

審査の結果の要旨

氏名 大木 悠佑

生体膜の主要な構成成分であるリン脂質は、極性頭部と 2 本の脂肪酸の組み合わせにより、1000 種を超える多様な分子種が生体内に存在している。一方で、細胞は細胞種ごとに特徴的なリン脂質分子種組成を持ち、自身の機能に適した独自の膜環境を形成していると考えられる。しかし、リン脂質の代謝系は複雑であるため、どのようにして細胞種に特徴的な膜環境が生み出されるのか、またその膜環境がどのように細胞機能に寄与しているのか、不明な点が多く残されている。

大木悠佑は、M ϕ の炎症応答における dipalmitoyl phosphatidylcholine (DPPC) という特殊なリン脂質の生体内機能に関して以下の点を明らかにした。

- (1) 飽和脂肪酸である DPPC がさまざまな細胞種の中で、特に、生体から単離したマクロファージ (M ϕ) に豊富に存在する。
 - (2) 骨髄由来培養 M ϕ (BMDM) は DPPC レベルが低いが、DPPC を導入するとリポ多糖 (LPS) による炎症応答が顕著に増強される。
- さらに、M ϕ における DPPC の産生経路に関して、
- (3) 当初 DPPC の産生酵素として想定した LPCAT1 KO 由来の M ϕ では DPPC 合成活性が残存し DPPC も高レベルで存在する。
 - (4) LPCAT1 以外にも LPGAT1, LPEAT2 が DPPC 産生活性を有する。
 - (5) LPCAT1/LPEAT2、LPCAT1/LPGAT1 二重欠損 (DKO) マウスでも DPPC が減少しない
 - (6) 18:0 リゾ PC の添加によって DPPC が減少し LPS 応答性が減弱する

これらの結果から、DPPC は M ϕ の炎症応答促進因子であること、DPPC の産生には非常に多くの経路が関与すること、ステアリン酸含有リゾ PC の添加で、炎症応答を抑制できることなどの新規知見が得られた。

以上のように、本研究で大木悠佑は、生体内 M ϕ の炎症応答における DPPC の重要性を明らかにし、また、産生経路に関する新知見を得た。本研究の知見は、新規リン脂質分子の炎症反応における機能解明を行ったというだけでなく、栄養学、脂質生物学、薬学・創薬にも大きく貢献する。

よって本論文は博士 (薬科学) の学位請求論文として合格と認められる。