

## 審査の結果の要旨

氏名 趙 曉梅

ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> はリン脂質の *sn*-2 位を加水分解することにより遊離脂肪酸とリゾリン脂質を生じる反応を触媒する酵素である。現在、細胞質型ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> (cPLA<sub>2</sub>) として知られる酵素には cPLA<sub>2</sub>α ~ cPLA<sub>2</sub>ζ の 6 種類が存在し、それらのうち cPLA<sub>2</sub>δ、cPLA<sub>2</sub>ε、cPLA<sub>2</sub>ζ はゲノムデータベース検索により推定された新規酵素であり、その機能の詳細については殆ど知られていない。本研究は、マウス細胞質型ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> ε の生体内における役割を明らかにすることを目的として、同酵素に対するポリクローナル抗体の作成、抗体を用いたマウス組織や細胞等における酵素タンパク質発現分布の解析、および、神経細胞における同酵素の細胞内局在解析、RNAi 法による同酵素遺伝子の神経細胞における機能解析等を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. ゲノムから推定された酵素であるマウス cPLA<sub>2</sub>ε が、マウス脳、心臓、骨格筋において、実際にタンパク質として内在的に発現している事が確認された。
2. マウス脳において、マウス cPLA<sub>2</sub>ε はアストロサイトに比べニューロンに比較的高発現していることが示された。
3. 脳もしくはニューロンの成熟過程において、マウス cPLA<sub>2</sub>ε は初期に増加し、その後一定のレベルにまで減少するという特徴的な発現パターンを示した。
4. 細胞内局在解析の結果、マウス cPLA<sub>2</sub>ε はエンドソームに局在することが示された。
5. 遠心分画法による解析の結果、マウス cPLA<sub>2</sub>ε は主として沈殿画分に含まれたことから、同酵素が膜と相互作用している可能性が示された。
6. マウス cPLA<sub>2</sub>ε は Rab11 と相互作用したことから、細胞内において小胞輸送に関わる可能性が示された。
7. 初代培養ニューロンにおける cPLA<sub>2</sub>ε 遺伝子のノックダウン実験において、cPLA<sub>2</sub>ε を RNAi によりノックダウンすると対照 RNAi で処理されたニューロンに比べ、樹状突起の長さの総和、および分枝数が大きいことが見出され、これにより、マウス cPLA<sub>2</sub>ε は樹状突起の発達に関与する可能性が示された。

以上、本論文は発現解析および機能解析により、マウス cPLA<sub>2</sub>ε がニューロンにおいてエンドソームに発現し樹状突起の発達に関わる可能性を示した。本研究は、ゲノムから推定されていたがその機能は全く知られていなかったマウス cPLA<sub>2</sub>ε について、同酵素が神経系において機能している可能性を示したものであり、リン脂質加水分解酵素の神経系における機能の解明に大きく貢献すると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。