

28PA-am052

初代培養リンパ球を用いたリゾホスファチジルセリン産生機構の解析

○佐藤 慧太¹, 新上 雄司¹, 尾谷 優子², 大和田 智彦², 井上 飛鳥^{1,3}, 青木 淳賢^{1,4,5} (¹東北大院薬, ²東大院薬, ³AMED-PRIME, ⁴AMED-CREST, ⁵AMED-LEAP)

【背景・目的】近年同定されたリゾホスファチジルセリン (LysoPS) 特異的受容体はリンパ球に高発現していることから、LysoPS が免疫機能を制御している可能性がある。これまで当研究室の受容体欠損マウスを用いた解析から、LysoPS 受容体 LPS₂/LPS₂₁/LPS₃ はともに活性化 B 細胞に高発現し、同細胞の増殖・胚中心 B 細胞への分化を負に調節していることが判明している。また、単離 B 細胞を *in vitro* で活性化すると、LPS₂/LPS₂₁/LPS₃ トリプル欠損 B 細胞は顕著に細胞凝集が亢進することから、B 細胞の活性化に伴い機能的な LysoPS が産生されていることが強く示唆されている。そこで本研究では、LysoPS 産生系解明を目的とし、*in vitro* 活性化リンパ球における、LysoPS 量の検出、さらに LysoPS 産生酵素欠損マウス、阻害剤を用いて LysoPS 産生酵素の同定を試みた。

【結果・考察】BALB/c マウスの脾臓から、磁気細胞分離法を用いて、B 細胞、T 細胞を単離し、抗 CD40 抗体/rIL-4 (B 細胞)、抗 CD3 抗体/抗 CD28 抗体 (T 細胞) にて活性化刺激を行った。LC-MS/MS により LysoPS 量を測定した。その結果、刺激後 24-48 時間にかけて LysoPS 量の顕著な増加が認められた。そこで、LysoPS 産生酵素候補分子の発現を調べたところ、PS-PLA₁ 及び ABHD16A の発現量が活性化に伴い上昇することが明らかとなった。さらに、PS-PLA₁ 欠損マウス及び、各種阻害剤を用いて、刺激時に増加する LysoPS 量への影響を調べたところ、ABHD16A の阻害剤により、B 細胞で不飽和型の脂肪酸を含む LysoPS 量の減少が観察された。同時に、阻害剤添加によりトリプル欠損 B 細胞と同様の B 細胞凝集の亢進が認められた。また、この阻害剤による細胞凝集の促進は、LysoPS 受容体アゴニストの添加により解除された。本研究より、リンパ球活性化時に LysoPS 量が顕著に増加することが明らかとなり、B 細胞において、LysoPS は ABHD16A により産生され、LysoPS 受容体を介し B 細胞の凝集を負に制御することが示唆された。