

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 邇 嵐

---

真核細胞の生体膜の主要構成成分であるリン脂質には、そのアシル鎖の炭素鎖長や不飽和度の点で多様な分子種が存在する。リン脂質のアシル鎖の交換を行うリモデリングは、生体膜の恒常性の維持や情報伝達等に重要な役割を果たしていると考えられているが、その機構や意義は不明である。本論文は、酵母 *Saccharomyces cerevisiae* において生育に必須な主要リン脂質の1つである phosphatidylethanolamine (PE) のリモデリングのメカニズムとその生理的意義を明らかにすることを目的とし、PE合成を培地の炭素源で制御できる TKY12G 株において PE合成を抑制した場合にも培地に炭素鎖長 10 のアシル鎖を持つ短鎖 PE を添加することによりその生育が支持されることを利用して、PE のアシル鎖のリモデリングについて解析を行ったものである。第1章ではこれら研究の背景と目的が序論として述べられている。

第2章では、TKY12Ga 株において、PE合成を抑制した場合に短鎖 PE で生育が支持されるためには、短鎖 PE が培地から細胞内に取り込まれる必要があること、この取り込みには、Lem3p、Dnf1p、Dnf2p が関与することを示している。更に親水性頭部を安定同位体標識した短鎖 PE を酵母に取り込ませてその代謝変換を質量分析装置により解析した結果、短鎖 PE はリモデリングを受け、16:1 や 18:1 といった正常な長さのアシル基を持つ PE へと変換されていること、そのリモデリングは優先的に *sn*-2 位から始まることを強く示唆している。

第3章では、TKY12Ga 株において、ホスホリパーゼをコードする *SPO1*、*PLB1*、*PLB2*、*PLB3*、*NTE1*、*YOR022c* 遺伝子を破壊しても、短鎖 PE を正常に脱アシル化できることを示唆している。さらに本章では、リゾリン脂質の *sn*-2 位に対するアシルトランスフェラーゼをコードする *ALE1* と *SLC1* 遺伝子の破壊株は、短鎖 PE の *sn*-2 位のリモデリングに欠損をもつこと、それに対して、グリセロール 3 リン酸とジヒドロキシアセトンリン酸の *sn*-1 位に対するアシルトランスフェラーゼをコードする *GAT1* と *GAT2* 遺伝子の破壊株では、短鎖 PE が正常にリモデリングされることが示唆されている。

第4章では短鎖 PE を含むグルコース培地で生育できない変異株、すなわち短鎖 PE を取り込み、利用できない変異株の分離と M25 株は mRNA decapping enzyme をコードする *DCP1* に変異を持つことを明らかにしている。

第5章では TKY12G 株において PE の生合成を抑制した場合に酵母の胞子形成に重篤な欠損が見られたことから、酵母の胞子形成に PE 合成が必要であることを占めした。

以上、本研究は安定同位体標識した短鎖 PE を用いて酵母における膜リン脂質 PE のリモデリングの存在を示し、さらにこの過程におけるアシルトランスフェラーゼの役割を明らかにしたものであり、学術上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。