼ (II 型 PAF-AH) は、N 末端にミリスチン酸を結合し、また、他の蛋白質とのホモロジーを持たない非常にユニークなホスホリパーゼである。本酵素はリン脂質性メディエーターである PAF (platelet-activating factor) のアセチル基を加水分解する酵素として同定されたが、PAF を持たない生物種 *C. elegans* にも保存されていることから、PAF 以外のリン脂質を基質とし、より普遍的な生命現象に関与していることが予想された。井上 貴雄は、修士課程において、*C. elegans* における II 型 PAF-AH、*paf-2* が胚発生において上皮細胞に特異的に発現していること、また、*paf-2* 欠損変異体は胚発生中期において上皮組織形成に異常を来し、胚性致死となることを見出ししている。博士課程では、さらに *paf-2* の詳細な作用機構について、以下の解析を行った。

まず、Heat-shock によるコンディショナルな *paf-2* 発現抑制系の確立し、*paf-2* が胚発生以後においても上皮組織に維持に重要な機能を果たすことを見出した。次に、正常および *paf-2* 変異体の脂質を mass spectrometry により網羅的に解析し、*paf-2* 変異体では高度不飽和脂肪酸 (PUFA) を含むリン脂質が減少していることを示した。また、リコンビナント *paf-2* を用いた生化学的解析から、*paf-2* が PUFA を含むリン脂質を基質とすることを明らかにした。さらに、PUFA 合成酵素の変異体を用いた遺伝学的解析から、PUFA を含むリン脂質代謝が上皮組織形成と密接に関与していることを明らかにした。II 型 PAF-AH は分解酵素として同定されたが、脂肪酸鎖をリゾリン脂質の水酸基に転移する活性もっており、リン脂質合成酵素としての側面を持つ。以上の結果から、*C. elegans* において II 型 PAF-AH は、PUFA をリン脂質に導入し、リン脂質における PUFA の含有量を維持する機能を持つと考えられ、II 型 PAF-AH によって合成された PUFA 含有リン脂質が、上皮組織の形成およびその維持に必須の機能を果たしていることが明らかになった。本研究は、脂質分子の全く新しい生理機能を示すとともに、上皮組織の形成メカニズムに新しい概念を提唱するものであり、博士 (薬学) の学位に十分値すると判定した。