

氏 名	三 木 義 信 のぶ
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 495 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 53 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Acyl-acceptor specificities of 1-acylglycerolphosphate acyltransferase and 1-acylglycerophosphorylcholine acyltransferase resolved from rat liver microsomes (ラット肝ミクロゾームより可溶化した 1-アシルグリセロールフォスフェート アシルトランスフェラーゼと 1-アシルグリセロフォスフォルコリンアシルトランスフェラーゼのアシル受容体特異性に関する研究) (主査) 教 授 村 地 孝 教 授 沼 正 作 教 授 半 田 肇
論 文 調 査 委 員	

論 文 内 容 の 要 旨

天然のグリセロ磷脂質分子内の脂肪酸の結合様式には一定の規則性が見られる。即ち、グリセロール骨格の 1 位には主に飽和脂肪酸、2 位には主に不飽和脂肪酸が分布している。このような特異的脂肪酸分布の機構を酵素学的に解明するためには、それぞれの位置へアシル基を導入する種々の acyltransferase の性質を明確にしなければならない。ところが、これらの酵素は膜結合性であるためミクロゾームを使った研究からは一貫した結論が得られず今尚議論の多いところである。一方、山下等は、ミクロゾームから可溶化し、互に分離した glycerolphosphate (GP) acyltransferase, 1-acylglycerolphosphate (1-AGP) acyltransferase, 1-acylglycerophorylcholine (1-AGPC) acyltransferase の性質を検討し、グリセロ磷脂質分子内の特異的脂肪酸分布は酵素のアシル供与体特異性により説明できることを示した。しかしながら、ここで観察された 1-AGP acyltransferase と 1-AGPC acyltransferase のアシル供与体特異性は、1 位に種々の分子種の脂肪酸を含む卵黄レシチン由来のアシル受容体を使って得たものである。従って、1 位脂肪酸が均一な受容体を用いた時、両酵素が如何なるアシル供与体特異性を示すかは不明であった。一方、これ等 2 つの酵素のアシル受容体特異性、即ち受容体の 1 位アシル基及び 3 位極性基に関する基質特異性は未だ全く解明されていなかった。著者はこれらの問題を究明するために 1 位に異なる脂肪酸 (myristic, palmitic, stearic, oleic, linoleic, 又は arachidonic acid) を有する 1-AGP, 1-AGPC 及び 3 位に異なる極性基 (phosphorylcholine, phosphoryldimethylethanolamine, phosphorylmonomethylethanolamine, phosphorylethanolamine, phosphorylethanol 又は phosphate) を有する 1-アシルグリセロ磷脂質を合成しアシル受容体に供した。また、受容体の 3 位極性基に関する特異性の検索は両酵素が互に分離されない限り不可能であったが、著者はラット肝ミクロゾームを Triton X-100 で可溶化後、Sephacrose 2B ゲル濾過及び庶糖密度勾配遠心法にて互に分離した 1-AGP acyltransferase と 1-AGPC acyltransferase を使い初めてこれを究明し得た。その結果、次の事が明かとなった。1) 両酵素はアシル受容体の 1 位アシル基に関しては広い基質特異性を示し、異なる脂肪酸を持つ種々の受容体は同程度に基質として有

効であった。2) 1-AGPC acyltransferase の受容体 3 位極性基に関する特異性は phosphorylcholine>phosphoryldimethylethanolamine>phosphoryl-monomethylethanolamine≈phosphorylethanolamine であり、1-acyl-sn-glycerol 3-phosphate は受容体とはならなかった。一方、1-AGP acyltransferase では 1-acyl-sn-glycerol 3-phosphate が唯一の有効な基質であった。3) 2 つの酵素のアシル供与体特異性は受容体の 1 位アシル基の種類によらず本質的に不変であり、天然の基質で得られた結果とよく一致した。また、1-AGPC acyltransferase のアシル供与体特異性は受容体の 3 位極性基によっても影響されなかった。

今回著者は互に分離した 1-AGP acyltransferase, 1-AGPC acyltransferase 及び合成基質を用いて初めて、これ等の酵素のアシル受容体特異性を明確にする事ができた。更に単一分子種の受容体を使い両酵素のアシル供与体特異性を解明すると共に 1-AGPC acyltransferase のアシル供与体に及ぼす受容体 3 位極性基の影響をも明らかにした。2 つの酵素がアシル受容体の 1 位アシル基に関して広い特異性を持っているという事実は GP acyltransferase により 1 位に導入された脂肪酸が次のアシル化反応に際し維持されるという事を示している。また、両酵素が有する受容体の 3 位極性基に関する明確な特異性はそれらのアシル供与体特異性と共に 1-AGP acyltransferase 及び 1-AGPC acyltransferase がそれぞれのアシル化の段階で特異的な脂肪酸を導入する上で極めて重要な役割を果している結論される。

論文審査の結果の要旨

天然のグリセロ脂質分子内ではグリセロール骨格の 1 位に飽和、2 位に不飽和脂肪酸が結合している。このような特異的脂肪酸分布の機構を酵素学的に解明するためにはそれぞれの位置へアシル基を導入する種々の酵素の性質を明らかにしなければならない。これらの酵素はミクロゾームに存在するが最近になり glycerolphosphate acyltransferase, 1-acylglycerolphosphate acyltransferase, 1-acylglycerophosphorylcholine acyltransferase がミクロゾームより互に分離され、これらの酵素のアシル供与体特異性でグリセロ脂質内の特異的脂肪酸分布が説明されている。しかしながら、互に分離されたこれらの酵素のアシル受容体特異性は不明であった。そこで著者は 1-acylglycerolphosphate acyltransferase と 1-acylglycerophosphorylcholine acyltransferase のアシル受容体の 1 位アシル基及び 3 位極性基に関する特異性を明確にするとともに両酵素のアシル供与体特異性を更に検討してみた。その結果、1-acylglycerolphosphate acyltransferase と 1-acylglycerophosphorylcholine acyltransferase のアシル受容体特異性はアシル供与体特異性と共に両酵素がそれぞれのアシル化の段階で特異脂肪酸をグリセロ脂質の 2 位へ導入する上で重要な役割を果している事が判明した。

以上の研究は 1-acylglycerolphosphate acyltransferase と 1-acylglycerophosphorylcholine acyltransferase のアシル受容体の特異性を明かにした価値ある論文である。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。