




論文審査結果の要旨

報告番号	甲 葉 第 233 号	氏 名	Md Hanif Ali
審査委員	主 査	小暮 健太郎 	
	副 査	土屋 浩一郎 	
	副 査	藤野 裕道 	

学位論文題目

Study on metabolism of very long-chain fatty acids in peroxisomes and their related disease

(極長鎖脂肪酸のペルオキシソームにおける代謝と関連疾患に関する研究)

審査結果の要旨

ペルオキシソームは真核生物に広く保存されている細胞内小器官の一つであり、極長鎖脂肪酸 (VLCFA) の β 酸化など、脂質代謝において重要な役割を担う。X連鎖性副腎白質ジストロフィーなど、ペルオキシソームにおける脂肪酸代謝が障害されると極長鎖脂肪酸が全身に蓄積するとともに、脱髄などの神経変性がみられる。しかしながら、そのようなペルオキシソーム病における極長鎖脂肪酸蓄積が脱髄を誘導する機序は不明であり、治療標的も見つかっていない。脱髄の発症機序など病理解明には培養細胞実験や *in vitro* の生化学的実験が欠かせないが、極長鎖脂肪酸が水に溶けないため、そのような解析ができないでいた。申請者は本研究において、独自の脂肪酸溶解法を開発することで、C26までの脂肪酸を水性溶媒に溶解させることを可能にした。この方法を用いて、極長鎖脂肪酸の細胞への取り込み、代謝、細胞毒性を調べた。その結果、ペルオキシソーム欠損細胞で特に細胞毒性が強い極長鎖脂肪酸を特定した。また、その細胞毒性が脂肪酸毒性と呼ばれる小胞体ストレスの一種であることを示し、ペルオキシソームがその解毒を担っていることも解明した。この発見は極長鎖脂肪酸の蓄積による脱髄の発症機構の解明に資する研究成果であり、ペルオキシソーム病の治療標的の特定に向け重要な知見である。

審査会では、この研究内容を口頭で発表させ、質疑に応答させた。発表内容、質疑応答ともに、申請者がこの領域における知識と理解を有していることを示すものであった。