

本研究は、生体膜の主要なリン脂質であるホスファチジルコリン(PC)の脂肪酸組成多様性形成メカニズムの解明、及びその生体における意義を明らかにすることの一環として、肺サーファクタントに含まれる PC を解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. 様々な組織の脂質組成を質量分析計により解析した結果、肺サーファクタント脂質の主成分であるジパルミトイル PC(DPPC)は肺のみならず、脳、脾臓、腎臓に多く見られた。この DPPC の分布を説明しうる脂質代謝酵素として、PC のリモデリング経路で働くリゾホスファチジルコリンアシル基転移酵素(LPCAT)の関与が示唆された。
2. LPCAT のうち、LPCAT1 という酵素はマウス、ヒトにおいて肺、脾臓に高く発現していた。培養細胞での過剰発現系を用いてこの酵素の基質特異性を調べると、DPPC 合成の選択性が高く、少なくとも肺や脾臓においてこの酵素が DPPC の量を上昇させていることが考えられた。
3. LPCAT1 が実際に DPPC の量を調節しうるかを調べるため、培養細胞にこの酵素を過剰発現させ、質量分析計を用いて脂質組成の変化を解析すると、実際に LPCAT1 過剰発現細胞において DPPC 量の上昇が見られた。
4. 生体においてこの酵素が脂質組成の調節に寄与するかを調べるために LPCAT1 欠損マウスを作成した結果、たしかに肺や脾臓において DPPC の量が減少していた。また、肺サーファクタントに含まれる DPPC の量も減少しており、代償的に他の分子種が増加していた。
5. LPCAT1 欠損マウスは正常に呼吸が可能であった。この酵素が何らかの病態時に重要な働きを持つと考え、急性肺障害モデルを用いてこのマウスを解析すると、野生型マウスと比較して LPCAT1 欠損マウスは病態に対する感受性が上昇していた。このことは、LPCAT1 の発現がもたらす正常な肺サーファクタントが肺障害の保護に重要であることを示唆した。

以上、本論文は肺サーファクタント脂質に特徴的な PC 分子種の生合成メカニズム、及びその生体における機能の一部分を明らかにしたものである。本研究は PC 多様性の意義を理解することに貢献すると考えられ、学位の授与に値すると考えられる。