

審査結果の要旨

氏名 園田 洋史

細菌は外毒素と総称される様々な毒素を細胞外に分泌するが、この外毒素の一つにホスホリパーゼ D (PLD)がある。PLD は生物界に広く存在し、ホスファチジルコリン(PC)の極性頭部を加水分解し、ホスファチジン酸 (PA)を産生する酵素である。哺乳類 PLD は細胞内に存在し、様々な刺激に応じて活性化され、細胞内小胞輸送・細胞分化・増殖など多彩な生命現象に関与する。また、細菌の分泌する PLD は、宿主の膜リン脂質に作用し毒性を発揮すると考えられている。しかし、これら哺乳類 PLD、バクテリア PLD の作用が最終的にどのような脂質、或いは標的分子を介して惹起されるかについて不明な点は多かった。一方、園田洋史は修士課程において、PA に作用して LPA を産生する酵素、膜結合型 PA 選択的 PLA₁(mPA-PLA_{1α})を哺乳類に見出し、その生化学的解析を行ってきた。本酵素は細胞外に存在し、本酵素を発現した細胞では、細胞外から Bacterial PLD を添加し、形質膜上の PA を強制的に増大させた場合に、LPA の産生が顕著に増大することを明らかにした。この結果から、園田洋史は外毒素 PLD の作用機構に関して、LPA 受容体を介して作用が発揮されるというユニーク、かつ大胆なモデルを想定した。そこで博士課程において、細胞レベル・個体レベルでこのモデルの検証を行った。

その結果、Bacterial PLD が細胞・個体レベルで細胞増殖性の亢進などの作用を示し、その作用の一部が LPA を介して引き起こされることを示した。この LPA は、細胞レベルでは、OVCAR-5 の LPA₁ を介する細胞増殖の促進を引き起こし、個体レベルでは、皮膚の脂肪細胞層の LPA₂ を介して肥厚(細胞増殖の促進)を惹起した。また、表皮の肥厚については、mPA-PLA_{1α}の Tg マウスで亢進されたことから、mPA-PLA_{1α} が、この LPA 産生に関与し、LPA を介して表皮の肥厚が引き起こされると考えられた。また、体表筋層の肥厚については、LPA₁,LPA₂,LPA₃ 全ての KO マウスに関して認められたことから、LPA が関与しない経路を介して引き起こされる、或いは LPA 受容体の redundancy が関与することが考えられた。

以上、本研究は、Bacterial PLD の作用が LPA を介して引き起こされることを細胞・個体レベルで明確に示し、また LPA 産生酵素として mPA-PLA_{1α}が関与する可能性を示している点で、バクテリア PLD の新たな作用機構、新たな LPA 産生機構及び LPA の新たな機能を見出しており、博士(薬学)の学位に十分値すると判定した。