

審査の結果の要旨

氏名 國枝香南子

本研究はゲノムデータベースより同定された、マウス細胞質型ホスホリパーゼ $A_2\delta$ (mcPLA $_2\delta$) について、その生体内での機能を明らかにするため、その内在性の発現と、その性質について酵素学的解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. mcPLA $_2\delta$ の内在性の発現を検討した結果、RNA レベルの発現が確認されたマウスの胎盤と舌上皮において、mcPLA $_2\delta$ の内在性タンパク質の発現が確認できた。すなわち、mcPLA $_2\delta$ が生体内で機能し得ることが示唆された。
2. mcPLA $_2\delta$ タンパク質を Sf9 細胞にバキュロウィルスを用いて過剰発現し、組換えタンパク質として mcPLA $_2\delta$ を精製し、精製酵素を用いて、mcPLA $_2\delta$ の酵素活性を検討した。mcPLA $_2\delta$ は cPLA $_2$ のパラログとして同定された遺伝子であるので、PLA $_2$ 活性とリゾホスホリパーゼ(LPL)活性について解析を行った。その結果、mcPLA $_2\delta$ は PLA $_2$ 活性と LPL 活性を持つ事が明らかになった。
3. mcPLA $_2\delta$ について、PLA $_1$ 活性を検討すると、PLA $_2$ 活性や LPL 活性より数十倍から百倍強い PLA $_1$ 活性を持つ事が明らかになった。これにより、アミノ酸配列状は cPLA $_2$ に分類される mcPLA $_2\delta$ は酵素学的には PLA $_1$ と呼ぶべき酵素である事が示唆された。
4. mcPLA $_2\delta$ の PLA $_1$ 活性について LC-MS/MS を用いて基質特異性を検討した結果、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸、カルジオリピンを基質とする事が示唆された。
5. ヒトと同様にマウスの乾癬モデルにおいても mcPLA $_2\delta$ はその発現分布が誘導される事が明らかになった。

以上、本論文は mcPLA₂δ について、マウス生体内に内在性の mcPLA₂δ がタンパク質として存在する事を初めて明らかにし、精製酵素を用いた酵素学的な解析から mcPLA₂δ が PLA₁ 活性を主要な活性として持つことを明らかにした。本論文の成果はこれまで未知であった mcPLA₂δ の酵素活性を明らかにし、その生物学的意義を解明するための端緒となるデータを与えるものであり、乾癬など炎症疾患における脂質メディエーター産生と cPLA₂δ の役割についての解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。