

論文審査結果報告書

論文提出者氏名 田部 士郎

学位論文題目： **Lysophosphatidylethanolamine acyltransferase 1/membrane-bound *o*-acyltransferase 1 regulates morphology and function of P19C6 cell-derived neurons**

審査委員（主査）教授 竹内 弘



（副査）教授 自見 英治郎



（副査）教授 松尾 拓



論文審査結果の要旨

生体膜はタンパク質および脂質などで構成されるが、その組成比は細胞や組織により多様である。生体膜の主たる構成成分であるグリセロリン脂質は、細胞機能の制御にも重要な役割を担っている。近年、リゾリン脂質にアシル基を転移する酵素群（リゾリン脂質アシル転移酵素群）が発見された。本酵素群は、生体膜グリセロリン脂質の脂肪酸組成を変化させることにより、膜脂質の多様化や細胞内外の非対称性増加に寄与する。その結果、同酵素群は、細胞の形態や機能も変化させると考えられる。そこで申請者の田部氏は本研究において、リゾリン脂質アシル転移酵素による生体膜グリセロリン脂質組成変化が、分化過程における神経の複雑な形態変化にも関与するのではないかと考え、培養細胞を用いて神経細胞への分化過程における同酵素群の役割について検討した。

マウス胚性腫瘍細胞由来の P19C6 細胞をオールトランス型レチノイン酸処理によって神経細胞に分化させ、リゾリン脂質アシル転移酵素群の遺伝子発現の変化を RT-PCR で解析した。続いて、分化の際に高発現した分子の酵素活性ならびにそれに伴う脂質組成の変動を解析した。次に、神経細胞分化に伴い高発現した酵素の遺伝子発現を抑制し、酵素活性と脂質組成の変動や、神経分化マーカーの遺伝子・タンパク質の発現、そして形態学的・機能的変化を検討した。

P19C6 細胞の神経細胞分化に伴い、数種類のリゾリン脂質アシル転移酵素群のうち、LPEAT1（リゾホスファチジルエタノールアミントランスフェラーゼ 1）遺伝子の発現が大きく増加した。また、LPEAT1 の高発現に伴う LPEAT 活性の増加を認めた。LPEAT1 を siRNA でノックダウンした P19C6 細胞では、LPEAT 活性とともに神経細胞分化マーカーの遺伝子及びタンパク質の発現が減少し、神経突起の伸張が抑制された。また、P19C6 細胞の神経細胞分化に伴い発現する電位依存性カルシウムチャネル依存性の細胞内カルシウムの上昇も抑制された。

以上の結果は、未だ生体内における役割が明らかとなっていない LPEAT1 が神経突起の安定性と神経機能の維持に関与することを示唆する独創的なもので、また、その機序を明らかにし、LPEAT1 の関連試薬を開発することで神経変性疾患等を予防する一助となることが期待されるものであることから、非常に意義深い。

本研究内容に関して、申請者の田部士郎氏に対し、主査と2名の副査、及び審査会参加者から、各実験方法から得られたデータの解釈や、考えられる作用機序、将来的に臨床に還元しうる成果等について質問がなされたが、概ね適切な回答を得た。総じて、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。