

論文要旨

氏名	田部 士郎
タイトル	リゾホスファチジルエタノールアミンアシル転移酵素 1/メンブレンバウンドオーアシル転移酵素 1 は P19C6 細胞由来神経の形態と機能を制御する

論文の要旨

【目的】生体膜はタンパク質および脂質などから成るが、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、細胞機能の制御のためにも働いていることが知られている。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。われわれは、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関与しているのではないかと考えた。そこで神経へ分化する細胞を用いて、分化過程における同酵素群の役割について検討した。

【方法】マウス胚性腫瘍細胞由来のP19C6細胞を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をノックダウンさせ、酵素活性と脂質組成の変動を解析し、神経分化マーカーの遺伝子・タンパクの発現や形態学的・機能的変化を検討した。

【結果】P19C6細胞が神経細胞に分化するのに伴い、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でノックダウンさせたP19C6細胞で、LPEAT活性の減少を認め、神経分化マーカーの遺伝子・タンパク発現が減少し、神経突起伸張の抑制がされた。また、P19C6細胞を神経細胞に分化させた際に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が抑制された。

【考察】リゾリン脂質アシル転移酵素の一つである LPEAT1 の遺伝子発現が、神経細胞分化において増加し、それに伴い LPEAT 活性が増加した。LPEAT1 ノックダウンでは LPEAT 活性の減少とともに、神経分化と機能の抑制を認めた。以上のことより LPEAT1 が神経突起の安定性と神経機能の維持に影響している可能性があることが示唆された。LPEAT1 関連試薬の開発は、神経疾患予防の一助となる可能性が考えられた。