

# 論文内容要旨

## 論文題目

炎症反応下の免疫担当細胞における  
ジアシルグリセロールキナーゼアイソザイムの発現誘導

責任講座： 生命情報科学 講座

氏名：小寺 雅一

## 【内容要旨】

ジアシルグリセロールキナーゼ (DGK) は、細胞内二次伝達物質 DG をリン酸化してホスファチジン酸に変換する酵素であり、これまで哺乳類で 9 種のアイソザイムが同定されている。本研究では炎症反応下の免疫担当細胞における DGK 各アイソザイムの機能解析を目的に、ラット lipopolysaccharide (LPS) 誘導炎症反応モデルの脾臓とヒト血球系細胞株を用いて各アイソザイム mRNA の発現変化を RT-PCR 法で詳細に検討した。動物モデルの解析においては LPS 投与群の脾臓において DGK $\epsilon$  mRNA の発現が有意に増加した。ヒト血球系細胞株を用いた解析においては LPS、IL-2、ホルボールエステル (TPA) の各刺激における発現変化を検討した。その結果 LPS および IL-2 刺激により DGK $\epsilon$  mRNA が刺激後 20 分から著しく増加し、60 分後から減少傾向を示した。一方、TPA 刺激ではいずれの DGK アイソザイムの量的変化も認められなかった。DGK $\epsilon$  は、アラキドン酸含有 DG に基質特異性を示し、イノシトールリン脂質 (PI) 代謝に特異的に関与すると考えられている。本研究により、LPS 等の炎症反応において、免疫担当細胞における DGK $\epsilon$  mRNA が早期に発現増強を示すことが明らかとなり、PI 代謝が亢進する可能性が示唆された。

平成 17年 1月 31日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 山本 雅一

論文題目： 炎症反応下の免疫担当細胞における  
ジアシルグリセロールキナーゼアイソザイムの発現誘導

審査委員：主審査委員

浅尾 裕信



副審査委員

小谷 直樹



副審査委員

本郷 誠治



審査終了日：平成 16年 12月 27日

### 【 論文審査結果要旨 】

ジアシルグリセロールキナーゼ (DGK) は、プロテインキナーゼCの活性化に関わる細胞内情報伝達分子ジアシルグリセロール (DG) をリン酸化してホスファチジン酸に変換する酵素である。これまで哺乳類のDGKには9種のアイソザイムが同定されているが、それぞれのアイソザイムの免疫系細胞における発現誘導や機能はまだ十分には知られていない。

本研究では免疫応答時の各種DGKアイソザイムの機能解析を目的として実験を計画し、以下の結果を得た。1) ヒト抹消血由来の血球系細胞での各種DGKアイソザイムの発現をRT-PCR法で測定した。ヒト抹消血中CD14、CD4、CD8、CD19陽性の各細胞分画でDGKアイソザイムを測定した結果、DGK  $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\zeta$ 、 $\theta$  mRNAは全ての細胞分画で発現していたが、 $\gamma$ はCD14陽性細胞に強く、また $\beta$ 、 $\iota$ はどの分画にも発現は見られなかった。2) *in vivo*での炎症反応のモデルとして、ラット腹腔にリポポリサッカライド (LPS) を投与し、そのラット脾臓細胞でのDGKアイソザイムの発現を時間経過を追ってRT-PCR法で測定した。その結果、LPS刺激後30分でDGK  $\epsilon$  mRNA発現が増加したのに対し、DGK  $\gamma$  および  $\iota$  mRNAは減少傾向を示した。3) ヒトT細胞株や骨髓球系細胞株をLPSやIL-2で直接刺激した時にもDGK  $\epsilon$  mRNA発現のみが一過性に著しく増加することが確認された。4) ヒトDGK  $\epsilon$  の発現ベクターを構築し、細胞内で発現させた結果、DGK  $\epsilon$  は主に細胞内小胞体に局在することが示された。

以上の結果より、免疫系にとってある種のDGKアイソザイムは細胞特異的な、あるいは刺激依存性の発現制御を受けていることが示された。とくにDGK  $\epsilon$  は*in vivo*での免疫応答中やLPSやIL-2といった細胞に対する直接刺激によっても発現が誘導されることから、免疫担当細胞での重要性が示唆された。DGK  $\epsilon$  はアラキドン酸を含むDGに対して基質特異性が高く、イノシトールリン脂質代謝に関与することから、免疫系でのPI代謝調節機構に重要な役割を担っている可能性がある。免疫担当細胞でのDGKアイソザイムの発現を詳細に検討した研究はまだなく、実験および統計処理の方法などいくつか指摘された点はあったが、概ね正しく行われており信頼できるデータである。関連する事項についての質疑応答も的確であり、学位審査委員会は本研究が博士 (医学) の授与に値するものであると判定した。

(1, 200字以内)