【解説】

リゾリン脂質の生理的機能とその作用機序

濱 弘太郎, 中永景太, 青木淳賢

リゾリン脂質とは、リン脂質の2本のアシル基のうち1本を失ったリン脂質のことを指す。近年、様々なリゾリン脂質の特異的受容体ならびに産生・分解酵素が多数同定され、その遺伝子改変動物やヒトの遺伝病の解析から、リゾリン脂質の重要な生理的・病理的機能が明らかとなってきた。ここでは、代表的なリゾリン脂質の一つであるリゾホスファチジン酸 (LPA) を取り上げ、その研究の経緯を述べた上で、多彩な LPA シグナリング経路や産生・分解機構について概説する。

リゾリン脂質とは？

リゾリン脂質とは、アシル鎖を1本有するリン脂質の総称である。リン脂質はリン酸を含む極性頭部と、グリセロール骨格と脂肪酸などのアシル鎖（またはスフィンゴシン骨格）の非極性部からなる両親媒性の物質である（図1）。アシル鎖を1本のみ有するリゾリン脂質は、細胞膜に通常みられる2本のアシル鎖を有するリン脂質に比べて極性頭部の影響が強いため、その大部分は水に可溶性である。また、従来からリゾホスファチジン酸 (LPA) などのいくつかのリゾリン脂質については、生物

学的活性が *in vitro* および *in vivo* で見いだされていたことに加えて^(1,2)、三量体 G タンパク質を介した細胞増殖促進活性が発見されたことにより⁽³⁾、リゾリン脂質が細胞間の情報伝達物質として機能していると考えられるようになった。そして、1996年に米国の Chun 博士らのグループにより、LPA の受容体である LPA₁（当時は vzg-1 と呼ばれた）がリゾリン脂質受容体として初めてクローニングされたことにより、リゾリン脂質が細胞膜上の特異的受容体を介して生体作用をひき起こすという概念が確立した。

LPA に対する受容体をはじめ、現在までに明らかになっている他のリゾリン脂質の受容体は、そのほとんどが G タンパク質共役型受容体 (GPCR) をコードしている。ゲノム配列が明らかになった現在、GPCR の数は 720 個と予測されており⁽⁴⁾、そのうち 20 個程度がリゾリン脂質に対する GPCR としてこれまでに同定されている。このことは、多様なリゾリン脂質が生体内で機能していることを裏づけている。さらに、これまでに開発された医薬品はその多くが GPCR をターゲットとしており、リゾリン脂質およびその特異的受容体を介したシグナリングは重要な創薬研究対象となっている。以下、主なリゾリン脂質について概説し、その後、特に研究が進んでいるリゾリン脂質の一つである LPA について詳述

Pathophysiological Functions and Molecular Machinery of
Lysophospholipid Signaling
Kotaro HAMA, Keita NAKANAGA, Junken AOKI, 東北大学
大学院薬学研究科

【グリセロール骨格をもつリゾリン脂質】				
<div style="text-align: center;"> </div>				
Xの構造	名称	作用	特異的受容体	KO マウスの表現型
H	リゾホスファチジン酸 (LPA)	細胞増殖亢進 細胞運動性亢進 神経突起退縮 血小板凝集 抗アポトーシス作用 アクチンストレスファイバー形成促進	LPA ₁ ~LPA ₅ P2Y5 GPR87	脳の形態形成異常 (LPA ₁) 小腸の放射線感受性の変化 (LPA ₂) 受精卵の着床、配列制御の異常 (LPA ₃) 精子形成不全 (LPA ₁ +LPA ₂ +LPA ₃)
	リゾホスファチジルセリン (LPS)	マスト細胞の脱顆粒促進 神経細胞突起伸展 細胞遊走	GPR34	
	リゾホスファチジルエタノールアミン (LPE)	細胞遊走 抗アポトーシス作用	?	
	リゾホスファチジルイノシトール (LPI)	インスリン分泌促進 形質転換細胞の分裂促進	GPR55	
	リゾホスファチジルグリセロール (LPG)	細胞遊走		
	リゾホスファチジルスレオニン (LPT)	マスト細胞の脱顆粒促進	?	
【スフィンゴシン骨格をもつリゾリン脂質】				
<div style="text-align: center;"> </div>				
Xの構造	名称	作用	特異的受容体	KO マウスの表現型
H	スフィンゴシン 1-リン酸 (SIP)	細胞増殖亢進 細胞運動性亢進 血管形成 リンパ球ホーミング制御	SIP ₁ ~SIP ₅	胎生期の血管成熟不全、出血 (SIP ₁) てんかん発作 (SIP ₂) 胎生致死 (SIP ₁ +SIP ₂ +SIP ₃)

図1 ■ 様々なリゾリン脂質の構造，作用，特異的受容体，KO マウスの表現型

する。

リゾリン脂質の種類・機能

リゾリン脂質は分子量 500 程度のきわめて単純な構造をした物質である。しかし，生体内には実に多様なリゾリン脂質が存在する。図1には，生体内においてその存在が確認されているリゾリン脂質の構造式，作用の他，特異的受容体およびその受容体 KO（ノックアウト）マウスの表現型を示す。なお，図1に挙げたすべてのリゾリン脂質について詳述することは本項の目的でないので割愛する。詳しくは青木らの総説を参照されたい^(5,6)。分類上，リゾリン脂質はグリセロール骨格を有するもの（グリセロリゾリン脂質）とスフィンゴシン骨格を有するもの（スフィンゴシン 1-リン酸などのスフィンゴリゾリン脂質）に分けられる。前者はさらに，極性頭部のリン酸に結合している物質により分類される。

1980 年代後半から 1990 年代にかけてその生物活性ならびに受容体が明らかにされた LPA は，極性頭部がリ

ン酸のみである。極性頭部にセリンを有するリゾホスファチジルセリン (LPS)（注：リポポリサッカライドではない）は，マスト細胞の脱顆粒反応を促進する活性を有することが示されており，近年受容体が次々と明らかになっている⁽⁷⁾。また，イノシトールが結合したリゾホスファチジルイノシトール (LPI) は，これまで別の生理活性脂質である 2-アラキドノイルグリセロール (2-AG) の受容体と考えられていた GPR55 に作用することが最近報告された⁽⁸⁾。スレオニンを極性頭部に有するリゾホスファチジルスレオニン (LPT) は，強いマスト細胞活性化作用を有するが，その受容体は不明である（筆者ら，印刷中）。この他，エタノールアミンあるいはグリセロールが結合したリゾホスファチジルエタノールアミン (LPE) あるいはリゾホスファチジルグリセロール (LPG) は，細胞レベルで百日咳毒素感受性の細胞遊走促進 (LPE, LPG), ERK の活性化 (LPG) などが報告されており^(9,10)，Gi に共役する受容体の存在が示唆されている。

リゾホスファチジン酸の *in vivo*, *in vitro* 活性の発見

ここからは現在解析が最も進んでいるリゾリン脂質の一つリゾホスファチジン酸 (LPA) に焦点を当てる。LPA は原核細胞から真核生物に至るまで広く分布し、細胞内における生体膜リン脂質、アシルグリセロールの *de novo* 合成系の中間体として重要な機能をもつ。一方、真核生物、特に魚類以上の高等生物においては、脂質の中間代謝物としての機能に加え、LPA はプロスタグランジンやロイコトリエンなどと同様に生理活性脂質としての機能を有することが明らかになってきている。

1978 年、徳村は LPA そのものが顕著な生物活性を有することを初めて報告した⁽¹⁾。すなわち、大豆レシチンの粗精製画分中に血圧変動をひき起こすリン脂質が存在することを発見し、それが LPA であることを示した。これ以降、LPA の *in vitro* の生物活性が次々と明らかになった。特に 1989 年に Moolenaar が LPA に細胞増殖作用を発見し、さらにその作用が百日咳毒素感受性であることを示した点は、LPA の作用が特異的な受容体を介していることを強く示唆した重要な発見である⁽³⁾。1992 年には、血清中に含まれる LPA が低分子量 G タンパク質 Rho を介して細胞形態を変化させること、および LPA が血清アルブミン画分中に多く含まれ、ラット副腎髄質由来褐色細胞 (PC12) の神経突起を退縮させる効果を有することが報告された^(2, 11)。さらに、LPA シグナルの活性化が EGF 受容体の活性化を誘導する (トランスアクチベーション) という報告がなされ⁽¹²⁾、LPA シ

グナルがきわめて多彩な細胞内(間)シグナリングネットワークを形成することが、少なくとも細胞レベルで明らかになった。

このように LPA の複雑な細胞内シグナリング機構が明らかになると当然、その標的分子 (受容体) の同定をめざした研究が展開された。しかしながら一方で、そもそも LPA の作用は特異的な受容体様タンパク質を介したものではなく、LPA 固有の物性によるという考え方も存在した。すなわち、LPA を含めたリゾリン脂質は、極性基と疎水基を同一分子内にもつ両親媒性の界面活性剤様の作用をもち、疎水性の高い細胞膜に容易に突き刺さる。そのため、ある一定濃度以上でリゾリン脂質はこの非特異的作用により細胞にシグナルを生じさせるという仮説である (図 2)。これらの議論、および作用標的の同定に関する競争は、1996 年に Chun らがリゾリン脂質として初めての受容体 LPA₁ を同定したことによって終止符が打たれることになる。

リゾホスファチジン酸受容体の同定、受容体の機能解析

Chun らのグループは、脳の発生段階において、脳室領域 (ventricular zone) で生じる神経細胞の移動の分子機構に関する研究を行なう過程で、脳室領域で特異的に発現する新規 GPCR VZG-1 (現在の LPA₁) を同定した。興味深いことに、この遺伝子を発現させた細胞は血清の存在下、細胞が形態変化をひき起こして丸くなる現象 (cell rounding) が観察された。Chun らはさらに、こ

図 2 ■ LPA 作用機序に関する仮説
LPA の生理活性は、特異的な受容体を介して発揮されるという考えと、LPA の物性 (両親媒性) によって生じる細胞膜構造の変化によってひき起こされるという仮説が存在した。1996 年の LPA 受容体の発見により、前者の仮説が立証された。

の cell rounding を誘導する因子が血清中の脂質画分に存在することを突き止め、最終的に LPA が VZG-1/LPA₁ のリガンドであることを示した⁽¹³⁾。Chun らの報告と時を同じくし、Tigyi らは PSP24 と呼ばれる新規 GPCR が LPA に応答することを示した⁽¹⁴⁾。彼らは、アフリカツメガエルの卵母細胞が LPA に応答し、クロライドチャンネルを活性化することを薬理的に示していたが、PSP24 は血小板活性化因子 (PAF) 受容体との相同性からアフリカツメガエルの卵母細胞 cDNA から単離され、哺乳類の PSP24 ホモログは LPA に応答性を示すことが証明できないことが報告され⁽¹⁵⁾、現在では PSP24 が LPA 受容体として機能するかについては不明である。

VZG-1 は EDG (Endothelial Differentiation Gene) ファミリーの分子であり、VZG-1/LPA₁/EDG2 の発見を契機に、EDG ファミリーの他の分子が LPA 受容体として機能することが示された。Goetzl と筆者らはホモロジー検索によりそれぞれ、EDG4 (LPA₂)、EDG7 (LPA₃) が LPA 受容体として機能することを示した^(16, 17)。EDG ファミリーの他の分子 (EDG1, 3, 5, 6, 8) は後に、スフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) に対する受容体であることが示され、現在では EDG ファミリー分子は LPA あるいは S1P の受容体であることが広く認識されている。

一方、2003 年には石井・清水らによるオーファン GPCR のリガンド探索の結果、EDG ファミリーには属さない新規 GPCR P2Y₉/GPR23 が LPA 受容体であることが示され、LPA₄ と命名された⁽¹⁸⁾。それまで、LPA₁ ~ LPA₃ のみでは説明できない LPA 依存性の現象が示唆されていたが、LPA₄ の発見により、LPA の作用が複数存在する LPA 受容体によって説明される可能性および生体内にはさらなる LPA 受容体が存在する可能性が示された。2005 年には、LPA₄ と高いホモロジーを有する GPR92 がやはり LPA をリガンドとすることが報告され、LPA₅ と名づけられた⁽¹⁹⁾。さらに 2009 年には、LPA₄ および LPA₅ とのホモロジーの高い P2Y₅ が、やはり LPA をリガンドとすることが報告された⁽²⁰⁾。この他、GPR87、P2Y₁₀ も LPA によって活性化されることが報告されており⁽²¹⁾、現在では 8 つの LPA 受容体 (候補も含む) が存在する。ただし、GPR87、P2Y₁₀ は他グループによる追試が報告されておらず、今後の解析が待たれる。これらの LPA 受容体のうち、LPA₁ ~ LPA₃ についてはすでに、KO マウスを用いた解析を通じて各受容体の個体レベルでの機能が明らかにされている。LPA₁ は脳神経系の発達、神経因性疼痛の憎悪、特発性間質性肺炎の憎悪などに、LPA₂ は炎症関連性の大腸癌

の進展に、LPA₃ は子宮内膜上皮細胞に発現し、受精卵の着床にきわめて重要な役割を果たす母体側の因子であることが証明された (図 1)。そのほかの LPA 受容体 (候補も含む) の KO マウスを用いた解析結果は、近い将来報告されるであろう。

ところで、P2Y₅ がヒトの先天性貧毛症の原因遺伝子として同定された⁽²²⁾。詳細は後述するが、ヒトにおける P2Y₅ 欠損の表現型は、リガンドである LPA の産生酵素の一つであるホスファチジン酸選択的ホスホリパーゼ A₁α (PA-PLA₁α/LIPH) のヒト欠損者の表現型と酷似している。このことから、P2Y₅ が LPA をリガンドとする可能性は高い。今後、P2Y₅ の受容体の性状解析とともに、KO マウス作製・解析を通じ、毛髪形成における P2Y₅ を介した LPA シグナリングの役割が詳細に明らかになることが期待される。

リゾホスファチジン酸の産生、代謝機構の解析

LPA の機能を理解する上で、LPA の産生機構を理解することも重要である。たとえば、創薬を考えた場合、受容体拮抗剤に加え産生酵素の阻害剤開発への道も開ける。脂質を含むメタボライト全般に当てはまることであるが、リゾリン脂質そのものはゲノム上にコードされておらず、複数の酵素反応の結果産生される。さらに、酵素反応の組み合わせによっては、複数のリゾリン脂質産生経路が存在する。たとえば、LPA には図 3 に示すような複数の産生経路が明らかにされている⁽²³⁾。LPA は既存のリン脂質の分解により産生されるが、ホスファチジルコリン (PC) やリゾホスファチジルコリン (LPC) などの LPA の前駆体は、細胞膜、血漿中など、生体内の至る所に存在する。したがって、LPA は生体内の様々な場所でリン脂質の分解反応で産生しうる。これは、LPA との類似点が多い生理活性リゾリン脂質である S1P が細胞内で ATP を利用したリン酸化反応で合成されることと対照的である。さらに LPA の産生系で興味深いことは、異なる産生酵素から異なる LPA 分子種が産生されうるという点である⁽²⁴⁾。たとえば、LPA はホスファチジン酸 (PA) から、sn-1 位のエステル結合を加水分解する酵素 (ホスホリパーゼ A₁, PLA₁) と、sn-2 位のエステル結合を加水分解する酵素 (ホスホリパーゼ A₂, PLA₂) のいずれによっても産生されうる (図 3)。リン脂質は一般的に sn-1 位に飽和脂肪酸、sn-2 位に不飽和脂肪酸を有していることから、PLA₁ 反応からは sn-2 位に不飽和脂肪酸を有した LPA が生じ、PLA₂ 反応からは sn-1 位に飽和脂肪酸を有した LPA が生じることとなる (図 3)。実際に、

図3 ■ LPA の産生・代謝経路

LPA の前駆物質あるいは LPA 産生酵素の違いにより、1-アシル LPA あるいは 2-アシル LPA が生体内で産生される。ATX: オートタキシン、PA-PLA₁: ホスファチジン酸特異的ホスホリパーゼ A₁、PLA₂: ホスホリパーゼ A₂、AGK: アシルグリセロールキナーゼ、LPP: リピッドホスフェートホスファターゼ、PAP: 前立腺酸性ホスファターゼ

LPA 受容体の一つである LPA₃ は、sn-1 位に飽和脂肪酸を有する LPA よりも sn-2 位に不飽和脂肪酸を有する LPA によって強力に活性化されることが報告されており⁽²⁵⁾、産生経路の理解が LPA の作用を理解するために重要であることを支持する。

他のリゾリン脂質からの LPA 産生経路（リゾホスホリパーゼ D 反応）

次に、個々の LPA 産生経路について説明する。LPA の産生経路として古くから 2 つの経路が注目されていた。一つは、リゾリン脂質（主にリゾホスファチジルコリン (LPC)）の極性頭部のホスホジエステル結合を切断するリゾホスホリパーゼ D (lysoPLD) 反応を介する経路である（図 3）。lysoPLD 反応とは、リゾリン脂質に対するホスホリパーゼ D (PLD) 反応であり、グリセロリゾリ

ン脂質ホスホジエステル結合のうち極性頭部側を切断する反応である。たとえば、基質となるリゾリン脂質が LPC の場合、lysoPLD 反応により LPA とコリンが生じる。徳村は、加温血漿中で LPA が産生されることを示したが、さらに、加温血漿中の LPA は血漿中に存在する LPC から産生されること、血漿中には lysoPLD が存在することを示した。しかし、lysoPLD の酵素の実態は長らく不明であった。

2002 年、徳村らと筆者らの 2 グループより、lysoPLD 反応を担う酵素がオートタキシン (ATX) であることが明らかにされた^(26, 27)。ATX は 1992 年に Stracke (NIH) らによりがん細胞の運動性を促進する因子として同定されており、ある種の転移性の高いメラノーマなどのがん細胞がオートクライン様に分泌するため、がんの転移・浸潤に関与する可能性が指摘されていた⁽²⁸⁾。さらに

ATX によるがん細胞の運動促進能は百日咳毒素感受性であったことから、ATX が何らかの GPCR を介して細胞運動促進活性を示すものと想定されていたが、その分子機構は不明であった。青木・徳村らの発見により ATX の細胞運動促進能が LPA および LPA 受容体を介するものと予測され、実際に、LPA₁ 受容体を介してがん細胞などの運動性を ATX が促進することが明らかにされている⁽²⁹⁾。

その後、ATX ヘテロ欠損マウスでは、血中の LPA レベルが野生型の半分に低下していることから、ATX が生体内の LPA 産生において主要な役割を果たすことが個体レベルで証明された⁽³⁰⁾。また、ATX の KO マウスは胎生致死であり、その表現系解析を通じて、ATX が胎児期における血管新生・血管構造維持に重要であることが明らかになった^(30, 31)。この他、ATX はリンパ節中の高内皮細静脈に高発現しており、リンパ球と高内皮細静脈間の結合に関与することが示された^(32, 33)。一方、ATX はヒトにおいて肺癌、肝臓癌、脳腫瘍などのがん組織で発現が亢進しているほか、慢性肝硬変、妊娠末期において血中の ATX レベルが顕著に上昇していることから、病態への関与が指摘されている⁽²⁴⁾。今後は、ATX コンディショナル KO マウスや ATX 阻害剤を用いた解析により、ATX の成体における生理的・病的機能の解明が期待される。また、様々な病態と血中 ATX レベルとの相関が詳細に解析され、何らかの疾患に関する診断マーカーとして、血中 ATX レベルが用いられることも期待される。

ホスファチジン酸からの LPA 産生経路 (PLA₁ 反応)

LPA は、2 本の脂肪酸を有するホスファチジン酸 (PA) から、1 本の脂肪酸が除かれる反応 (ホスホリパーゼ A 反応) によっても産生されうる (図 3)。このとき、リン脂質の有する 2 本の脂肪酸の非対称性のために、sn-1 位もしくは 2 位のどちらの脂肪酸が除かれるかに依存して、産生される LPA の脂肪酸鎖の種類も大きく異なることは先にも述べた。生体内には細胞内外に 20 種類以上の PLA₂ アイソザイムが存在する⁽³⁴⁾。これらの PLA₂ は PA に作用し LPA を産生する活性を有している。最近、これら PLA₂ アイソザイムのいくつかに関して KO マウスが作製され、表現型解析が行なわれた。しかし、現在までのところ特定の PLA₂ アイソザイムが LPA 産生に関与するという知見は得られていない。

一方、哺乳類における PLA₁ については、分子実体がほとんど明らかでなく、研究がほとんど進んでいなかっ

た。筆者らは、2002, 2003 年に LPA の産生酵素の候補として 2 種類の酵素を同定し、PA-PLA_{1α}/LIPH と PA-PLA_{1β}/LIPI と命名した^(35, 36)。両酵素とも分子量約 50 kDa の分泌タンパク質であり、*in vitro* で PA に特異的な PLA₁ 活性を示す。また、これらの酵素を発現させた細胞は、細胞膜上の LPA 受容体を活性化するので、細胞からの LPA 産生を担う酵素であると予測された。しかし、これら 2 つの酵素についても、先のホスホリパーゼ A₂ と同様に、生体内において実際に LPA 産生酵素として機能するかについては不明な点が多く残されていた。最近、先天性貧毛症を示す家系の遺伝子解析から PA-PLA_{1α}/LIPH が毛胞の形成に重要な役割をもつことが示された⁽³⁷⁾。また、先天性貧毛症を示す別の家系の遺伝子解析から、オーファン受容体 P2Y₅ が同定された⁽²²⁾。興味深いことに、P2Y₅ は LPA 受容体である LPA₄ および LPA₅ とアミノ酸レベルでそれぞれ 56.5%、36.3% と高い相同性を持ち、LPA 受容体として機能することが予想される。したがって、PA-PLA_{1α}/LIPH は、LPA の産生を介して P2Y₅ を活性化し、毛髪の成長に関与していることが期待される。

一方、PA-PLA_{1β}/LIPI については、この酵素をコードする遺伝子に変異をもつ自然発症マウスが発見され、トリアシルグリセロールの代謝に異常を示すことが報告されている⁽³⁸⁾。この表現型に関して PA-PLA_{1β} がどのように関与しているか、また LPA シグナリングの関与についてさらなる解析が必要であろう。

LPA の分解経路

生体にとって過小あるいは過大な細胞内・細胞間シグナルは、どちらも不都合である。そこで、生体ではシグナル分子は正と負の両面からの制御を受けていることが多い。LPA もまたその例外ではなく、細胞表面上の酵素によって急速に分解される。たとえば、培養細胞に LPA を添加すると、数十分のうちに LPA は急速に分解される⁽³⁹⁾。LPA の分解経路としては、生化学的に大きく 2 つの経路が考えられる (図 3)。一つは、LPA リゾホスホリパーゼにより脂肪酸とグリセロール 3-リン酸に分解される経路、もう一つは LPA のホスファターゼによる脱リン酸化反応により、リン酸とモノアシルグリセロールが産生される経路である。このうち細胞外で LPA 分解に関与すると考えられる経路は後者である。

Lipid phosphate phosphatases (LPP) は、6 回膜貫通型タンパク質であり、*in vitro* で LPA の他、S1P, PA, セラミド 1-リン酸などの、リン脂質を分解する。LPP

ファミリーはヒトでは LPP1, LPP2, LPP3 からなる LPP ファミリーのサブクラスと, PRG (plasticity-related gene) 1 から PRG5 の 5 つの遺伝子からなる PRG ファミリーのサブクラスから構成されている⁽⁴⁰⁾. Tigyí らは, LPP1 を過剰発現するトランスジェニックマウス (LPP1-Tg) を作製し, LPP-Tg が胎仔の出生時体重の減少, 体毛の形成異常などの表現型をもつことを示したが, 血中 LPA レベルはまったく変化しておらず, LPP1 が実際に LPA や S1P の代謝酵素として機能するかは不明であった⁽⁴¹⁾. 最近, LPP1 の KO マウスの報告がなされ, 外見上は異常が認められないが, 血漿中の LPA レベルが上昇していること, および静注した LPA の代謝が遅延していることが示された⁽⁴²⁾. 一方, LPP3 の KO マウスは胎生致死であり, 血管形成に異常が観察された⁽⁴³⁾. LPA シグナリングにおける LPP3 の役割のさらなる解明が注目される.

これらの結果は, LPP が生体において血中 LPA の代謝に関与していること, また LPP3 の KO マウスの表現型が LPA 産生酵素である ATX の KO マウスの表現型と類似していることから, LPP が生体内において LPA シグナリングの調節に関与していることが示唆される. 今後, LPP3 の表現型に関する詳細な機構解明のほか, 他の LPP 分子に関して遺伝子改変マウスが作製され, さらにそれらの掛け合わせによって, 生体内における LPA の代謝経路の実体が明らかになることが期待される. ところで, LPP ファミリー以外では, 前立腺分泌液中に前立腺酸性ホスファターゼ (prostatic acid phosphatase, PAP) が LPA を分解する活性を有することが報告された⁽⁴⁴⁾. これについても, 遺伝子改変動物の解析などを通じ, 生体内での LPA の分解への関与を検証する必要がある.

マウス以外のモデル生物を用いた LPA シグナリングの研究

高等動物の生理機能を解明する上で, モデル生物が用いられる例は非常に多く, また予想外の結果も得られる. モデル生物選定の一つの基準は, 注目する遺伝子群がその生物に保存されているかどうかという点であろう. 表 1 に, LPA シグナリングに関わるリガンド LPA の代謝関連遺伝子および受容体遺伝子に関して, 種間保存性をまとめた. これらの遺伝子は脊椎動物 (魚類以上) において高度に保存されていることが一目瞭然であり, LPA シグナルは生物進化上比較的新しく発達してきた生体内機構と推察される. と同時に, LPA シグナルの研究には, 魚類などの下等な脊椎動物も用いることが可能であることを示している. 最近, ゼブラフィッシュを用いた研究から, 細胞内で産生された S1P を細胞外に汲み出すトランスポーターが世界で初めて同定された^(45, 46). このことは, モデル生物の有効性を改めて示すものであろう.

おわりに

徳村が 1978 年に LPA の生物活性を報告して以来, 30 年強が経過した. この間に, LPA の標的分子 (受容体), および LPA の産生・分解酵素に関してはその候補がかなり出揃ってきた感がある. そして近い将来, 各分子に関する KO マウスが作製され, それぞれの個体 (少なくともマウス) における機能も明らかになるであろう. しかし, それだけでは LPA シグナルの全容解明には不十分である. 貧毛症という表現型を通じて, P2Y5 と PA-PLA₁ α /LIPH の機能的な関連性が明らかにされたように, 各分子が生体内のどのような機能において, 他どの LPA シグナル関連分子と協調して機能を発揮しているかを明らかにする必要がある. たとえば, LPA 産

表 1 ■ LPA 受容体, 産生酵素に関する種間保存性

	遺伝子	ヒト/ マウス	ゼブラ フィッシュ	ショウジョウ バエ	線虫
LPA 受容体	<i>lpa₁</i>	○	○	×	×
	<i>lpa₂</i>	○	○	×	×
	<i>lpa₃</i>	○	○	×	×
	<i>lpa₄</i>	○	○	×	×
	<i>lpa₅</i>	○	○	×	×
	<i>lpa₆/p2y5</i>	○	○	×	×
	<i>autotaxin</i>	○	○	×	×
LPA 産生酵素	<i>pa-pla₁α/liph</i>	○	○	×	×

LPA 受容体および産生酵素いずれも, フィッシュ, マウスなどの脊椎動物には保存されているが, ハエ, 線虫には保存されていない.

生酵素の一つであるオートタキシン (ATX) ホモ欠損マウスは、血管形成不全のために胎生致死である。一方、これまで報告された 4 種類の LPA 受容体に関する KO マウス (LPA₁~LPA₄) は、いずれも血管形成不全の表現型を示さない。血管形成に関与する LPA 受容体として、残りの LPA₅ あるいは LPA₆ が関与している可能性、あるいは複数の LPA 受容体が関与している可能性、あるいは未知の LPA 受容体が関与している可能性が考えられる。

さらに、LPA シグナルの全容解明のためには、LPA 産生に必要な基質の供給経路を明らかにすることも重要である。本稿で挙げた ATX を介する産生経路では、リゾホスファチジルコリンなどの血中リゾリン脂質の供給経路は未だ明らかではない。また、PA-PLA₁ α /LIPH を介する経路については、PA の産生経路はもちろんのこと、脂質二重膜である細胞膜の内層に主に含まれる PA が、どのようにして細胞外の PA-PLA₁ α /LIPH の基質として利用されるかという点についてもまったく明らかになっていない。

本稿の後半は LPA に内容を絞ったが、LPA 以外の他のリゾリン脂質メディエーターに関しても、マウスおよび他のモデル生物を通して得られる *in vivo* の情報をもとに、各リゾリン脂質メディエーターのシグナリング機構の全容解明をすすめていくことが重要と思われる。

文献

- 1) A. Tokumura, K. Fukuzawa & H. Tsukatani : *Lipids*, **13**, 572 (1978).
- 2) A. J. Ridley & A. Hall : *Cell*, **70**, 389 (1992).
- 3) E. J. van Corven, A. Groenink, K. Jalink, T. Eichholtz & W. H. Moolenaar : *Cell*, **59**, 45 (1989).
- 4) A. Wise, S. C. Jupe & S. Rees : *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **44**, 43 (2004).
- 5) 井上飛鳥, 青木淳賢 : 実験医学, **27**, 2059 (2009).
- 6) K. Makide, K. Kano, H. Kitamura, N. Arima & J. Aoki : 蛋白質 核酸 酵素, **54**, 29 (2009).
- 7) K. Makide, H. Kitamura, Y. Sato, M. Okutani & J. Aoki : *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, in press.
- 8) S. Oka, K. Nakajima, A. Yamashita, S. Kishimoto & T. Sugiura : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **362**, 928 (2007).
- 9) A. Nishina, H. Kimura, A. Sekiguchi, R. H. Fukumoto, S. Nakajima & S. Furukawa : *J. Lipid Res.*, **47**, 1434 (2006).
- 10) S. Y. Lee, H. Y. Lee, S. D. Kim, J. W. Shim & Y. S. Bae : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **363**, 490 (2007).
- 11) G. Tigyi & R. Milei : *J. Biol. Chem.*, **267**, 21360 (1992).
- 12) H. Daub, F. U. Weiss, C. Wallasch & A. Ullrich : *Nature*, **379**, 557 (1996).
- 13) J. H. Hecht, J. A. Weiner, S. R. Post & J. Chun : *J. Cell Biol.*, **135**, 1071 (1996).
- 14) Z. Guo, K. Liliom, D. J. Fischer, I. C. Bathurst, L. D. Tomei, M. C. Kiefer & G. Tigyi : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 14367 (1996).
- 15) Y. Kawasawa, K. Kume, T. Izumi & T. Shimizu : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **276**, 957 (2000).
- 16) S. An, T. Bleu, O. G. Hallmark & E. J. Goetzl : *J. Biol. Chem.*, **273**, 7906 (1998).
- 17) K. Bandoh, J. Aoki, H. Hosono, S. Kobayashi, T. Kobayashi, M. K. Murakami, M. Tsujimoto, H. Arai & K. Inoue : *J. Biol. Chem.*, **274**, 27776 (1999).
- 18) K. Noguchi, S. Ishii & T. Shimizu : *J. Biol. Chem.*, **278**, 25600 (2003).
- 19) C. W. Lee, R. Rivera, S. Gardell, A. E. Dubin & J. Chun : *J. Biol. Chem.*, **281**, 23589 (2006).
- 20) K. Yanagida, K. Masago, H. Nakanishi, Y. Kihara, F. Hamano, Y. Tajima, R. Taguchi, T. Shimizu & S. Ishii : *J. Biol. Chem.*, **284**, 17731 (2009).
- 21) K. Tabata, K. Baba, A. Shiraishi, M. Ito & N. Fujita : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **363**, 861 (2007).
- 22) S. M. Pasternack *et al.* : *Nature Genet.*, **40**, 329 (2008).
- 23) J. Aoki : *Semin. Cell Dev. Biol.*, **15**, 477 (2004).
- 24) J. Aoki, A. Inoue & S. Okudaira : *Biochim. Biophys. Acta*, **1781**, 513 (2008).
- 25) K. Bandoh, J. Aoki, A. Taira, M. Tsujimoto, H. Arai & K. Inoue : *FEBS Lett.*, **478**, 159 (2000).
- 26) A. Tokumura, E. Majima, Y. Kariya, K. Tominaga, K. Kogure, K. Yasuda & K. Fukuzawa : *J. Biol. Chem.*, **277**, 39436 (2002).
- 27) M. Umez-Goto *et al.* : *J. Cell Biol.*, **158**, 227 (2002).
- 28) M. L. Stracke, H. C. Krutzsch, E. J. Unsworth, A. Arestad, V. Cioce, E. Schiffmann & L. A. Liotta : *J. Biol. Chem.*, **267**, 2524 (1992).
- 29) K. Hama *et al.* : *J. Biol. Chem.*, **279**, 17634 (2004).
- 30) M. Tanaka, S. Okudaira, Y. Kishi, R. Ohkawa, S. Iseki, M. Ota, S. Noji, Y. Yatomi, J. Aoki & H. Arai : *J. Biol. Chem.*, **281**, 25822 (2006).
- 31) L. A. van Meeteren *et al.* : *Mol. Cell Biol.*, **26**, 5015 (2006).
- 32) H. Kanda, R. Newton, R. Klein, Y. Morita, M. D. Gunn & S. D. Rosen : *Nature Immunol.*, **9**, 415 (2008).
- 33) T. Nakasaki *et al.* : *Am. J. Pathol.*, **173**, 1566 (2008).
- 34) I. Kudo & M. Murakami : *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, **69**, 3 (2002).
- 35) H. Sonoda, J. Aoki, T. Hiramatsu, M. Ishida, K. Bandoh, Y. Nagai, R. Taguchi, K. Inoue & H. Arai : *J. Biol. Chem.*, **277**, 34254 (2002).
- 36) T. Hiramatsu, H. Sonoda, Y. Takanezawa, R. Morikawa, M. Ishida, K. Kasahara, Y. Sanai, R. Taguchi, J. Aoki & H. Arai : *J. Biol. Chem.*, **278**, 49438 (2003).
- 37) A. Kazantseva *et al.* : *Science*, **314**, 982 (2006).
- 38) X. Y. Wen *et al.* : *Hum. Mol. Genet.*, **12**, 1131 (2003).
- 39) T. Endo *et al.* : *J. Biochem.*, **146**, 283 (2009).
- 40) D. Brindley, D. English, C. Pilquil, K. Buri & Z. Ling : *Biochim. Biophys. Acta*, **1582**, 33 (2002).
- 41) J. Yue, K. Yokoyama, L. Balazs, D. L. Baker, D. Smalley, C. Pilquil, D. N. Brindley & G. Tigyi : *Cell Signal.*, **16**, 385 (2004).
- 42) J. L. Tomsig, A. H. Snyder, E. V. Berdyshev, A. Skobeleva, C. Mataya, V. Natarajan, D. N. Brindley & K. R. Lynch : *Biochem. J.*, **419**, 611 (2009).
- 43) D. Escalante *et al.* : *Development*, **130**, 4623 (2003).
- 44) M. Tanaka, Y. Kishi, Y. Takanezawa, Y. Takehi, J. Aoki & H. Arai : *FEBS Lett.*, **571**, 197 (2004).
- 45) A. Kawahara, T. Nishi, Y. Hisano, H. Fukui, A. Yamaguchi & N. Mochizuki : *Science*, **323**, 524, (2009).
- 46) N. Osborne, K. Brand-Arzamendi, E. A. Ober, S. W. Jin, H. Verkade, N. G. Holtzman, D. Yelon & D. Y. Stainier : *Curr. Biol.*, **18**, 1882 (2008).