

特集：リン脂質代謝と脂質メディエーター研究の最新の成果  
第2部 リゾリン脂質を中心とした脂質メディエーター

## 新しいリゾリン脂質メディエーターリゾホスファチジルセリン

井上飛鳥<sup>1</sup>, 奥谷倫世<sup>1</sup>, 青木淳賢<sup>1,2</sup>

近年、リゾホスファチジン酸 (LPA) やスフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) をはじめとする種々のリゾリン脂質が、細胞間のメディエーター分子として生体内で機能することが明らかとなっている。このうち、リゾホスファチジルセリン (LPS) はマスト細胞に対する脱顆粒促進作用を示すことが知られていたが、生体内においても炎症部位などで LPA や S1P と同程度産生されることから、脂質メディエーターとして重要な機能を担っていることが示唆されてきている。本稿では、これまで明らかにされてきた LPS の機能について解説し、さらに最近明らかにされた LPS の特異的な産生酵素や受容体の知見を概説する。

### 1. はじめに

リゾリン脂質はアシル基を 1 本有するリン脂質の総称である。リゾリン脂質はグリセロール骨格とスフィンゴシン骨格を有するクラスに大別され、それぞれに結合する極性基とアシル基の種類の組み合わせにより多数の分子種が存在する。リゾリン脂質の物理化学的特徴は、親水性のリン酸基と疎水性のアシル基を有することにある。この特徴により、細胞膜を構成するジアシルリン脂質 (アシル基を 2 本有するリン脂質) に比べ疎水性が低下しており、容易に細胞膜から遊離して作用する。従来から、組織障害等の炎症時においてホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の作用によりアラキドン酸が切り出されてエイコサノイドが産生されること、このとき同時に等モルのリゾリン脂質が産生されることが知られていた。また、ある種のリゾリン脂質は培養細胞レベルや個体レベルで様々な薬理作用を引き起こすこともわかっ

ていた。しかし、生体内で実際にこれらリゾリン脂質が産生されて如何なる生理機能を発揮しているのかは、ほとんどわかっていなかった。その理由の一つとして、脂質はペプチド性のシグナル分子とは異なりゲノムに直接コードされておらず、その機能解析が比較的困難であることが挙げられる。

近年、リゾリン脂質の一群が脂質メディエーターとして、種々の生理的・病理的状況で重要な役割を担うことが次々と明らかになってきている。リゾリン脂質の中でも、リゾホスファチジン酸 (LPA) やスフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) は研究が最も進められているリゾリン脂質メディエーターである。1996 年に LPA に対する G タンパク質共役受容体 LPA<sub>1</sub> (当初 vzg-1 として命名、別名 EDG2) が報告されて以来<sup>1)</sup>、LPA や S1P に応答性を示す受容体が次々に同定され、現在では 6 種の LPA 受容体と 5 種類の S1P 受容体が知られている<sup>2)</sup>。また、LPA や S1P の産生酵素、S1P を細胞外へ輸送するトランスポーターなどが同定され、遺伝子ノックアウト (KO) マウス、ヒト遺伝病、ゼブラフィッシュ変異体の解析を通じて、LPA や S1P がリゾリン脂質メディエーターとして重要な生理・病態機能を発揮することが明らかになってきている<sup>3-5)</sup>。さらに最近、リゾリン脂質が新規の創薬の標的として着目を集めている。2010 年 9 月に、S1P の受容体 S1P<sub>1</sub> に対する機能的アンタゴニスト FTY720 (別名 fingolimod, 商品名 Gilenya) が免疫抑制作用を持つ多発性骨髄症の経口治療薬として米

<sup>1</sup> 東北大学大学院薬学研究科分子細胞生化学分野, <sup>2</sup> 医学研究科代謝疾患コアセンター (〒980-8578 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3)

Physiological functions of lysophosphatidylserine  
Asuka Inoue<sup>1</sup>, Michiyo Okutani<sup>1</sup>, and Junken Aoki<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>Department of Molecular and Cellular Biochemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, <sup>2</sup>CMeD, Graduate School of Medicine, Tohoku University, 6-3, Aoba, Aramaki-Aza, Aoba-Ku, Sendai 980-8578, Japan)

国FDAに承認された。また、LPAの受容体LPA<sub>1</sub>に対するアンタゴニストが肺線維症の治療薬として有用なことが報告されている<sup>6)</sup>。KOマウスを用いた解析から、他にも種々の病態にLPAやS1Pが関与することが示されており、創薬の標的としてのリゾリン脂質メディエーターの重要性が今後増々高くなると期待される。

一方、本稿で紹介するリゾホスファチジルセリン(LPS)はその機能に関して不明な点が多く残されているリゾリン脂質メディエーターである。LPSを培養細胞や個体へ投与すると後述するようにいくつかの薬理作用が見られる。しかしLPSの薬理効果はLPAやS1Pの薬理効果と比較し限定的であることから、LPSはあまり注目を集めてこなかった。しかし、最近LPSの産生酵素や受容体が同定され、遺伝子欠損マウスを用いた実験からLPSの生体内での役割が徐々に明かされつつある。本稿では、LPSの最新の知見について紹介したい。

## 2. LPSの構造と分布

リゾリン脂質は構造上、疎水基である1本のアシル基(通常、炭素数16-22, 不飽和度0-6), 親水基であるリン酸基と極性基を有している。LPSは極性基にアミノ酸の1種であるL-セリンを有している(図1A)。一般的にリゾリン脂質に結合するアシル基は10種以上存在する。また、アシル基はグリセロール骨格のsn-1位またはsn-2位の水酸基に結合し、それぞれ1-アシル型リゾリン脂質、2-アシル型リゾリン脂質と呼ばれる(図1A)。このリゾリン脂質アシル基の多様性や結合部位の意義については十分に理解されていないが、LPAの場合、アシル基の種類や結合部位の異なるLPA分子種により薬理作用や受容体活性化作用が異なることから<sup>7-9)</sup>、LPSも生体内で各分子種が種々の状況に応じて使い分けられていると想定される。

LPSは、ラット血小板のトロンビン刺激培養上清やラット腹腔細胞培養上清中に見出されている<sup>10,11)</sup>。興味深いこ

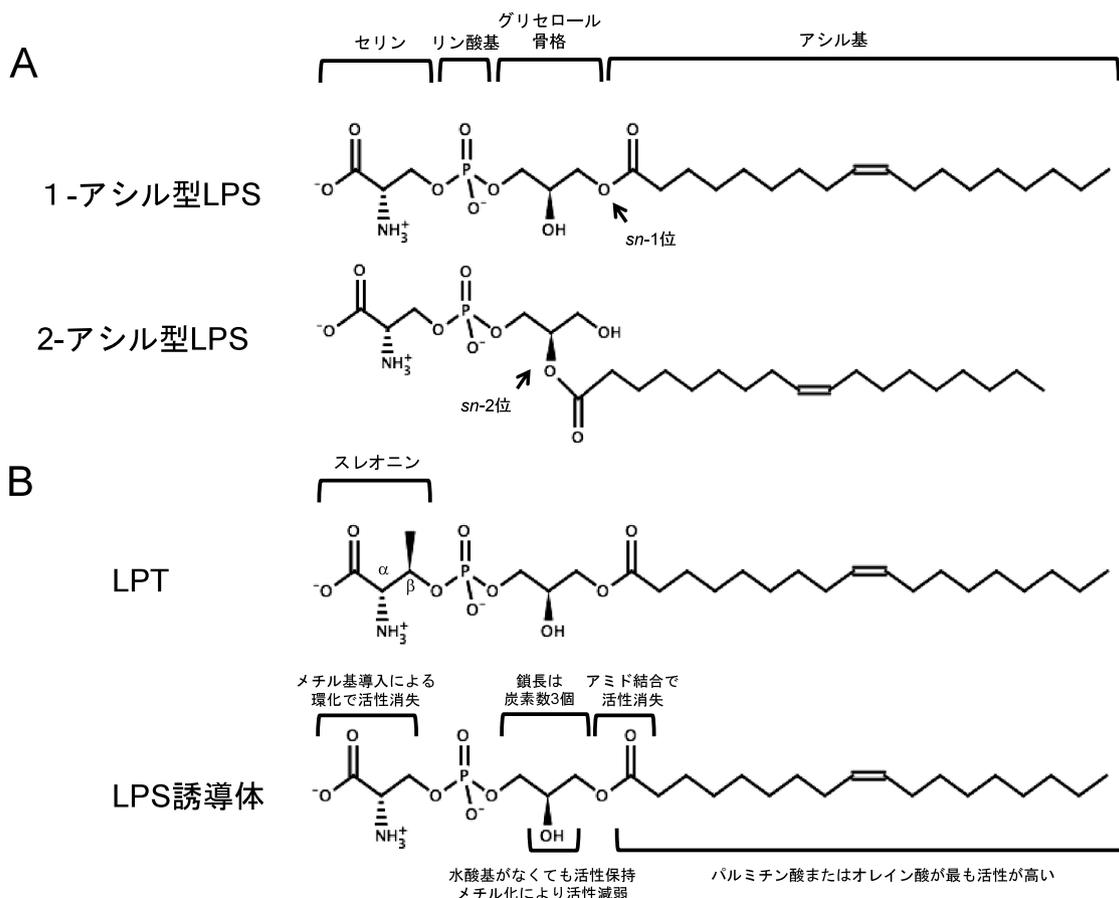


図1 LPSおよびマスト細胞脱顆粒促進反応の構造活性相関

(A) LPSは極性基にセリンを有するグリセロリゾリン脂質である。アシル基はグリセロール骨格のsn-1位とsn-2位のいずれかの水酸基に結合し、それぞれ1-アシル型LPSと2-アシル型LPSと呼ばれる。

(B) LPTは極性基にスレオニン(セリンのβ位)を有し、LPSのアミノ酸部のβ位の炭素にメチル基が結合した化合物である。LPTはLPSに比べて約30分の1の濃度でマスト細胞の脱顆粒促進反応を引き起こす活性を有する。種々のLPS誘導体におけるマスト細胞脱顆粒促進反応から推察されるマスト細胞上のLPS受容体の認識部位の特徴をその部分構造の上下に示す。

とに、活性化ラット血小板の培養上清中にマスト細胞の活性化能を持つことが報告されており<sup>12)</sup>、これらのLPSがリゾリン脂質メディエーターとして機能している可能性が示唆されていた。最近、質量分析計の発達により、従来検出が困難であった生体試料中のLPSの存在を解析することが可能となった。その結果、LPSは様々な組織、体液に存在することが明らかとなっている。例えば、脳や心臓ではアラキドン酸(20:4, 炭素原子20個と不飽和結合4個を持つ脂肪酸を表す)やドコサヘキサエン酸(22:6, DHA)などの多価不飽和脂肪酸を含有するLPSの存在量が多く、胃や肺ではステアリン酸(18:0)などの飽和脂肪酸を含有するLPSの割合が高いことを見出している(未発表データ)。また、マウス血清には100 nM程度のLPSが存在し、DHAを含有するLPSが最も豊富なLPS分子種であり、そのレベルは約50 nMにも及ぶ(図2)。その他の主要分子種はアラキドン酸やリノール酸(18:2)を含有するLPS分子種である。マウス血漿のLPSレベルは血清の10分の1以下であり、ステアリン酸含有LPSとDHA含有LPSがほぼ等量存在する。臓器や組織の抽出液の測定では、細胞外と細胞内のLPSの分布やどちらでLPS産生が起きているか、あるいはLPSが細胞内から細胞外へ放出されているかは不明であるが、細胞成分を含んでいない加温血漿においてLPSの産生が見られることから、少なくとも分泌型の酵素がLPS産生を担っていることが判明している(未発表データ)。通常多価不飽和脂肪酸はリン脂質のsn-2位に結合していることから、血中に豊富に存在する多価不飽和脂肪酸含有LPSの主な産生経路はホスファチジルセリン(PS)のsn-1位の脱アシル化反応によると推測さ

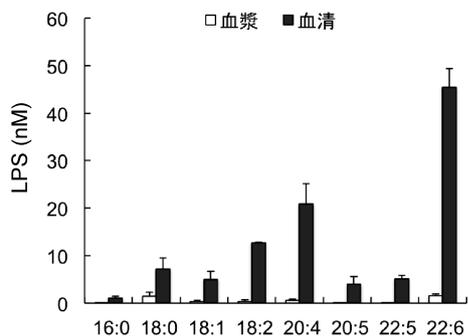


図2 血中のLPS分子種

マウス血漿および血清中の各LPS分子種をLC-MS/MS解析により定量した。単離直後の血漿中のLPS濃度は約5 nM程度であり、18:0や22:6を含有するLPSがほぼ等量存在する。凝血後の血清中におけるLPS濃度は約100 nMであり、特に不飽和脂肪酸含有LPSが多くなっている。このことは血清中のLPSの大部分がホスホリパーゼA<sub>1</sub>によりPSのsn-1位のアシル基が切断され生じることを示唆する。横軸の数字はLPSに結合する脂肪酸を表す(16:0, パルミチン酸; 18:0, ステアリン酸; 18:1, オレイン酸; 18:2, リノール酸; 20:4, アラキドン酸; 20:5, エイコサペンタエン酸; 22:5, ドコサペンタエン酸; 22:6, ドコサヘキサエン酸)。

れる(次項目参照)。血清におけるLPSの存在量は、LPA(数μM)やS1P(数百nM)と遜色が無い。創傷部においては、LPAやS1Pはほとんど見出されないが、LPSは数μM程度存在する(未発表データ)。このようにLPSはある条件下で局所的に産生され、その存在量はLPAやS1Pと同程度であることは、LPSがLPAやS1Pと同様に重要なリゾリン脂質メディエーターであることを暗示しているように見える。

最近の疫学解析からDHAは抗炎症性の脂質として注目を浴びている。DHAを多く含む魚を中心の食生活を持つエスキモーや、遺伝子導入によりDHAを豊富に産生することができるマウスは炎症やがんに対し抵抗性を示す<sup>13,14)</sup>。現在、このメカニズムとしてアラキドン酸由来の炎症性メディエーターの産生にDHAが拮抗的に作用する機構やDHA自身が抗炎症性メディエーターの原料になる機構が想定されているが、リゾリン脂質の中でもLPSは特にDHA含量が豊富であることから、DHAの示す様々な効果の一部はLPSの作用で説明できる可能性がある。

### 3. LPSのマスト細胞活性化機能とリゾホスファチジルスレオニン(LPT)

1979年に、LPSがマスト細胞の脱顆粒反応を促進することが報告された<sup>15)</sup>。マスト細胞はヒスタミンを始めとする各種アレルギー・炎症促進物質を含有する顆粒を多く蓄えた細胞であり、刺激に応じてその顆粒内容物を放出し、I型(即時型)アレルギー反応に関与する主要な細胞である。体内で産生されたIgEがマスト細胞上の高親和性IgE受容体に結合することで、マスト細胞は感作状態になる。この感作されたマスト細胞上のIgEに抗原が結合するとIgE受容体が架橋され、これがシグナルとなり脱顆粒反応へと至る<sup>16)</sup>。LPSはこのIgE抗原依存的なマスト細胞の脱顆粒反応の閾値を下げる作用がある。すなわち、IgEが結合した(感作状態の)マスト細胞は、LPS存在下低濃度の抗原で脱顆粒反応が進行する。また、下記に述べるように、この反応にはLPSの分子全体の構造が必要であることから、マスト細胞上にはLPSの構造を厳密に認識する受容体が想定されている。

我々は最近、このマスト細胞に想定される受容体の性状を推測する手がかりを得るべくLPSの誘導体を有機化学的に多数合成し、そのマスト細胞脱顆粒促進活性を検討した(図1B)<sup>17)</sup>。その結果、有機合成したLPSアナログの中で唯一LPSと比べて数十倍の強力な脱顆粒促進活性を示す化合物リゾホスファチジルスレオニン(LPT)を見出した(図1B)。その他の大部分のLPSアナログ(LPSのセリン残基の修飾、グリセロールと脂肪酸のエステル結合の修飾など)ではマスト細胞活性化能が消失することがわかった。脂肪酸鎖に着目すると、炭素数12-20の脂肪酸鎖

を有する LPS が脱顆粒促進活性を有し、特に、パルミチン酸 (16:0) あるいはオレイン酸 (18:1) が高い活性を示した。このような解析から、マスト細胞に存在する LPS に対する受容体は LPS の構造を厳密に認識していることがわかる。

LPT は LPS のセリンの  $\beta$  炭素にメチル基を一つ余分を持つ構造をとっており、LPS の誘導体である。このメチル基の導入により、セリン部分のカルボキシル基とアミノ基の立体配座が保持され、マスト細胞上の LPS 受容体に認識されやすいと想定される。LPS を生体内に投与するとマスト細胞依存的な体温低下が観察されるが、LPT は約 30 分の 1 の投与量で LPS と同等の体温低下作用を引き起こした<sup>17)</sup>。LPT と LPS のアゴニスト活性を比較する方法は、今後 LPS の受容体が同定された場合、マスト細胞上で脱顆粒促進作用を有する受容体かどうかを判断する上で有用である。

ラット脳やセリンを欠乏した培地で培養した神経細胞の細胞膜にはホスファチジルスレオニン (PT) が検出される<sup>18,19)</sup>。実際、高感度の質量分析機を用い解析すると、LPT は胃や腸管などの臓器に検出される(未発表データ)。従って、LPT が新たな脂質メディエーターである可能性がある。

#### 4. LPS 産生経路

上述したように、LPS は活性化した血小板やラット腹腔細胞に検出されることが報告されている。この機構として、顆粒球に蓄えられている LPS が放出される経路と、細胞外へ分泌された酵素が LPS を産生する経路が想定さ

れていた。我々は、活性化ラット血小板において後者の経路を担う酵素の精製・クローニングを行った。この酵素は PS を特異的な基質とするホスホリパーゼ A<sub>1</sub> (PLA<sub>1</sub>) 活性を示すことから、PS-PLA<sub>1</sub> と命名された<sup>11)</sup>。アミノ酸配列を決定したところ、PS-PLA<sub>1</sub> は腓リパーゼやリポプロテインリパーゼと相同性を有することがわかった (図 3)。腓リパーゼとリポプロテインリパーゼは、トリアシルグリセロールの *sn*-1 位と *sn*-3 位の脂肪酸エステルを切断する活性 (リパーゼ活性) を有し、それぞれ食餌中や血中リポタンパクのトリアシルグリセロール代謝に関与する。また、腓リパーゼファミリーに含まれる肝リパーゼにはトリアシルグリセロールとリン脂質 (主にホスファチジルコリン) の両方を切断する活性がある。しかしこれらの酵素とは異なり、PS-PLA<sub>1</sub> はトリアシルグリセロールを基質にせず、リン脂質の中でも PS を選択的に基質とすることがわかった。我々はその後、PS-PLA<sub>1</sub> とアミノ酸配列上類似した二つの酵素、PA-PLA<sub>1</sub> $\alpha$  (別名 LIPH)、PA-PLA<sub>1</sub> $\beta$  (別名 LIPI) をヒト遺伝子上で見出し、生化学的解析を進めた結果、PA-PLA<sub>1</sub> $\alpha$ 、PA-PLA<sub>1</sub> $\beta$  はホスファチジン酸の *sn*-1 位を選択的に切断し、LPA の産生酵素として機能しうることが判明した。PS-PLA<sub>1</sub>、PA-PLA<sub>1</sub> $\alpha$ 、PA-PLA<sub>1</sub> $\beta$  遺伝子は、LPA や LPS に対する受容体が保存されている魚類以上の生物に保存されている。従って、これら三つの遺伝子はリパーゼファミリーの中で、リゾリン脂質産生に特化した役割を担うよう進化したと推測される (図 3)。

PS-PLA<sub>1</sub> は分泌型の酵素であることから、基質となる PS は形質膜の外膜 (表面) 側に存在するはずである。通常、PS などの酸性リン脂質は内膜側に存在するが、アポ

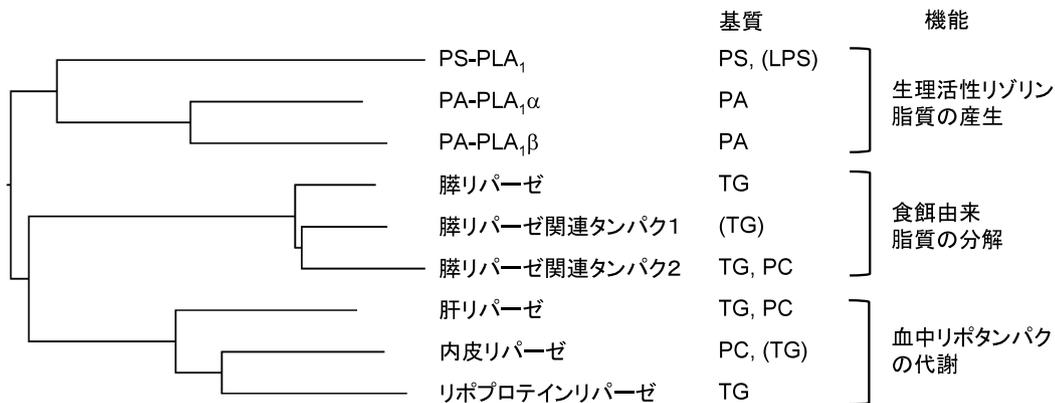


図 3 リパーゼファミリーの系統樹

ヒトリパーゼファミリーに属する 9 種類の酵素のアミノ酸配列について Clustal W を用いてアライメントを作成し、Fig Tree を用いて系統樹を作成した。リパーゼファミリーはアミノ酸配列上、三つのサブファミリーに分類される。PS-PLA<sub>1</sub> および PA-PLA<sub>1</sub> $\alpha$ ,  $\beta$  を含むサブファミリーはトリアシルグリセロール (TG) を分解する活性がなく、PS や PA を分解して生理活性リゾリン脂質である LPS や LPA を産生する。腓リパーゼを含むサブファミリーは、腓分泌液に存在し食餌中の TG やホスファチジルコリン (PC) の分解を担う。肝リパーゼ、内皮リパーゼ、リポプロテインリパーゼを含むサブファミリーは血中に存在し、主にリポタンパク質に含まれる TG や PC の分解に寄与している。カッコは弱い活性を表す。

トーシス時に外膜へと移行する。細胞外に露出したPSは“eat me”シグナルとして機能し、PS受容体を介してマクロファージ細胞などに認識・貪食されることがよく知られている。PSが露出する意義の一つは、PS-PLA<sub>1</sub>を介したLPSの産生であると考えられる。実際、PS-PLA<sub>1</sub>をアポトーシス細胞に作用させるとLPSが効率よく産生される。PSは活性化血小板の外膜側に露出することも知られており、血清調製時に産生される不飽和型LPSの由来である可能性が高い(図2)。最近、活性化血小板におけるPSの細胞外露出を促進する酵素として、スクランブラーゼであるMEM16Fが同定された<sup>20)</sup>。このように、生体は通常細胞膜の内側にあるPSを積極的に細胞外に露出させ、さらに、PS-PLA<sub>1</sub>を利用し、リゾリン脂質メディエー

ターLPSを産生するメカニズムを有している。

LPSの体内動態を考える上で、消去系も重要である。LPSを静脈内投与した場合、半減期は5分以下であり、非常に早く代謝される(未発表データ)。PS-PLA<sub>1</sub>はPSだけでなく、1-アシル型LPSのsn-1位を切断する活性も有することから、PS-PLA<sub>1</sub>がLPSの分解酵素として機能している可能性がある。2-アシル型LPSはアシル基の転移反応により、熱力学的に安定な1-アシル型LPSに変換され、PS-PLA<sub>1</sub>の基質となりうる(図4)。LPSが局所で産生され、拡散するとき不活化される必要があるとすれば、PS-PLA<sub>1</sub>の基質特異性は好都合である。実際、PS-PLA<sub>1</sub>が生体中でLPSの分解酵素として機能しているか否かについては、さらなる解析が必要である。

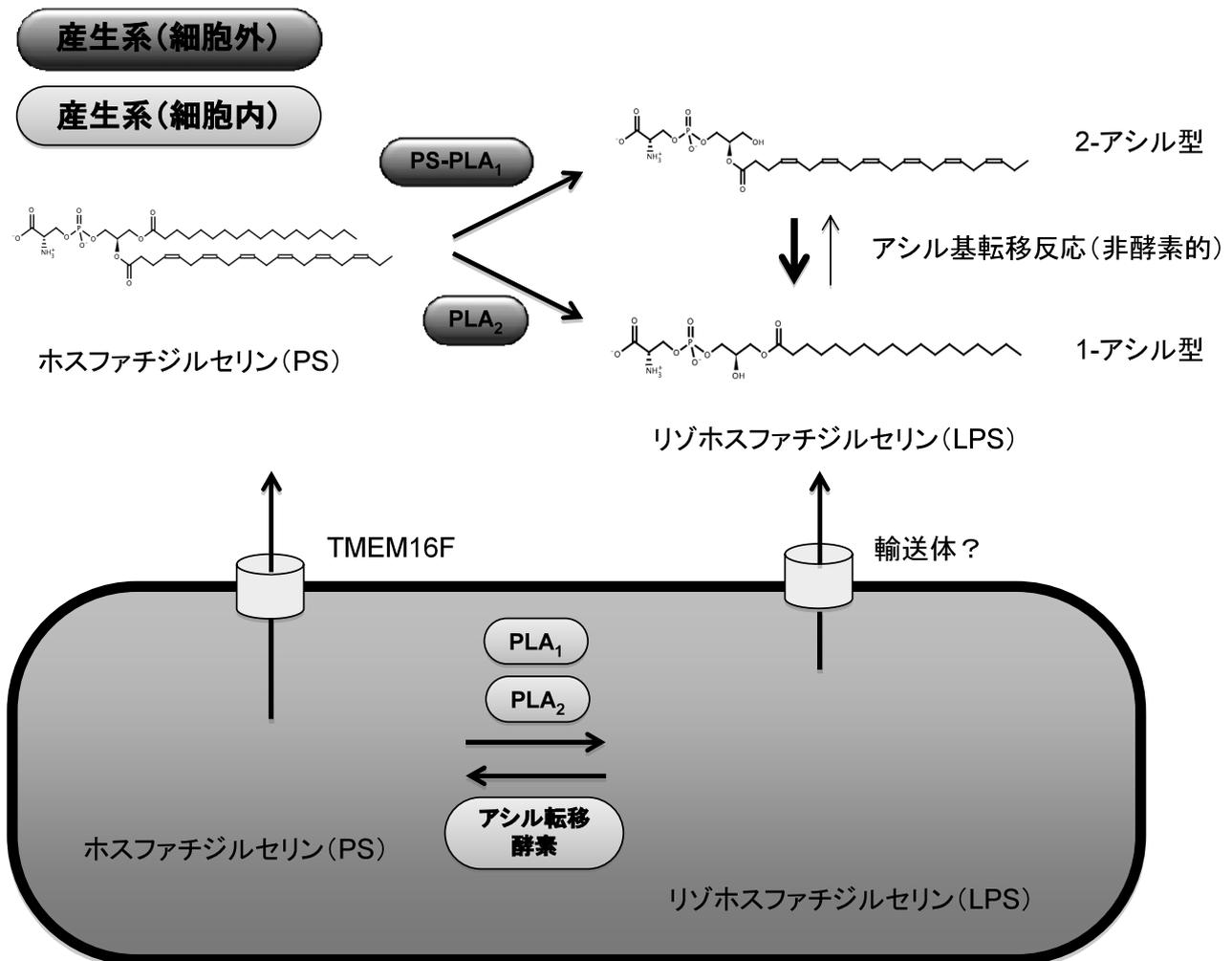


図4 LPSの産生経路

PSに対してPLA<sub>1</sub>とPLA<sub>2</sub>が作用することで、それぞれ2-アシル型LPSと1-アシル型LPSが産生される。細胞外のPLA<sub>1</sub>として、PS-PLA<sub>1</sub>が同定されている。一般に、リン脂質は飽和脂肪酸をsn-1位に、不飽和脂肪酸をsn-2位に有しているため、PS-PLA<sub>1</sub>により産生される2-アシル型LPSは不飽和脂肪酸を含有している。PSは通常細胞膜の内膜側に局在しているが、必要に応じて外膜側へ輸送される。この輸送体としてTMEM16Fが同定されている。細胞内でもLPSは産生されるが、これが細胞外へ輸送されるかどうか、その機構は不明な点が多い。また、細胞内のLPSはアシル転移酵素により、PSへと変換される。

## 5. LPS 受容体

1991年にリゾリン脂質の構造類似体である血小板活性化因子(PAF)の受容体が初めて同定された。続いて、1996年にLPA受容体が1998年にS1P受容体が同定され、現在までに6種類のLPA受容体と5種類のS1P受容体が存在することが報告されている(徳村, 多久和らの稿参照)。これら受容体はすべて細胞膜上に存在するGタンパク質共役型受容体(GPCR)であることから、LPSに反応性を示すGPCRの存在が想定されていた。実際、2006年にLPSの特異的なGPCRとしてGPR34が報告された<sup>21)</sup>。この報告の中で、GPR34はLPS存在下、フォルスコリン刺激によるcAMP産生が抑制され、この抑制が百日咳毒素で解除されることから、GPR34は三量体Gタンパク質 $\alpha$ サブユニットのうちG<sub>i</sub>に共役することが示されている。我々も、GPR34がLPSに特異的に反応し細胞応答を引き起こすことを確認している。

GPR34はマスト細胞に高発現していることから、マスト細胞の脱顆粒反応を促進するLPS受容体である可能性が想定された。しかし、上述したLPTはLPSの数十倍強力な脱顆粒促進活性を持つが、GPR34を全く活性化しなかった<sup>17)</sup>。従って、マスト細胞の脱顆粒はGPR34以外のLPS受容体により担われていると考えられる。また、最近GPR34 KOマウス由来の腹腔マスト細胞は、野生型マウスと同様にLPS依存的な脱顆粒反応が観察されることが報告され、GPR34以外の受容体がマスト細胞に関与することが示されている<sup>22)</sup>。

## 6. その他のLPSの機能

最近報告されたLPS受容体GPR34 KOマウスの解析により、GPR34 KOマウスは通常の飼育下では外見や発育には野生型マウスと差は見出されないものの、免疫反応に異常が生じることが明らかになった<sup>22)</sup>。接触皮膚炎モデルとして、マウスをメチル化BSAなどのある種の抗原で感作し、一定期間後に再度抗原刺激を行うと、1-2日後に刺激部位の浮腫が見られる。この遅延型過敏症反応がGPR34 KOマウスで亢進していた。このモデルでは、マクロファージによる抗原の貪食、所属リンパ節への移行、T細胞への抗原提示と再刺激によるT細胞の活性化が順に進行する。GPR34 KOマウスでは、脾臓における活性化マクロファージや活性化顆粒球が少なく、血中では腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) や顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、インターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) の過剰産生が起こっていた。GPR34はマクロファージを中心とする単核球に高発現することから、マクロファージや顆粒球の遊走や増殖、活性化の制御に関与していると想定される。また病原菌(*Cryptococcus neoformans*)の肺感染実験において、

GPR34 KOマウスは野生型マウスに比べ病原菌数が多く、病原菌の除去機能に異常が生じていることも見出されている。これらのことから、GPR34は単核球を介して広範囲の免疫反応に関与していると考えられる。

LPSはリンパ球に作用することも知られている。T細胞はTCRシグナルの活性化により増殖するが、LPSはこの増殖を抑制する効果を示す<sup>23)</sup>。興味深いことに、1-アシル型LPSよりは2-アシル型LPSの方が、T細胞抑制効果が強い。T細胞の過剰な活性化はアレルギーや自己免疫疾患に関与することから、LPSはこれらの病態を抑制している可能性がある。実際、リポ多糖やカゼイン投与によるマウス炎症モデルで、血中のPS-PLA<sub>1</sub>量が顕著に増加していた(未発表データ)。マクロファージ培養細胞を用いた場合でも、Toll-like receptor 4 (TLR4) 刺激によるPS-PLA<sub>1</sub>の発現誘導が確認されており、これらの細胞群が炎症時の血中PS-PLA<sub>1</sub>産生を担っている可能性がある。

また、最近、自動測定器に適応可能な血中PS-PLA<sub>1</sub>の測定系が開発された<sup>24)</sup>。健常人の血清PS-PLA<sub>1</sub>量は13.8-74.1  $\mu\text{g/L}$  (95%信頼区間)であった。男性のPS-PLA<sub>1</sub>量が女性より有意に高いことが判明したが、汎用される血中パラメーターとは有意な相関は見られなかった。PS-PLA<sub>1</sub>の産物のLPSは血漿や血清の調製法により同一サンプル由来でも測定値が大きくばらつくが、酵素であるPS-PLA<sub>1</sub>自身は安定しており、臨床検体の測定に適している。今後、様々な疾患患者のPS-PLA<sub>1</sub>レベルを解析することにより、病態との関連が明らかになる可能性がある。

## 7. おわりに

LPSは脂質メディエーターとしては十分に注目されているとは言えない。しかし、近年特異的な産生酵素や受容体が発見されたことで、KOマウスを用いた研究が一段と進むことが予測される。これまでの研究から、特に炎症や免疫系の関与が示唆されており(図5)、この点について注視する必要があるだろう。産生酵素は分泌型であり、受容体はGPCRであることから、創薬の標的としても期待される。

本稿で紹介したリゾホスファチジルスレオニン(LPT)に関する研究は、東京大学薬学部大和田智彦教授との共同研究で行なわれました。この場を借りて大和田先生に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Hecht, J.H., Weiner, J.A., Post, S.R., & Chun, J. (1996) *J. Cell Biol.*, 135, 1071-1083.
- 2) Chun, J., Hla, T., Lynch, K.R., Spiegel, S., & Moolenaar, W.H. (2010) *Pharmacol. Rev.*, 62, 579-587.
- 3) Skoura, A. & Hla, T. (2009) *J. Lipid Res.*, 50 (Suppl.), S293-

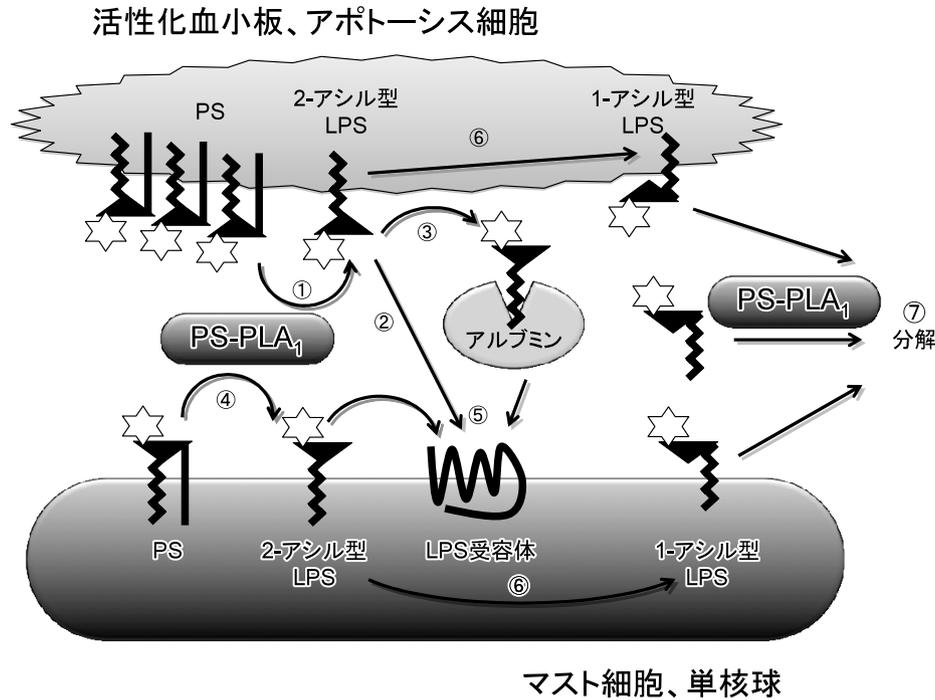


図5 LPS作用のモデル図

活性化血小板やアポトーシス細胞では細胞膜の外膜にPSが多く存在することが知られている。PS-PLA<sub>1</sub>はこのPSが多い外膜から2-アシル型LPSを産生することができる(①)。産生されたLPSは細胞外へ遊離する(②)。この遊離はアルブミンの存在下、効率よく進む(③)。正常の状態の細胞でもPS-PLA<sub>1</sub>は2-アシル型LPSを産生する(④)。これらの経路により産生されたLPSはLPS受容体を活性化しうる(⑤)。また、2-アシル型LPSは非酵素的に1-アシル型LPSに変換され(⑥)、PS-PLA<sub>1</sub>のリゾホスホリパーゼA<sub>1</sub>活性により、脱アシル化されて分解される(⑦)。

- 298.
- 4) Aoki, J., Inoue, A., & Okudaira, S. (2008) *Biochim. Biophys. Acta*, 1781, 513–518.
  - 5) Choi, J.W., Herr, D.R., Noguchi, K., Yung, Y.C., Lee, C.W., Mutoh, T., Lin, M.E., Teo, S.T., Park, K.E., Mosley, A.N., & Chun, J. (2010) *Ann. Rev. Pharm. Toxicol.*, 50, 157–186.
  - 6) Swaney, J.S., Chapman, C., Correa, L.D., Stebbins, K.J., Bunday, R.A., Prodanovich, P.C., Fagan, P., Baccei, C.S., Santini, A.M., Hutchinson, J.H., Seiders, T.J., Parr, T.A., Prasit, P., Evans, J.F., & Lorrain, D.S. (2010) *Br. J. Pharmacol.*, 160, 1699–1713.
  - 7) Bandoh, K., Aoki, J., Hosono, H., Kobayashi, S., Kobayashi, T., Murakami-Murofushi, K., Tsujimoto, M., Arai, H., & Inoue, K. (1999) *J. Biol. Chem.*, 274, 27776–27785.
  - 8) Yoshida, K., Nishida, W., Hayashi, K., Ohkawa, Y., Ogawa, A., Aoki, J., Arai, H., & Sobue, K. (2003) *Circulation*, 108, 1746–1752.
  - 9) Yanagida, K., Masago, K., Nakanishi, H., Kihara, Y., Hamano, F., Tajima, Y., Taguchi, R., Shimizu, T., & Ishii, S. (2009) *J. Biol. Chem.*, 284, 17731–17741.
  - 10) Mietto, L., Boarato, E., Toffano, G., & Bruni, A. (1987) *Biochim. Biophys. Acta*, 930, 145–153.
  - 11) Sato, T., Aoki, J., Nagai, Y., Dohmae, N., Takio, K., Doi, T., Arai, H., & Inoue, K. (1997) *J. Biol. Chem.*, 272, 2192–2198.
  - 12) Kawamoto, K., Aoki, J., Tanaka, A., Itakura, A., Hosono, H., Arai, H., Kiso, Y., & Matsuda, H. (2002) *J. Immunol.*, 168, 6412–6419.
  - 13) Xia, S., Lu, Y., Wang, J., He, C., Hong, S., Serhan, C.N., & Kang, J.X. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103, 12499–12504.
  - 14) Hudert, C.A., Weylandt, K.H., Lu, Y., Wang, J., Hong, S., Dignass, A., Serhan, C.N., & Kang, J.X. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103, 11276–11281.
  - 15) Martin, T.W. & Lagunoff, D. (1979) *Nature*, 279, 250–252.
  - 16) Makide, K., Kitamura, H., Sato, Y., Okutani, M., & Aoki, J. (2009) *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 89, 135–139.
  - 17) Iwashita, M., Makide, K., Nonomura, T., Misumi, Y., Otani, Y., Ishida, M., Taguchi, R., Tsujimoto, M., Aoki, J., Arai, H., & Ohwada, T. (2009) *J. Med. Chem.*, 52, 5837–5863.
  - 18) Hayashi, M., Nakajima, Y., Inoue, K., & Miyaki, K. (1963) *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 11, 1201–1202.
  - 19) Mitoma, J., Kasama, T., Furuya, S., & Hirabayashi, Y. (1998) *J. Biol. Chem.*, 273, 19363–19366.
  - 20) Suzuki, J., Umeda, M., Sims, P.J., & Nagata, S. (2010) *Nature*, 468, 834–838.
  - 21) Sugo, T., Tachimoto, H., Chikatsu, T., Murakami, Y., Kikukawa, Y., Sato, S., Kikuchi, K., Nagi, T., Harada, M., Ogi, K., Ebisawa, M., & Mori, M. (2006) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 341, 1078–1087.
  - 22) Liebscher, I., Muller, U., Teupser, D., Engemaier, E., Engel, K. M., Ritscher, L., Thor, D., Sangkuhl, K., Ricken, A., Wurm, A., Pehler, D., Schmutzler, S., Fuhrmann, H., Albert, F.W., Reichenbach, A., Thiery, J., Schoneberg, T., & Schulz, A. (2011) *J. Biol. Chem.*, 286, 2101–2110.
  - 23) Bellini, F. & Bruni, A. (1993) *FEBS Lett.*, 316, 1–4.
  - 24) Nakamura, K., Igarashi, K., Ohkawa, R., Saiki, N., Nagasaki, M., Uno, K., Hayashi, N., Sawada, T., Syukuya, K., Yokota, H., Arai, H., Ikeda, H., Aoki, J., & Yatomi, Y. (2010) *Clin. Chim. Acta*, 411, 1090–1094.