



Title	脂肪酸 酸化と奇数鎖脂肪酸産生の分子機構の解明 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	毛利, 圭佑
Citation	北海道大学. 博士(生命科学) 甲第15787号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/92056
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Keisuke_Mori_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（生命科学）氏名 毛利圭佑

審査担当者	主査	教授	木原	章雄
	副査	教授	中川	真一
	副査	准教授	佐々	貴之
	副査	講師	米田	宏

学位論文題名

脂肪酸 α 酸化と奇数鎖脂肪酸産生の分子機構の解明

博士学位論文審査等の結果について（報告）

一般的な脂肪酸は β 位即ち、2位の炭素における酸化を介して炭素数2ずつ失いながら分解される。一方、2位に水酸基をもつ2-水酸化（2-OH）脂肪酸あるいは3位にメチル基をもつ分岐脂肪酸は β 酸化の基質となることができず、その代わりに α 酸化と呼ばれる別の方法によって分解され、1炭素短くなった脂肪酸（奇数鎖脂肪酸）へと変換される。哺乳類自身は3-メチル脂肪酸を産生しないが、食事には含まれ、代表的な3-メチル脂肪酸はフィタン酸である。一方、哺乳類は自身で2-OH脂肪酸を産生することができ、それらは主にスフィンゴ脂質に取り込まれる。酵母も同様に2-OH脂肪酸を産生でき、酵母スフィンゴ脂質の大部分は2-OH脂肪酸をもつ。これらの2-OH脂肪酸の α 酸化の分子機構は長年不明であったが、近年、著者が所属する研究室では酵母の α 酸化酵素として Mpo1 を、哺乳類における新規 α 酸化酵素として2-ヒドロキシアシル CoA リアーゼ HACL2 をそれぞれ同定した。しかし、酵母 Mpo1 は既知のドメイン・モチーフをもたないため、その触媒基や触媒機構は不明であり、哺乳類の2-ヒドロキシアシル CoA リアーゼには HACL1 と HACL2 の2つのアイソザイムが存在するが、2-OH脂肪酸と3-メチル脂肪酸の α 酸化に対するそれぞれのアイソザイムの寄与は不明であった。また、 α 酸化が生体に存在する奇数鎖脂肪酸の産生にどのくらい寄与しているかも不明であった。そこで、著者はこれらの不明点を明らかにすることで、 α 酸化の分子機構の解明を目指した。

著者はまず、Mpo1 の触媒基と触媒機構を明らかとするために活性に重要なアミノ酸残基を探索した。様々な生物の Mpo1 ホモログのアミノ酸配列を比較し、高度に保存されている3つの His 残基を見出した。次に著者はこれらのヒスチジン残基のアラニン置換体を作成後、活性測定を行い、いずれのヒスチジン残基も活性に重要であることを明らかにした。Mpo1 の活性に Fe^{2+} が必要であることが以前の解析から明らかとなっていたため、これらのヒスチジン残基は Fe^{2+} との結合に関与していると考えられた。著者はさらに Mpo1 が触媒する α 酸化反応において酸化剤として用いられる分子の同定を試み、酸素が関わることを見出した。これらの結果を基に、著者は Fe^{2+} を介して酵素に結合した酸素分子が Mpo1 の触媒する反応において酸化剤として働くモデルを提唱した。

哺乳類の α 酸化に関わる HACL1 および HACL2 の2-OH脂肪酸および3-メチル脂肪酸に対する寄与を明らかにするため、著者は *Hacl1* または *Hacl2* を単独欠損あるいは二重欠損させた CHO-K1 細胞を用いてそれらの代謝の解析を行った。その結果、著者は2-OH脂肪酸の α 酸化において HACL1 および HACL2 はともに活

性を示すものの、HACL2の寄与が大きいことを見出した。一方、フィタン酸の α 酸化においてはHACL1が主に寄与することが明らかとなった。

生体組織における2-OH脂肪酸の α 酸化および奇数鎖脂肪酸産生におけるHACL2の寄与を解明するために、著者は野生型マウスの17組織中の脂質組成を解析すると共に、*Hacl2* KOマウスを作製してその脂質組成を野生型マウスと比較した。その結果、野生型マウスの脳、胃、顎下腺において2-OH脂肪酸含有スフィンゴ脂質が多く存在していた。*Hacl2* KOマウスでは奇数鎖の脂肪酸を含有するセラミドが多くの組織において減少し、逆に、2-OH脂肪酸を含むセラミドがほとんどの組織において増加した。この中でも、特に2-OH脂肪酸が豊富に存在する脳および胃では、奇数鎖を含有する脳のヘキソシルセラミドおよび胃のセラミドが大きく減少していた。

本研究において著者は酵母と哺乳類の α 酸化酵素の触媒機構、基質特異性、哺乳類組織における α 酸化脂質の分布、奇数鎖脂肪酸の産生における*Hacl2*の関与などを明らかにし、これまで不明であった α 酸化の分子機構の解明に大きく寄与した。 α 酸化は2-OH脂肪酸や3-メチル脂肪酸の唯一の分解経路であるため、その破綻は様々な病態と結びつくことが予想される。実際に3-メチル脂肪酸の分解異常としてはレフサム病が知られている。一方、2-OH脂肪酸の分解異常に関しては未だほとんど知見がない。本研究によって α 酸化の分子機構が解明されたことで、今後2-OH脂肪酸の代謝異常と疾患の関連が明らかになることが期待される。以上のことから、著者が北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認める。