

A novel neutrophil differentiation marker phosphatidylglucoside mediates Fas-dependent apoptosis

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2010-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 喜納, 勝成 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2000967

順天堂大学 博士 (医学)
氏名 喜納 勝成

論文題目 A novel neutrophil differentiation marker phosphatidylglucoside mediates Fas-dependent apoptosis
(新規好中球分化マーカーであるホスファチジルグルコシドを介した Fas 依存アポトーシス)

論文内容の要旨

ホスファチジルグルコシド (PtdGlc) は、ヒト前骨髄性白血病細胞株 HL-60 等で見いだされた新規グリセロ糖脂質であり、飽和脂肪酸鎖で構成されているため、細胞膜上でリピドラフトを形成する。これまでに、抗 PtdGlc 抗体刺激によって、未分化な HL-60 細胞が好中球系細胞へ分化誘導され、情報伝達分子である Lyn がリン酸化されることが報告されている。しかしながら、ヒト好中球において、PtdGlc がどのような細胞機能に参与しているかは不明である。好中球は、分化成熟して骨髄から末梢血中に放出されると、48 時間以内に自発的なアポトーシスが誘導されることで、血液中の細胞数が一定に調節される。そこで本研究では、好中球における自発的なアポトーシス誘導が分化成熟の一過程であることに着目して、PtdGlc を介した機能を解析した。

好中球を抗 PtdGlc モノクローナル抗体 (DIM21) で処理すると、annexin V 陽性細胞が有意に増加し、DNA の断片化と Caspase3 の活性化が起こった。DIM21 によるアポトーシス誘導は、Caspase3, 8, 9 の特異的阻害剤によって阻害されたが、Src family kinase や PI₃ kinase の特異的阻害剤では阻害されなかった。PtdGlc は、細胞膜上で FAS 分子と共局在し、抗 FAS 抗体や DIM21 処理によって、細胞膜上で FAS と共局在した大きなクラスターを形成した。さらに、FAS を介したアポトーシス誘導を阻害する抗 Fas 中和抗体 (ZB4) で細胞を前処理すると、DIM21 によるアポトーシス誘導は有意に抑制された。一方、好中球はストレス応答や食食に伴い活性酸素を介してセラミドを産生し、アポトーシス誘導されるとの報告があるが、DIM21 によって活性酸素は産生されず、また DIM21 によるアポトーシス誘導は NADPH oxidase の阻害剤によって阻害されなかった。以上の結果から、PtdGlc は、FAS と会合することで、FAS を介して Caspase-8、Caspase-9、Caspase 3 のシグナルカスケードを順次活性化する好中球のアポトーシス誘導に関与すると考えられた。