疾病における脂質代謝ネットワークの機能

Functions of Lipid Networks in Disorders

三木 寿美

東京都医学総合研究所・生体分子先端
研究分野・脂質代謝プロジェクト

〒156-8506
東京都世田谷区上北沢 2-1-6

Yoshimi MIKI

Lipid Metabolism Project, Department of
Advanced Science for Biomolecules, Tokyo
Metropolitan Institute of Medical Science
2-1-6 Kamikitazawa, Setagaya, Tokyo
156-8506, Japan

山本 圭

東京都医学総合研究所・生体分子先端
研究分野・脂質代謝プロジェクト

〒156-8506
東京都世田谷区上北沢 2-1-6

Kei YAMAMOTO

Lipid Metabolism Project, Department of
Advanced Science for Biomolecules, Tokyo
Metropolitan Institute of Medical Science
2-1-6 Kamikitazawa, Setagaya, Tokyo
156-8506, Japan

村上 誠

東京都医学総合研究所・生体分子先端
研究分野・脂質代謝プロジェクト

〒156-8506
東京都世田谷区上北沢 2-1-6

Makoto MURAKAMI

Lipid Metabolism Project, Department of
Advanced Science for Biomolecules, Tokyo
Metropolitan Institute of Medical Science
2-1-6 Kamikitazawa, Setagaya, Tokyo
156-8506, Japan

論文要旨：脂質は(1) エネルギー源として、(2) 生体膜の主要構成成分として、(3) シグナル分子として生命に必須の生体物質である。脂質メディエーターとは、生体内で合成される脂質分子のうち、細胞外の刺激によって一過的に生合成される生理活性物質である。ホスホリパーゼ A_2 (PLA_2) は脂質メディエーター産生の初発酵素であり、膜のリン脂質から脂肪酸とリゾリン脂質を遊離する。脂質メディエーターは生体の恒常性の維持に寄与する一方で、炎症・不妊・動脈硬化・癌などの疾病に関与する。本稿では、 PLA_2 分子群によって制御される脂質ネットワークに焦点を当て、いくつかの代表的な疾病との関連について最新の知見を概説したい。

Abstract: Biological functions of lipids include (1) energy storage, (2) main structural components of cell membranes, and (3) signaling molecules such as lipid mediators. Lipid mediators represent a class of bioactive lipids that are produced locally through specific biosynthetic pathways in response to extracellular stimuli. Their biosynthesis is initiated by release of fatty acids and lysophospholipids from membrane phospholipids by phospholipase A_2 (PLA_2) enzymes. PLA_2 s are involved in many physiological processes, and their dysregulations are often linked to various diseases such as inflammation, infertility, atherosclerosis, and cancer. In this article, we will give an overview of recent knowledge of several diseases in which particular lipid networks regulated by PLA_2 s have critical roles.

Key words: lipid mediator, phospholipase A_2 , asthma, anaphylaxis, contact dermatitis, infertility

1 はじめに

脂質はその機能から分類すると大きく3つの役割がある。すなわち、(1) 生命活動を営む上で必要なエネルギー

源としての脂質、(2) 生体膜の主要構成成分としての脂質、(3) 生理活性作用を持つシグナル分子(脂質メディエーター)としての脂質である。生体の恒常性の維持や疾病の発症・増悪・改善にはこれらの機能が密接に関わっており、脂質は生体にとって必要不可欠なものである。脂質メディエーターは、生体内で合成される脂質分子の

連絡者：村上 誠
E-mail: murakami-mk@igakuken.or.jp

うち、微小環境において特定の代謝経路を通じて生合成され、特異的受容体を介して比較的低濃度で生理活性を示し、速やかに不活性化されるものをいう。エイコサノイドは最も代表的な脂質メディエーターであり、医療の分野でよく利用されている非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) は、エイコサノイドの一群であるプロスタノイドの生合成の律速酵素であるシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害することで解熱鎮痛効果や抗炎症、抗血栓などの薬効を示す。

ホスホリパーゼ A₂ (PLA₂) は、グリセロリン脂質の *sn*-2 位のアシル鎖を加水分解し、脂肪酸とリゾリン脂質を産生する酵素の一群である。PLA₂ は構造上の特徴や触媒機構、局在、進化的関係から、細胞内に存在する細胞質型 PLA₂ (cPLA₂)、Ca²⁺ 非依存性 PLA₂ (iPLA₂/PNPLA: Patatin (ジャガイモ由来アシル水解酵素)-like phospholipase)、細胞外に分泌される分泌性 PLA₂ (sPLA₂: IB, IIA, IIC, IID, IIE, IIF, III, V, X, XIIB の 11 種) の 3 つのサブグループに大別される。cPLA₂ の代表格である cPLA₂α はアラキドン酸 (AA) を持つリン脂質に作用し、遊離された AA は COX やリポキシゲナーゼ (LOX) の作用によってプロスタグランジン (PG) やロイコトリエン (LT) などの脂質メディエーターに代謝され、様々な生命応答に関わる。一方、sPLA₂ は、酵素活性には mM オーダーの Ca²⁺ が必要であることから、本質的には分泌された後に細胞外環境に存在するリン脂質に作用するものと考え

られる。実際、sPLA₂ 分子群は細胞膜のみならずリポ蛋白質やバクテリア膜のリン脂質を基質とする場合があり、その作用は分子種に固有である¹⁾。本総説では誌面の都合上、既に解析し尽くされた感のある細胞内酵素 cPLA₂α については最小限に留め、最近見出されてきた疾患における細胞外酵素 sPLA₂ の新しい生理機能について、脂肪酸由来の脂質メディエーターの産生との関連を中心に概説する。

2 呼吸器疾患 (気管支喘息)

気管支喘息はリンパ球、好酸球、マスト細胞などの多彩な免疫細胞が関与する Th2 (T ヘルパー 2 細胞: 主に液性免疫に関与) 応答を主体とした気道の慢性炎症である。喘息時に産生・放出される生理活性物質には、Th2 サイトカイン (細胞から放出され、種々の生体反応を制御する糖タンパク質の総称)・ケモカイン (細胞を遊走させる活性を持つサイトカインの総称) などのタンパク質因子の他に、リゾリン脂質から生合成される血小板活性化因子 (PAF) や AA 由来の PG, LT などの脂質メディエーターが含まれ、気道過敏性、血管透過性、粘液分泌、組織リモデリングなどに様々な影響を及ぼす。それぞれの脂質メディエーターの喘息における役割については多くの知見が蓄積しており、Fig. 1 にまとめた。

気管支喘息と PLA₂ との関連性を示した研究は 1990 年代から報告されており、1997 年に cPLA₂α ノックア

Fig. 1 喘息における脂質メディエーターの役割。各脂質メディエーター合成酵素および脂質メディエーター受容体の KO マウスにおける喘息モデルの表現型を示す。合成酵素および受容体の発現細胞の違い、受容体下流のシグナル伝達経路の違いが表現型に影響すると考えられる。

ウト (KO; 遺伝子操作による遺伝子欠損) マウスの気道過敏性が減弱することが示された²⁾。cPLA₂α KO マウスのマクロファージやマスト細胞では PG, LT および PAF の産生がほぼ消失する。このことから、喘息応答に関わる脂質メディエーターは主に cPLA₂α を介して産生されるものと認識され、他の PLA₂ 分子種は長い間軽視されてきた。

2007 年、sPLA₂-X KO マウスに喘息モデルを適用すると、炎症細胞の浸潤、気道過敏性、浮腫、粘液分泌、Th2 サイトカイン、およびエイコサノイドが減弱することが報告された³⁾。喘息を発症したマウスやヒト喘息患者では、主に気道上皮細胞に sPLA₂-X の発現が認められる。sPLA₂-X KO マウスにヒト sPLA₂-X をノックイン (特定の遺伝子を他の遺伝子で置き換え) すると喘息の病態が再び出現し、ここにヒト sPLA₂-X 特異的阻害剤を投与すると症状が改善する⁴⁾。これらの結果は sPLA₂-X が喘息の促進に関わることを明白に示しているが、cPLA₂α または sPLA₂-X の単独欠損はそれぞれ喘息時に誘導されるエイコサノイド産生が正常レベルまで減少するため、両者が独立して部分的に機能しているとは考えにくい。これに関する sPLA₂-X の作用機序として、気道上皮から分泌された sPLA₂-X が好酸球の cPLA₂α を活性化して LTC₄ を産生する経路が提唱されているが⁵⁾、結論は出ていない。

同じ 2007 年に、sPLA₂-V KO マウスにおいても喘息モデルが改善することが報告された⁶⁾。喘息の病態において sPLA₂-V は気管支上皮細胞と肺泡マクロファージに発現誘導され、抗 sPLA₂-V 抗体を気道に投与すると気道過敏性が改善する。骨髓移植実験によれば、免疫細胞 (抗原提示細胞) と局所環境 (気管支上皮細胞) の双方に分布する sPLA₂-V が病態の進行に関わる⁷⁾。さらにごく最近、sPLA₂-V は Th2 サイトカインのインターロイキン (IL-4) により M2 マクロファージに誘導され、Th2 免疫応答の促進に関わる「Th2 sPLA₂」であることが明らかとなった⁸⁾。すなわち、sPLA₂-V KO マウスでは Th2 免疫応答自体が減弱し、血中の免疫グロブリン E (IgE) レベルが低下する。この表現型は上述の sPLA₂-X KO マウスでは認められず、両 sPLA₂ の機能の違いを反映する知見といえる。おそらく sPLA₂-V は免疫細胞に作用して Th2 応答を促進する何らかの脂質メディエーターを産生するものと考えられるが、その活性本体の同定が待たれる。

cPLA₂α と同様、sPLA₂ の機能もまた脂質メディエーターとの関連で考えられがちであるが、脂質メディエーターに非依存的な sPLA₂ の作用が気道の病態に関わる可能性が提唱されている。肺胞の内面には、肺胞の表面

張力を低下させて肺胞を保護する脂質蛋白質複合体 (肺サーファクタント) が分泌されており、気道病態で肺サーファクタントの量が減少すると症状が悪化し、時に致死的な重症呼吸器症候群 (ARDS) を導く。肺サーファクタントのリン脂質はほとんどがパルミチン酸を含有するホスファチジルコリン (PC) であり (総脂質の約 80%), *in vitro* では sPLA₂-V と sPLA₂-X の非常によい基質となる。sPLA₂-V トランスジェニック (TG; 遺伝子操作により遺伝子を過剰発現) マウスは、肺サーファクタントのパルミチン酸含有 PC が過剰に分解されて肺胞表面張力が維持できず、自発呼吸が始まる出生直後に ARDS 様の症状を発症し、数時間で死亡する⁹⁾。一方で、sPLA₂-V KO マウスに ARDS モデルを適用すると症状が軽減することから⁶⁾、sPLA₂-V は病態に伴う肺サーファクタントの過剰分解に関わるものと考えられる。実際、重篤な肺炎患者の気道上皮細胞には sPLA₂-V の発現が認められており、sPLA₂-V は抗体医療の分子標的として期待される。これに対し、sPLA₂-X TG マウスは ARDS 様症状を発症せず⁹⁾、このことは、生理的条件下ではサーファクタント PC は sPLA₂-X のよい基質にはならないことを示唆している。

3 I型アレルギー (アナフィラキシー)

全身組織に広く分布するマスト細胞は、ヒスタミンなどの多様な炎症性因子を放出して I 型アレルギー (アナフィラキシー) に関わる免疫細胞である。マスト細胞は主に外界と接する場所、すなわち、皮膚や鼻腔、気管支粘膜、腸管などに広く分布するが、局在する組織によって様々なサブグループが存在する。マスト細胞の分化成熟は、末梢血中の前駆細胞が各組織に移行 (ホーミング) した後に起こる。皮膚や粘膜下組織のような結合組織で分化したマスト細胞は結合組織型マスト細胞 (CTMC)、粘膜で分化したマスト細胞は粘膜型マスト細胞 (MMC) と呼ばれ、各成熟マスト細胞の性質は形態的にも機能的にも異なる。例えば、脂質メディエーターに関しては、CTMC は主に PGD₂ を、MMC は LTC₄ を産生する。組織中のマスト細胞の増殖・分化・生存には幹細胞因子 (SCF) やその受容体 c-Kit が必須であるが¹⁰⁾、SCF だけではマスト細胞の最終成熟は完全に説明できないことから、局所環境由来の他の因子の関与が想定されていた。最近、我々は sPLA₂-III により産生される PGD₂ がマスト細胞の成熟に重要であることを明らかにした¹¹⁾。

強力なアラフィラキシー誘発因子であるハチ毒には大量の sPLA₂ が含まれており、sPLA₂-III はその唯一の哺乳類ホモログ (配列と機能の似た遺伝子) である。sPLA₂-III はマスト細胞の分泌顆粒に局在しており、細

Fig. 2 マスト細胞成熟における Anaphylactic sPLA₂ の役割。sPLA₂-III は、①局所に定着した未熟マスト細胞から分泌され、②隣接する線維芽細胞に作用して AA を産生し、③ AA は線維芽細胞の L-PGDS を介して PGD₂ に変換され、④ PGD₂ はマスト細胞の DP1 に作用してマスト細胞の成熟を促進する。

胞の活性化に伴い細胞外に放出される。sPLA₂-III KO マウスにアナフィラキシーを誘導すると、野生型マウスと比較して症状が著しく減弱する。sPLA₂-III KO マウスの皮膚や腹腔のマスト細胞は、数は正常であるが分泌顆粒が未発達で、マスト細胞の成熟に関わる分子群（例えばヒスタミン合成酵素、プロテアーゼ、造血器型 PGD₂ 合成酵素 H-PGDS など）の発現が著しく低い。sPLA₂-III 欠損と同様の表現型は、局所環境（線維芽細胞）の PGD₂ 合成酵素 L-PGDS、マスト細胞の PGD₂ 受容体 DP1 の欠損によってもそれぞれ再現され、共通のマスト細胞の成熟不全とアナフィラキシー不応答を生じる。以上の結果から、(1) sPLA₂-III は局所に定着した未熟マスト細胞から分泌され、(2) 隣接する線維芽細胞に作用して AA を産生し、(3) AA は線維芽細胞の L-PGDS を介して PGD₂ に変換され、(4) PGD₂ はマスト細胞の DP1 に作用してマスト細胞の成熟を促進することが明らかとなった (Fig. 2)。これは、sPLA₂ がパラクリン作用により脂質メディエーターを動員することを *in vivo* で実証した初めての知見である。したがって、「Anaphylactic sPLA₂」ともいえる sPLA₂-III を特異的に阻害する薬剤が開発されれば、マスト細胞の関わる様々な疾患の新たな治療薬として役立つことが期待される。

4 IV 型アレルギー（接触性皮膚炎）

抗原曝露により誘発される接触性皮膚炎は典型的な IV 型アレルギー（遅延型過敏症）であり、Th1 応答（T ヘルパー 1 細胞：主に細胞性免疫に関与）を主体とした獲得免疫応答である。ハプテンなどの抗原の曝露を受けた表皮細胞は TNF- α や IL-1 β などの炎症性サイトカインを産生する。その時活性化したランゲルハンス細胞（表皮の樹状細胞（DC））や真皮 DC は抗原を取り込んで所

属リンパ節へと遊走し、ナイーブ T 細胞に抗原情報を提示してメモリー T 細胞へと分化させる（感作相¹²⁾。再び抗原曝露を受けると、表皮細胞ではケモカイン産生が誘導され、メモリー T 細胞を速やかに皮膚局所に遊走させる。この T 細胞は IFN- γ などの Th1 サイトカインを産生して炎症を誘導する（惹起相¹³⁾。活性化した DC は PGE₂, PGI₂, TXA₂ を産生し、PGE₂ および PGI₂ はそれぞれ T 細胞の EP1 および IP 受容体に作用して Th1 応答を誘導する^{14, 15)}。反対に、TXA₂ はナイーブ T 細胞の TP 受容体に作用して T 細胞と DC の相互作用を阻害することで免疫応答を抑制する¹⁶⁾。さらに、PGD₂ は DP1 受容体を介して本病態に抑制的に、CRTH2 受容体を介して促進的に作用する¹⁷⁾。このように、脂質メディエーターが接触性皮膚炎の病態に影響を与えることは明らかであるが、代謝系上流に位置する PLA₂ 分子種の実態については不明のままであった。ごく最近、我々は sPLA₂-IID が接触性皮膚炎の「寛解」を制御する PLA₂ であることを見出した¹⁸⁾。

sPLA₂-IID は二次リンパ組織の DC、特に活性化前の DC 集団に高発現しており、DC の活性化に伴い発現が抑制された¹⁸⁾。sPLA₂-IID KO マウスに接触性皮膚炎モデルを適用すると、皮膚炎の増悪プロセスは野生型マウスと同様に進行したのに対し、寛解期における皮膚肥厚の減弱が遅延し、これと対応して炎症局所における IFN- γ などの Th1 サイトカインや IL-1 β , TNF α などの炎症性サイトカインが増加していた。この時の KO マウスの皮膚所属リンパ節では活性化 DC およびエフェクター T 細胞の割合が増加していたが、制御性 T 細胞には変化が見られなかった。また、sPLA₂-IID KO マウスの骨髄由来 DC (BMDC) は構成的に活性化状態にあり、これを *in vitro* で抗原刺激した後に野生型マウスに移植して抗原塗布すると、野生型 BMDC を移植した群よりも皮膚の肥厚が増悪した。接触性皮膚炎モデルを扱っている過去の論文は惹起相における皮膚肥厚のピークを評価する場合がほとんどであり、治癒過程（寛解）の抑制によることを示した例は少ない。この点において、sPLA₂-IID KO マウスで見られる表現型はユニークであり、上記いずれの PG 受容体の KO マウスの表現型とも異なっている。

リビドミクス解析（質量分析による脂質の網羅的解析）の結果、sPLA₂-IID KO マウスのリンパ節では AA、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA) などの高度不飽和脂肪酸 (PUFA) が構成的に減少していた。このことは、sPLA₂-IID が主要発現部位であるリンパ節において遊離 PUFA プールの供給に関与していることを示している。興味深いことに、炎症促進性の

AA代謝物 (PG, LT 類) の産生は sPLA₂-IID の欠損の影響を受けなかったが, 抗炎症性の 15-deoxy-PGJ₂ は KO マウスで有意に減少していた。さらに, 抗炎症性脂質として知られる EPA や DHA の代謝産物は抗原感作の有無にかかわらず KO マウスで大きく減少したことから, sPLA₂-IID に依存した遊離 PUFA プールは抗炎症性脂質メディエーターと選択的に関連しているものと考えられた。リンパ組織より抽出したリン脂質のリピドミクス解析の結果, sPLA₂-IID は主に PUFA を含有するホスファチジルエタノールアミン (PE) を加水分解して DHA や AA を遊離することが確かめられた。

以上の結果から, sPLA₂-IID は二次リンパ組織の DC に特異的に発現しており, 抗炎症性脂質メディエーターを動員して Th1 免疫応答の寛解に関わる分子種である

ことが明らかとなった (Fig. 3)。sPLA₂ は長い間炎症の増悪に関わる酵素として認識されてきたが, 本発見は抗炎症性の機能を持つ「Resolving sPLA₂」を同定した初めてのものである。また本成果は, DHA 由来脂質メディエーターの上流に位置する sPLA₂ を初めて同定したものであり, sPLA₂-IID を酵素製剤としたバイオ医薬は新しい免疫疾患治療法として有望である。

5 生殖 (不妊症)

脂質は免疫応答のみならず生殖にも深く関与する。例えば, PGE₂ や PGD₂ は子宮収縮促進作用があり, PGF_{2α} 製剤は妊娠後期の陣痛誘発剤として臨床的に利用されている。PGE₂ 受容体のうち, EP2 の KO マウスは排卵が起こりにくく受精率が低下し^{19, 20)}, PGF_{2α} 受容体 FP の

Fig. 3 接触性皮膚炎における脂質メディエーターと Resolving sPLA₂ の役割。皮膚樹状細胞の活性化および活性化樹状細胞の遊走は, ① PGD₂-DP シグナルにより抑制される。② TXA₂-TP シグナルは樹状細胞と T 細胞の相互作用を抑制し, PGE₂-EP1 シグナルおよび PGL₂-IP シグナルは Th1 細胞分化へ方向づける。③炎症細胞 (Th1 細胞) の皮膚への浸潤は PGD₂-CRTH2 シグナルにより促進される。④リンパ節樹状細胞に発現している sPLA₂-IID は主に DHA プールの供給を調節し, 抗炎症性脂質メディエーター RvD1 の産生を制御して免疫の寛解に関わる。nT: ナイーブ T 細胞, eT: エフェクター T 細胞, i: 炎症性細胞, Mo: 単球細胞。

KO マウスでは分娩が起こらない²¹⁾。また、膜結合型 PGE₂ 合成酵素 (mPGES-1) の発現は、卵胞細胞においてゴナドトロピン刺激に伴い COX-2 と同時期に誘導され、COX-1 あるいは COX-2 の KO 雌マウスはそれぞれいくつかの生殖障害を示す^{22, 23)}。cPLA₂α KO マウスが示す排卵、着床、分娩の異常は²⁾、上記 COX-1, 2 や各種 PG 受容体の KO マウスの表現型と概ね一致することから、cPLA₂α により産生される PG 類は雌性生殖に重要な役割を持つと考えられる。

一方で、PG は精液に大量に含まれるにもかかわらず、PG 受容体の KO マウスで雄性生殖異常が見られたという報告はない。雄性生殖器官は全身組織の中でも特に PUFA が豊富であり、精子膜には DHA やドコサペンタエン酸 (DPA) などの超高度不飽和脂肪酸 (VPUFA) が多く含まれる。これらの VPUFA は膜の流動性を高めることで精子鞭毛に運動性を与えており、精子膜の DHA 含有量と精子運動性は正の相関があることがヒトを含む多くの動物で示されている。精巣には複数の sPLA₂ 分子種の発現が認められるが、sPLA₂-III は精巣上部頭部の管腔上皮細胞に発現している点で特徴的である。我々は、sPLA₂-III KO マウスの精巣上部尾部から採取した精子が、数は正常であるものの運動性が低く、その結果受精率が顕著に減少することを見出した²⁴⁾。精巣上部は精子の成熟に必要な組織であり、精巣で作ら

れた未成熟な精子細胞は精巣上部頭部から精巣上部尾部に通過する際に成熟して運動能を獲得する。この時、精子の膜リン脂質にはダイナミックな脂肪酸リモデリングが起こり、オレイン酸 (OA) や AA などの不飽和脂肪酸が DHA や DPA などの VPUFA に置き換わることで精子は運動性を獲得する。sPLA₂-III KO マウスの精子ではこの反応が十分に進まず、VPUFA 含有 PC の少ない異常な精子になっていることが分かった。したがって、sPLA₂-III は未熟精子の膜リン脂質からの脂肪酸の脱アシル化反応を触媒しており、sPLA₂-III KO マウスではこれが正常に起こらないためにそれに続く DHA や DPA の再アシル化反応が起こらず、成熟精子膜のリン脂質中の VPUFA が減少したものと考えられる。つまり、sPLA₂-III は精巣上部管腔上皮細胞から分泌されて管腔内を通過する精子膜リン脂質のリモデリングを制御することで、精子の成熟に寄与することが明らかとなった (Fig. 4A)。

精子が卵子と受精するためには、射精により子宮内に入り込んだ成熟精子が活性化して活発に泳ぎ、卵管で卵子に出会った際にアクロソーム反応 (先体放出反応、精子の脱顆粒反応) を起こし、卵子膜を取り囲む透明膜を通過する必要がある。我々は、精子先端部に sPLA₂-X が発現しており、アクロソーム反応によって分泌されることを見出した²⁵⁾。sPLA₂-X KO マウスの精子はアク

Fig. 4 雄性生殖における Reproductive sPLA₂ の役割。(A) 精巣上部に局在している sPLA₂-III は精子の脂質リモデリングを制御することで精子成熟過程を調節する。(B) 精子先端部に局在している sPLA₂-X はアクロソーム反応によって分泌され、LysoPC を産生して精子の活性化を制御する。

ロソーム反応が低下しており、卵子との受精率が低下する。この時、リコンビナント sPLA₂-X や PC 代謝産物(リゾホスファチジルコリン)を添加すると、KO マウスの精子の受精率が野生型マウスの精子のレベルまで回復することから、sPLA₂-X は成熟精子の受精段階で精子の活性化を制御することが判明した (Fig. 4B)²⁵⁾。一方、sPLA₂-X は子宮内腔上皮細胞や卵子にも発現しており、sPLA₂-X KO の雌雄同士を交配させると産仔数が有意に減少するが、雄 KO を野生型の雌と交配しても産仔数に変化はない。このことは、雌側から供給される sPLA₂-X も生殖に関わることを示唆している。しかしながら、sPLA₂-X KO 雌性マウスから採取した卵子の体外受精率は正常であることから、卵子の sPLA₂-X は生殖には影響しておらず、おそらく子宮壁から分泌される sPLA₂-X が子宮内を通過する精子に作用して精子の活性化を補助しているものと想定される。

このように、PLA₂ は脂質メディエーター産生や脂質リモデリング反応を制御することで生殖と密接に関わる。特に sPLA₂-III と sPLA₂-X は、時空間的に雄性生殖器の異なるコンパートメントに発現し、異なるメカニズムで精子の成熟と活性化をそれぞれ制御する。これらの「Reproductive sPLA₂」は、不妊症の診断や避妊薬の新しいターゲットになることが期待される。

6 おわりに

脂質メディエーターの機能は、その産生酵素と受容体の遺伝子改変マウス、あるいは特異的阻害剤を用いた多くの解析によって明らかになりつつあり、その成果の一部は既に疾病治療に役立っている。脂質メディエーターは特定の生命応答に対して促進的にも抑制的にも作用し得るが、その産生反応の初発段階を制御する PLA₂ 群も促進的あるいは抑制的に作用することが分かってきた。本稿で紹介した sPLA₂ 群の新しい機能は従来の定説と必ずしも合致せず、このことは各 sPLA₂ 分子種の下流には未知の脂質ネットワークが隠されていることを暗示するものである。今後は、PLA₂ 群とその下流に位置する脂質メディエーター合成酵素ならびに受容体の制御機構が明らかとなり、各分子の時空間的な脂質代謝ネットワークの全貌が解明されることで、新たな疾病の創薬ターゲットが発見されることが期待される。

文 献

- 1) Murakami M, Taketomi Y *et al.*, *Prog Lipid Res.*, **50**, 152-192 (2011).
- 2) Uozumi N, Kume K *et al.*, *Nature.*, **390**, 618-622 (1997).
- 3) Henderson WR, Jr., Chi EY *et al.*, *J Exp Med.*, **204**, 865-877 (2007).
- 4) Henderson WR, Jr., Oslund RC *et al.*, *J Biol Chem.*, **286**, 28049-28055 (2011).
- 5) Lai Y, Oslund RC *et al.*, *J Biol Chem.*, **285**, 41491-41500 (2010).
- 6) Munoz NM, Meliton AY *et al.*, *J Immunol.*, **179**, 4800-4807 (2007).
- 7) Giannattasio G, Fujioka D *et al.*, *J Immunol.*, **185**, 4430-4438 (2010).
- 8) Ohta S, Imamura M *et al.*, *J Immunol.*, **190**, 5927-5938 (2013).
- 9) Ohtsuki M, Taketomi Y *et al.*, *J Biol Chem.*, **281**, 36420-36433 (2006).
- 10) Gurish MF & Austen KF., *Immunity.*, **37**, 25-33 (2012).
- 11) Taketomi Y, Ueno N *et al.*, *Nat Immunol.*, **14**, 554-563 (2013).
- 12) Grabbe S & Schwarz T., *Immunol Today.*, **19**, 37-44 (1998).
- 13) Mori T, Kabashima K *et al.*, *J Invest Dermatol.*, **128**, 1719-1727 (2008).
- 14) Yao C, Sakata D *et al.*, *Nat Med.*, **15**, 633-640 (2009).
- 15) Nakajima S, Honda T *et al.*, *J Immunol.*, **184**, 5595-5603 (2010).
- 16) Kabashima K, Murata T *et al.*, *Nat Immunol.*, **4**, 694-701 (2003).
- 17) Yamamoto Y, Otani S *et al.*, *Am J Pathol.*, **179**, 302-314 (2011).
- 18) Miki Y, Yamamoto K *et al.*, *J Exp Med.*, **210**, 1217-1234 (2013).
- 19) Kennedy CR, Zhang Y *et al.*, *Nat Med.*, **5**, 217-220 (1999).
- 20) Tilley SL, Audoly LP *et al.*, *J Clin Invest.*, **103**, 1539-1545 (1999).
- 21) Sugimoto Y, Yamasaki A *et al.*, *Science.*, **277**, 681-683 (1997).
- 22) Gross GA, Imamura T *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, **95**, 11875-11879 (1998).
- 23) Lim H, Paria BC *et al.*, *Cell.*, **91**, 197-208 (1997).
- 24) Sato H, Taketomi Y *et al.*, *J Clin Invest.*, **120**, 1400-1414 (2010).
- 25) Escoffier J, Jemel I *et al.*, *J Clin Invest.*, **120**, 1415-1428 (2010).