

審査の結果の要旨

氏名 野村 弘一郎

本研究は、細胞質型ホスホリパーゼ $A_2\alpha$ (cPLA $_2\alpha$) に類似したアミノ酸配列を持つタンパク質で、PLA $_2$ 活性を持つことが知られている細胞質型ホスホリパーゼ $A_2\beta$ (cPLA $_2\beta$) の生体内における役割を解明する目的で、cPLA $_2\beta$ を欠損したマウス (cPLA $_2\beta$ KO マウス) を作製し、接触性皮膚炎モデルにおける表現型を解析したもので、以下の結果を得ている。

1. cPLA $_2\beta$ KO マウスは、ジニトロフルオロベンゼン (DNFB) を耳介に塗布することで誘発される接触性皮膚炎モデルにおいて、耳介の厚みを測定し、野生型マウスよりも強い反応を示すことを見いだした。組織学的な解析から、出血や浮腫が顕著であることが示された。
2. 惹起相におけるリンパ節での細胞増殖を評価する目的で、感作が成立したマウスからリンパ節を取り出し、抗原存在下で培養した後、 ^3H で標識されたチミジンを培地に加え、その取り込みを評価したところ、cPLA $_2\beta$ KO マウスでは、野生型マウスと比べ、細胞増殖が活発であることが示された。
3. 惹起相における皮膚からメタノールを用いて脂溶性画分を抽出し、エイコサノイドを一斉定量したところ、cPLA $_2\beta$ KO マウスにおけるプロスタグランジン類やロイコトリエン B $_4$ の産生は、野生型マウスにおけるそれを大きく上回っていた。
4. 惹起相における皮膚や、感作相におけるリンパ節からメタノールを用いて脂溶性画分を抽出し、リゾリン脂質の一斉定量を行ったところ、100 種類以上の分子種が検出された。その結果に対し、主成分分析を行い、主成分負荷量の値から、DNFB 依存的に、あるいは遺伝子型によって量に変化するリゾリン脂質が存在することを見いだした。これによって、cPLA $_2\beta$ の有無がリン脂質組成に影響を与えることを示したと同時に、多数の分子種の一斉定量において、主成分分析が有用である可能性を示した。

以上、本論文は、cPLA $_2\beta$ が DNFB に誘発される接触性皮膚炎の惹起相において、T 細胞の増殖に対して抑制的に働くことで、皮膚における局所的な炎症を抑制していることを示しており、cPLA $_2\beta$ が生体内で免疫応答に関与していることを明らかにした。また、エイコサノイド産生やリン脂質組成が cPLA $_2\beta$ の有無に応じて変化することも示した。本研究はこれまで未知であった生体内における cPLA $_2\beta$ の役割の 1 つを示しており、PLA $_2$ によるリン脂質代謝およびそれと疾患との関係の解明に貢献していると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。