



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	トランス2-エノイルCoAレダクターゼ TERの役割と病態の解明 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	安部, 健介
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第12372号
Issue Date	2016-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/62529
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Kensuke_Abe_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学）氏 名 安 部 健 介

審査担当者	主 査	教 授	木 原	章 雄
	副 査	教 授	前 仲	勝 実
	副 査	准教授	佐 々	貴 之
	副 査	准教授	尾 瀬	農 之

学 位 論 文 題 名

トランス 2-エノイル CoA レダクターゼ *TER* の役割と病態の解明

博士学位論文審査等の結果について（報告）

スフィンゴ脂質は真核生物に普遍的に存在する脂質であり、その代謝経路は真核生物間で保存されている。一般的に生体分子の濃度は合成と分解のバランスによって狭い範囲に保たれており、その異常は多くの場合疾患へとつながる。このことはスフィンゴ脂質に特有の成分である長鎖塩基スフィンゴシンについても当てはまる。しかし、スフィンゴシンの分解経路に関しては長い間詳細が不明であった。そのような背景の中、本学位論文の著者が所属する研究室は最近スフィンゴシンの分解経路の大部分について明らかにすることに成功した。一方で、この分解経路の最後のステップ（トランス-2-ヘキサデカノイル CoA からパルミトイル CoA への変換）を触媒する酵素遺伝子は未同定なままであった。そこで本学位論文では、その同定を目指して研究を行った。

本学位論文ではスフィンゴシン分解経路の最終反応を触媒する酵素遺伝子としてトランス 2-エノイル CoA レダクターゼ *TER* を同定した。*TER* はこれまで極長鎖脂肪酸産生に働く脂肪酸伸長サイクル（4 ステップにより構成される）の最後のステップを触媒する酵素として知られていたものであった。本学位論文の結果により、*TER* がスフィンゴシン分解経路と極長鎖脂肪酸産生という2つの脂質代謝経路で働くことが明らかになった。

最近、*TER* のミスセンス変異（P182L 変異）が非症候性精神遅滞を引き起こすことが報告された。しかし、その報告ではこの変異がスフィンゴシン分解、極長鎖脂肪酸産生にどのような影響を与え、病態を引き起こしたかについては解析されていなかった。そこで、本学位論文ではこの問題に焦点を当てた研究を行った。その結果、P182L 変異が *TER* のタンパク質の安定性及び活性を低下させ、炭素数 24 の極長鎖脂肪酸含有スフィンゴ脂質量を低下させることを見出した。一方、スフィンゴシン分解には明確な異常は認められなかった。脳のミエリンでは炭素数 24 の極長鎖脂肪酸含有ガラクトシルセラミド（スフィンゴ脂質の一種）がミエリン形成／維持に重要であることが知られている。本学位論文の結果から、*TER* P182L 変異がミエリン異常を引き起こし、精神遅滞を引き起こすことが示唆された。また、本学位論文では、*TER* が脂肪酸伸長サイクルの第三ステップを触媒する 3-ヒドロキシシアシル CoA 脱水酵素の活性制御に働くことも明らかにしている。

哺乳類には *TER* とアミノ酸配列が類似した *TERL* が存在するが、その生理的役割は全く不明であった。本学位論文では *TERL* が筋肉と心臓特異的に発現し、筋芽細胞から筋管細胞へ分化する過程で働くことを明らかにした。

以上のように、本学位論文では、1) *TER* を同定することでスフィンゴシン分

解経路の全容を解明し， 2) *TER* 変異による非症候性精神遅滞発症の分子機構を明らかにし， 3) *TER* ホモログである *TERL* の機能解明に成功した。これらのことは，スフィンゴ脂質／極長鎖脂肪酸代謝の統合的理解という点で学術的な価値が極めて高く，さらにスフィンゴ脂質／極長鎖脂肪酸が関連する病態を理解する上でも有用である。以上のことから，著者が北海道大学博士（薬科学）の学位を受領するに十分な資質を有するものであることを認める。