

# 研究報告書

研究課題名：  
生理活性リゾリン脂質の多様性とその意義の解明

(研究領域:「代謝と機能制御」)

研究者氏名：青木 淳賢

(研究期間：2005年10月1日～2009年3月31日)

## 研究報告書

### 1. 研究課題名

生理活性リゾリン脂質の多様性とその意義の解明

### 2. 氏名

青木 淳賢

### 3. 研究のねらい

近年、リゾホスファチジン酸(LPA)、スフィンゴシン 1-リン酸(S1P)、リゾホスファチジルコリン(LPC)、リゾホスファチジルセリン(LPS)などのリゾリン脂質が生理活性脂質として細胞間(あるいは膜間)のシグナリング分子として機能し、生体内で重要な役割を持っていることが明らかになってきた。これらの分子は、従来盛んに研究されてきたプロスタグランジン・ロイコトリエンとは構造・機能が大きく異なる第二世代の生理活性脂質として注目されている。我々は、これらの生理活性リゾリン脂質に関して、作用(受容体)・代謝(産生・分解酵素)機構を解明し、さらにノックアウトマウスを解析することによりその個体レベルでの意義を明らかにしてきている。これらの研究過程で、これらのリン脂質性生理活性脂質には、リン脂質頭部の極性基と脂肪酸の種類・結合様式により実に多様な分子種が存在し、それらが特有の機能を有することが明らかとなってきた。例えば、我々が同定したLPA受容体LPA<sub>3</sub>は、グリセロール骨格のsn-2位に不飽和の脂肪酸を結合した特殊なLPA分子種にのみ反応し、受精卵の着床過程に関与する。また、様々な組織・細胞由来の脂質をマスマスペクトロメリーの手法で網羅的に解析すると、実に多様かつ未同定なリン脂質の分子種が実在することが分かってきている。これらの中には微量で強い生物活性を有するものが存在する可能性がある。本研究では、生理活性リゾリン脂質の多様性とその意義を明らかにすることを目標に、(1)従来のリン脂質性生理活性脂質(LPA, LPS)の多様な分子種の実態とその意義を明らかにし、(2)さらに新規生理活性リン脂質の同定、代謝機構、さらにその機能に関する解析を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 生理活性リゾリン脂質リゾホスファチジン酸(LPA)の産生機構とその意義

##### (A) LPA産生酵素オートタキシンの機能

LPAの産生経路は複数想定されているが、生化学的に考えると、主に二つの経路に大別できる。1つ目は、まず、リゾホスファチジルコリン(LPC)などのリゾリン脂質が産生され、続いてリゾリン脂質にリゾホスホリパーゼDという血漿酵素が作用しLPAが産生される経路である(図1A)。この経路の存在は古くから知られていたが、この経路に関与する酵素の実態は不明であった。我々はこのリゾホスホリパーゼDが癌細胞浸潤促進因子として知られていたオートタキシン(Autotaxin; ATX)と同一であることを明らかにした。さらにATXが脳腫瘍、リンフォーマなど様々な癌細胞で発現が亢進してこと、ATXはLPAを産生しLPA<sub>1</sub>受容体を介し癌細胞の細胞運動を促進すること(図2)、血中ATXは慢性肝硬変、妊娠末期で顕著に上昇し、手術後一過的に減少するなど様々な生理的条件、病態で血中ATX

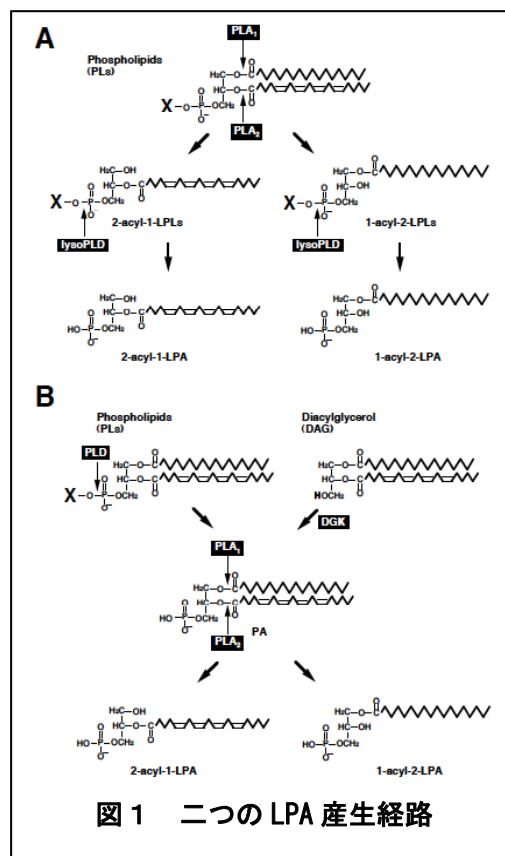
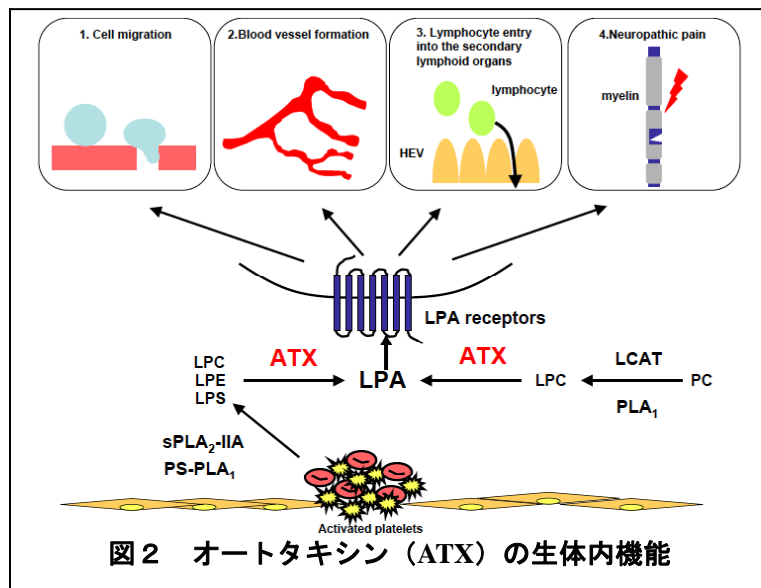


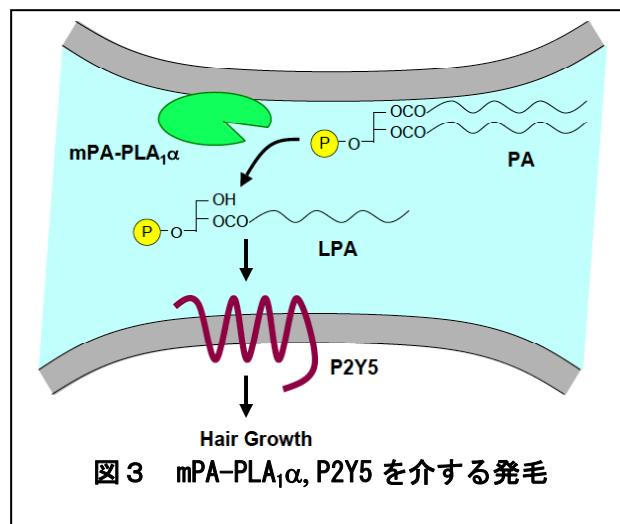
図1 二つのLPA産生経路

レベルが変動することなどを明らかにした。また、ATX KOマウスを解析し、KOマウスは血管形成不全により胎生致死となり、ATXが胎生期の血管新生に必須の分子であることも明らかにした。このような結果から、ATXは癌細胞の運動性を促進するだけでなく、ホストの血管形成を促進することにより癌の形成に深く関与することが想定された(図2)。また、我々は担癌モデルでATX阻害剤が有効である知見を得ている。一方、ATXはリンパ節内へのリンパ球の流入、神経因性疼痛に關与する重要な因子であることも明らかにしている(図2)。



(B) LPA産生酵素mPA-PLA<sub>1α</sub>の発毛における機能

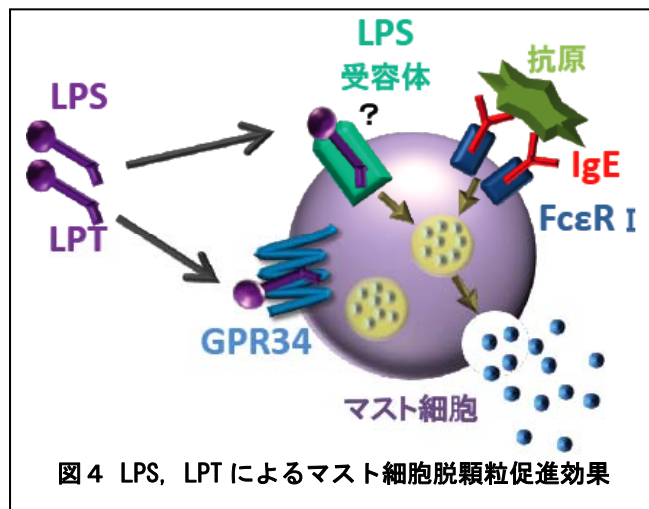
2つ目は、ホスファチジン酸(PA)が産生され、次にPAのアシル基が加水分解されLPAが産生される経路である(図1B)。PAは細胞膜に存在するため、この経路は主に細胞からのLPA産生に重要であると考えられる。PAを産生する酵素としてホスホリパーゼD(PLD)とジアシルグリセロールキナーゼ(DGK)が、PAからLPAを産生する酵素としてホスホリパーゼA<sub>1</sub>(PLA<sub>1</sub>)とPLA<sub>2</sub>が挙げられる。これらの酵素については未だ不明な点が多かったが、我々は、PAからLPAを産生するPLA<sub>1</sub>、膜結合型ホスファチジン酸特異的ホスホリパーゼA<sub>1</sub>(mPA-PLA<sub>1α</sub>)を同定し、ノックアウト(KO)マウスの解析を行った。



mPA-PLA<sub>1α</sub>は毛包に特異的に発現し、KOマウスは縮毛の表現型を示した。興味深いことに、ヒトでもmPA-PLA<sub>1α</sub>の遺伝性変異が見つかり、mPA-PLA<sub>1α</sub>の欠損者は脱毛症を引き起こすことが報告された。また、P2Y5という機能未知のオーファンGPCRの欠損が、ヒトにおける脱毛症の原因遺伝子であることも報告された。P2Y5はmPA-PLA<sub>1α</sub>と同じく毛包に高いレベルで発現し、また、LPAに対する4番目の受容体であるLPA<sub>4</sub>と高い相同性を示し、LPA受容体であることが予想されたが、生化学的にLPA受容体であることがどの研究者によっても証明されず、既存のGPCRとは異なったシグナル系を有するものと予想されていた受容体である。我々は、最近、mPA-PLA<sub>1α</sub>により産生されたLPAがP2Y5を効率よく活性化すること(図3)、また、その下流で膜結合型プロテアーゼを活性化するというユニークなシグナル系を持っていることを明らかにした。

(2)新規生理活性リゾリン脂質リゾホスファチジルスレオニンの発見

リゾホスファチジルセリン(LPS)は、LPA、S1P に続く新しいリゾリン脂質メディエーターとして注目されている。LPS は極性頭部にアミノ酸の一つであるセリン残基を有しており、マスト細胞脱顆粒促進活性、細胞遊走、T細胞増殖抑制活性、神経細胞突起伸長促進作用などが報告されている。中でも、LPSによるマスト細胞の脱顆粒促進作用は、多くの研究グループにより解析されている(図4)。しかし、LPSの作用メカニズムは全く不明であった。LPSは極性頭部に L-セリンを持つリゾリン脂質であるが、この L-セリンの構造は非常に厳密に認識されていることが分かっていた。



そこで、我々は様々な LPS 誘導体を有機化学的に合成し、マスト細胞の脱顆粒促進活性を示す化合物の探索を行った結果、LPS よりも数十倍強い活性を示す誘導体、リゾホスファチジルスレオニン(LPT)が同定された。スレオニン(セリンのβ位の炭素にメチル基を持つアミノ酸)である。また、LPT はラット、マウス血清に存在することが明らかになり新規生理活性リゾリン脂質である可能性が想定された。

## 5. 今後の展開

- ・lysoPT の産生経路の同定
- ・lysoPT/lysoPS 受容体の同定
- ・NPP6 のミエリンにおける機能解明

## 6. 研究成果リスト

### (1)論文(原著論文)発表

1. Masayuki Tanaka, Shinichi Okudaira, Yasuhiro Kishi, Ryunosuke Ohkawa, Sachiko Iseki, Masato Ota, Sumihare Noji, Yutaka Yatomi, Junken Aoki, Hiroyuki Arai, Autotaxin stabilizes blood vessels and is required for embryonic vasculature by producing lysophosphatidic acid, *J. Biol. Chem.*, vol. 281, 25822–25830 (2006)
2. Satomi Tsuda, Shinichi Okudaira, Keiko Moriya-Ito, Chie Shimamoto, Masayuki Tanaka, Junken Aoki, Hiroyuki Arai, Kimiko Murakami-Murofushi, Tetsuyuki Kobayashi, Cyclic phosphatidic acid is produced by autotaxin in blood, *J. Biol. Chem.*, vol. 281, 26081–26088 (2006)
3. Kotaro Hama, Junken Aoki, Koji Bandoh, Asuka Inoue, Tomoko Endo, Tomokazu, Amano, Hiroshi Suzuki, Hiroyuki Arai, Lysophosphatidic receptor, LPA3, is positively and negatively regulated by progesterone and estrogen in the mouse uterus, *Life Sciences*, vol. 79, 1736–1740 (2006)
4. Hiroaki Okazaki, Junichi Osuga, Masaki Igarashi, Makiko Tajima, Makiko Nishi, Motohiro Sekiya, Sachiko Okazaki, Naoya Yahagi, Kazuhisa Tsukamoto, Michiyo Amemiya-Kudo, Takashi Matsuzaka, Hitoshi Shimano, Nobuhiro Yamada, Junken Aoki, Rei Morikawa, Yasukazu Takanezawa, Hiroyuki Arai, Ryoza Nagai, Takashi Kadowaki, Shun Ishibashi, Triglyceride hydrolase-2, a novel paralogue of triglyceride hydrolase, is regulated by nutritional conditions in adipose tissue, *DIABETES*, vol. 55, 2091–2097 (2006)
5. Yasuhiro Kishi, Shinichi Okudaira, Masayuki Tanaka, Kotaro Hama, Dai Shida, Joji Kitayama, Takao Yamori, Junken Aoki, Takahiro Fujimaki, Hiroyuki Arai, Autotaxin is overexpressed in glioblastoma multiforme and contributes to cell motility of glioblastoma

- by converting lysophosphatidylcholine to lysophosphatidic acid, *J. Biol. Chem.*, vol. 281, 17492–17500 (2006)
6. Lian Qian, Yong Xu, Ted Simper, Guowei Jiang, Junken Aoki, Makiko Umezu-Goto, Hiroyuki Arai, Shuangxing Yu, Gordon B. Mills, Ryoko Tsukahara, Natalia Makarova, Yuko Fujiwara, Gabor Tigyi, Glenn D. Prestwich, Phosphorothioate Analogues of Alkyl Lysophosphatidic Acid as LPA3 Receptor-Selective Agonists, *ChemMedChem.*, vol. 1, 376–383 (2006)
  7. Yutaka Masuda, Hiroyuki Itabe, Miho Odaki, Kotaro Hama, Yasuyuki Fujimoto, Masahiro Mori, Naoko, Junken Aoki, Hiroyuki Arai, Tatsuya Takano, Adipose differentiation-related protein is degraded through the proteasome-dependent pathway during regression of lipid-storing cells, *J. Lipid Res.*, vol. 47, 87–98 (2006)
  8. Nobuo Watanabe, Jaroslaw W. Zmijewski, Wakako Takabe, Makiko Umezu-Goto, Claire LeGoffe, Azusa Sekine, Aimee Landar, Akira Watanabe, Junken Aoki, Hiroyuki Arai, Tatsuhiko Kodama, Michael P. Murphy, Raman Kalyanaraman, Victor M. Darley-Usmar, Noriko Noguchi, Activation of mitogen-activated protein kinases by lysophosphatidylcholine-induced mitochondrial reactive oxygen species generation in endothelial cells, *Am. J. Pathol.*, vol. 168, 1737–1748 (2006)
  9. Hiroharu Yamashita, Joji Kitayama, Dai Shida, Makoto Ishikawa, Kotaro Hama, Junken Aoki, Hiroyuki Arai, Hirokazu Nagawa, Differential expression of lysophosphatidic acid receptor-2 in intestinal and diffuse type gastric cancer, *J. Surg. Oncol.*, vol. 93, 30–35 (2006)
  10. Mitsuhiro Ohtsuki, Yoshitaka Taketomi, Satoru Arata, Seiko Masuda, Yukio Ishikawa, Toshiharu Ishii, Yasukazu Takanezawa, Junken Aoki, Hiroyuki Arai, Kei Yamamoto, Ichiro Kudo, Makoto Murakami, Transgenic Expression of Group V, but not Group X, Secreted Phospholipase A<sub>2</sub> in Mice Leads to Neonatal Lethality due to Lung Dysfunction, *J. Biol. Chem.*, vol. 281, 36420–36433 (2006)
  11. Asuka Inoue, Junken Aoki, Phospholipase A1s – Structure, distribution and function–, *Future Lipidology*, vol. 1, 687–700 (2006)
  12. Nicolai E. Savaskan, Linda Rocha, Mark R. Kotter, Gert Lubec, Alexandra Baer, Laurens van Meeteren, Yasuhiro Kishi, Junken Aoki, Wouter H. Moolenaar, Robert Nitsch, Anja U. Bruer, Autotaxin (NPP-2) in the brain: Cell type-specific expression and regulation during development and after neurotrauma, *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 64, 230–243 (2007)
  13. Kazuhiro Nakamura, Ryunosuke Ohkawa, Shigeo Okubo, Minoru Tozuka, Mitsumasa Okada, Shinya Aoki, Junken Aoki, Hiroyuki Arai, Hitoshi Ikeda, Yutaka Yatomi, Measurement of lysophospholipase D/autotaxin activity in human serum samples, *Clinical Biochemistry*, vol. 40, 274–277 (2007)
  14. Akira Tokumura, Tetsuya Kume, Kenji Fukuzawa, Masahiro Tahara, Keiichi Tasaka, Junken Aoki, Hiroyuki Arai, Katsuhiko Yasuda, Hideharu Kanzaki, Peritoneal fluids from patients with certain gynecologic tumor contain elevated levels of bioactive lysophospholipase D activity, *Life Sciences*, vol. 80, 1641–1649 (2007)
  15. Hideyo Ohuchi, Yasunori Hayashibara, Hironao Matsuda, Motoyoshi Onoi, Masayuki Mitsumori, Masayuki Tanaka, Junken Aoki, Hiroyuki Arai, Sumihare Noji, Diversified expression patterns of autotaxin, a gene for phospholipid-generating enzyme during mouse and chicken development, *Developmental Dynamics*, vol. 236, 1134–1143 (2007)
  16. Naoko Watanabe, Hitoshi Ikeda, Kazuhiro Nakamura, Ryunosuke Ohkawa, Yukio Kume, Junken Aoki, Kotaro Hama, Shinichi Okudaira, Masayuki Tanaka, Mikio Yanase, Kayo Nagashima, Tomoaki Tomiya, Kazuaki Tejima, Takako Nishikawa, Hiroyuki Arai, Masao Omata, Kenji Fujiwara, Yutaka Yatomi, Plasma lysophosphatidic acid is increased in liver fibrosis in rats and human with enhanced serum autotaxin level, *J. Clin. Gastroenterol.*,

- vol. 41, 616–623 (2007)
17. Hama, K., Aoki, J., Inoue, A., Endo, T., Amano, T., Motoki, R., Kanai, M., Ye, X., Chun, J., Matsuki, N., Suzuki, H., Shibasaki, M., Arai, H., Embryo spacing and implantation timing are differentially regulated by LPA3-mediated lysophosphatidic acid signaling in mice, *Biol. Reprod.*, vol. 77, 954–959 (2007)
  18. Kono, N., Inoue, T., Yoshida, Y., Sato, H., Matsusue, T., Itabe, H., Niki, E., Aoki, J., Arai, H., Protection against oxidative stress-induced hepatic injury by intracellular type II platelet-activating factor acetylhydrolase by metabolism of oxidized phospholipids in vivo, *J. Biol. Chem.*, vol. 283, 1628–1636 (2007)
  19. Mori, K., Kitayama, J., Aoki, J., Kishi, Y., Shida, D., Yamashita, H., Arai, H., Nagawa, H., Submucosal connective tissue-type mast cells contribute to the production of lysophosphatidic acid (LPA) in the gastrointestinal tract through the secretion of autotaxin (ATX)/lysophospholipase D (lysoPLD), *Virchows Arch.*, vol. 451, 47–56 (2007)
  20. Morikawa, R., Tsujimoto, M., Arai, H., Aoki, J., Phospholipase A(1) assays using a radiolabeled substrate and mass spectrometry, *Methods Enzymol.*, vol. 434, 1–13 (2007)
  21. Nakamura, K., Ohkawa, R., Okubo, S., Tozuka, M., Okada, M., Aoki, S., Aoki, J., Arai, H., Ikeda, H., Yatomi, Y., Measurement of lysophospholipase D/autotaxin activity in human serum samples, *Clin. Biochem.*, vol. 40, 274–277 (2007)
  22. Nakamura, K., Ohkawa, R., Okubo, S., Tozuka, M., Okada, M., Aoki, S., Aoki, J., Arai, H., Ikeda, H., Yatomi, Y., Serum lysophospholipase D/autotaxin may be a new nutritional assessment marker: study on prostate cancer patients, *Ann. Clin. Biochem.*, vol. 44, 549–556 (2007)
  23. Ohuchi, H., Hayashibara, Y., Matsuda, H., Onoi, M., Mitsumori, M., Tanaka, M., Aoki, J., Arai, H., Noji, S., Diversified expression patterns of autotaxin, a gene for phospholipid-generating enzyme during mouse and chicken development, *Dev. Dyn.*, vol. 236, 1134–1143 (2007)
  24. Satoh, Y., Ohkawa, R., Nakamura, K., Higashi, K., Kaneko, M., Yokota, H., Aoki, J., Arai, H., Yuasa, Y., Yatomi, Y., Lysophosphatidic acid protection against apoptosis in the human pre-B-cell line Nalm-6, *Eur. J. Haematol.*, vol. 78, 510–517 (2007)
  25. Savaskan, N. E., Rocha, L., Kotter, M. R., Baer, A., Lubec, G., van Meeteren, L. A., Kishi, Y., Aoki, J., Moolenaar, W. H., Nitsch, R., Brauer, A. U., Autotaxin (NPP-2) in the brain: cell type-specific expression and regulation during development and after neurotrauma, *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 64, 230–243 (2007)
  26. Tokumura, A., Kume, T., Fukuzawa, K., Tahara, M., Tasaka, K., Aoki, J., Arai, H., Yasuda, K., Kanzaki, H., Peritoneal fluids from patients with certain gynecologic tumor contain elevated levels of bioactive lysophospholipase D activity, *Life Sci.*, vol. 80, 1641–1649 (2007)
  27. Umemura, K., Kato, I., Hirashima, Y., Ishii, Y., Inoue, T., Aoki, J., Kono, N., Oya, T., Hayashi, N., Hamada, H., Endo, S., Oda, M., Arai, H., Kinouchi, H., Hiraga, K., Neuroprotective role of transgenic PAF-acetylhydrolase II in mouse models of focal cerebral ischemia, *Stroke*, vol. 38, 1063–1068 (2007)
  28. Watanabe, N., Ikeda, H., Nakamura, K., Ohkawa, R., Kume, Y., Aoki, J., Hama, K., Okudaira, S., Tanaka, M., Tomiya, T., Yanase, M., Tejima, K., Nishikawa, T., Arai, M., Arai, H., Omata, M., Fujiwara, K., and Yatomi, Y., Both plasma lysophosphatidic acid and serum autotaxin levels are increased in chronic hepatitis C, *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 41, 616–623 (2007)
  29. Watanabe, N., Ikeda, H., Nakamura, K., Ohkawa, R., Kume, Y., Tomiya, T., Tejima, K., Nishikawa, T., Arai, M., Yanase, M., Aoki, J., Arai, H., Omata, M., Fujiwara, K., and Yatomi, Y., Plasma lysophosphatidic acid level and serum autotaxin activity are increased in liver injury in rats in relation to its severity, *Life Sci.*, vol. 81, 1009–1015 (2007)

30. Yamaguchi, N., Koizumi, H., Aoki, J., Natori, Y., Nishikawa, K., Natori, Y., Takanezawa, Y., and Arai, H., Type I platelet-activating factor acetylhydrolase catalytic subunits over-expression induces pleiomorphic nuclei and centrosome amplification, *Genes Cells*, vol. 12, 1153-1161 (2007)
31. Nakamura, K., Igarashi, K., Ide, K., Ohkawa, R., Okubo, S., Yokota, H., Masuda, A., Oshima, N., Takeuchi, T., Nangaku, M., Okudaira, S., Arai, H., Ikeda, H., Aoki, J., Yatomi, Y., Validation of an autotaxin enzyme immunoassay in human serum samples and its application to hypoalbuminemia differentiation, *Clin. Chim. Acta*, vol. 388, 51-58 (2008)
32. Kono N, Inoue T, Yoshida Y, Sato H, Matsusue T, Itabe H, Niki E, Aoki J, Arai H, Protection against oxidative stress-induced hepatic injury by intracellular type II platelet-activating factor acetylhydrolase by metabolism of oxidized phospholipids in vivo, *J. Biol. Chem.*, vol. 283, 1628-1636 (2008)
33. Nakamura K, Nangaku M, Ohkawa R, Okubo S, Yokota H, Ikeda H, Aoki J, Yatomi Y, Analysis of serum and urinary lysophospholipase D/autotaxin in nephrotic syndrome, *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 46, 150-151 (2008)
34. Inoue M, Ma L, Aoki J, Chun J, Ueda H, Autotaxin, a synthetic enzyme of lysophosphatidic acid (LPA), mediates the induction of nerve-injured neuropathic pain, *Mol. Pain*, vol. 8, 4-6 (2008)
35. Inoue M, Xie W, Matsushita Y, Chun J, Aoki J, Ueda H, Lysophosphatidylcholine induces neuropathic pain through an action of autotaxin to generate lysophosphatidic acid, *Neuroscience*, vol. 152, 296-298 (2008)
36. Kanamori T, Inoue T, Sakamoto T, Gengyo-Ando K, Tsujimoto M, Mitani S, Sawa H, Aoki J, Arai H, Beta-catenin asymmetry is regulated by PLA1 and retrograde traffic in *C. elegans* stem cell divisions, *EMBO J.*, vol. 27, 1647-1657 (2008)
37. Masuda A, Nakamura K, Izutsu K, Igarashi K, Ohkawa R, Jona M, Higashi K, Yokota H, Okudaira S, Kishimoto T, Watanabe T, Koike Y, Ikeda H, Kozai Y, Kurokawa M, Aoki J, Y. Yatomi, Serum autotaxin measurement in haematological malignancies: a promising marker for follicular lymphoma, *Br. J. Haematol.*, vol. 143, 60-70 (2008)
38. Kano K, Arima N, Ohgami M, Aoki J, LPA and its analogs-attractive tools for elucidation of LPA biology and drug development, *Curr. Med. Chem.*, vol. 15, 2122-2131 (2008)
39. Nakasaki T, Tanaka T, Okudaira S, Hirokawa M, Umemoto E, Otani K, Jin S, Bai Z, Hayasaka H, Fukui Y, Aozasa K, Fujita N, Tsuruo T, Ozono K, Aoki J, Miyasaka M, Involvement of the Lysophosphatidic Acid-Generating Enzyme Autotaxin in Lymphocyte-Endothelial Cell Interactions, *Am. J. Pathol.*, vol. 173, 1566-1576 (2008)
40. Ohuchi H, Hamada A, Matsuda H, Takagi A, Tanaka M, Aoki J, Arai H, Noji S, Expression patterns of the lysophospholipid receptor genes during mouse early development, *Dev. Dyn.*, vol. 237, 3280-3294 (2008)
41. Inoue M, Ma L, Aoki J, Ueda H, Simultaneous stimulation of spinal NK1 and NMDA receptors produces LPC which undergoes ATX-mediated conversion to LPA, an initiator of neuropathic pain, *J. Neurochem.*, vol. 107, 1556-1565 (2008)

(2)特許出願

研究期間累積件数:4件

1. 発明者:大和田智彦、岩下真純、新井洋由、青木淳賢、巻出久美子  
発明の名称:リゾホスファチジルスレオニンおよびその誘導体  
出願人:東京大学  
出願日:2006年4月19日  
出願番号:特願 2006-116114
2. 発明者:青木淳賢、矢富裕、新井洋由、池田均、五十嵐浩二、井手和史

発明の名称:天然形態ヒトオートタキシン特異的抗体及びそのスクリーニング方法

出願人:東京大学/東ソー株式会社

出願日:2006年8月3日

出願番号:特願 2006-212275

3. 発明者:五十嵐浩二、新井洋由、青木淳賢

発明の名称:ホスファチジルセリン特異的ホスホリパーゼA1測定方法および検査試薬

出願人:東ソー株式会社/東京大学

出願日:2007年2月19日

出願番号:特願 2007-038304

4. 発明者:五十嵐浩二、井手和史、新井洋由、青木淳賢、矢富裕、中村和宏

発明の名称:ヒトオートタキシンの免疫学的定量方法および定量試薬

出願人:東ソー株式会社/東京大学

出願日:2007年3月31日

出願番号:特願 2007-092412

(3)その他の成果

(A)学会発表

1. 巻出久美子、青木淳賢、斉木直矢、辻本雅文、新井洋由、ラット腹腔マスト細胞に対するモノクローナル抗体の作製、第78回日本生化学会(神戸)(2005年10月21日)
2. 田中将之、奥平真一、岸安宏、井関祥子、大内淑代、野地澄晴、青木淳賢、新井洋由、マウスの発生におけるオートタキシンの生理的役割、第78回日本生化学会(神戸)(2005年10月21日)
3. 河野望、井上貴雄、青木淳賢、新井洋由、細胞内II型PAF-AH欠損マウスの作製と脂質解析、第78回日本生化学会(神戸)(2005年10月21日)
4. 奥平真一、岸安宏、田中将之、青木淳賢、新井洋由、血清中のリゾホスホリパーゼD活性およびリゾホスファチジン酸産生におけるオートタキシンの寄与、第78回日本生化学会(神戸)(2005年10月21日)
5. 岸安宏、青木淳賢、辻田麻紀、横山真治、新井洋由、リパーゼによる不飽和リゾホスファチジルコリン産生とリゾホスホリパーゼDによるLPA代謝機構の解析、第78回日本生化学会(神戸)(2005年10月21日)
6. 濱弘太郎、井上飛鳥、遠藤智子、元木理恵、金井求、柴崎正勝、青木淳賢、新井洋由、新規LPA3選択的アゴニストT13の解析、第78回日本生化学会(神戸)(2005年10月21日)
7. 立澤京、山口憲孝、古泉博之、青木淳賢、名取泰博、高根沢康一、新井洋由、I型PAFアセチルヒドロラゼ活性サブユニットと滑脳症原因遺伝子LIS1との相互作用機構の解析、第78回日本生化学会(神戸)(2005年10月21日)
8. 坂上秀樹、青木淳賢、西川喜代孝、名取泰博、新井洋由、マウス脳における新規コリン特異的グリセロホスホジエステラーホスホジエステラーゼNPP6の生理機能解析、第78回日本生化学会(神戸)(2005年10月21日)
9. 金森崇浩、青木淳賢、井上貴雄、坂本太郎、中川靖一、辻本雅文、新井洋由、Analysis of intracellular Phospholipase A1 in *Caenorhabditis elegans*、第78回日本生化学会(神戸)(2005年10月21日)
10. 森川麗、青木淳賢、高根沢康一、谷佳津子、多賀谷光男、石田真悠子、田口良、辻本雅文、新井洋由、細胞内ホスホリパーゼA1、KIAA0725の機能解析、第78回日本生化学会(神戸)(2005年10月21日)
11. 井上飛鳥、濱弘太郎、青木淳賢、新井洋由、着床におけるリゾホスファチジン酸産生機構の解析、第78回日本生化学会(神戸)(2005年10月21日)
12. 青木淳賢、田中将之、奥平真一、岸安宏、新井洋由、Autotaxin/リゾホスホリパーゼDの生理機能、第78回日本生化学会(神戸)(2005年10月21日)



13. 林原康典、三ツ森正行、田中将之、青木淳賢、新井洋由、大内淑代、野地澄晴、マウス胚における脂質性メディエーター S1P および LPA 関連因子の発現 プロファイル解析、日本分子生物学会(福岡)(2005年12月9日)
14. 青木淳賢、リゾリン脂質性メディエーターリゾホスファチジン酸の生体機能と病態マーカーとしての可能性、生理活性脂質高感度測定法研究会(米子)(2006年3月15日)
15. 遠藤智子、青木淳賢、元木理恵、金井求、柴崎正勝、新井洋由、リゾホスファチジン酸(LPA)受容体の新規アゴニストの探索、日本ケミカルバイオロジー研究会(東京)(2006年5月9日)
16. 青木淳賢、巻出久美子、岩下真純、野々村太郎、大和田智彦、新井洋由、リゾホスファチジルセリン(lysoPS)誘導体を用いたマスト細胞 lysoPS 受容体の性状解析、日本ケミカルバイオロジー研究会(東京)(2006年5月9日)
17. Junken Aoki, Structure and function of a novel phospholipase A1 family, 3rd Lipidomics Meeting "From Lipid Analysis to Genetic Disorders", Marseille, France (2006/5/12)
18. Junken Aoki, Takahiro Kanamori, Rei Morikawa, Takao Inoue, Hiroyuki Arai, Intracellular phospholipase A1, 20th IUBMB Congress of Biochemistry and Molecular Biology "Symposia S44 -Lysophospholipid mediators from health to disease", Kyoto, Japan (2006/6/21)
19. Satomi Tsuda, Keiko Moriya-Ito, Shinichi Okudaira, Masayuki Tanaka, Yasukazu Takanezawa, Junken Aoki, Hiroyuki Arai, Kimiko Murakami-Murofushi, Tetsuyuki Kobayashi, Cyclic phosphatidic acid is produced by autotaxin in mammalian blood, 20th IUBMB Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, Japan (2006/6/21)
20. Takahiro Kanamori, Junken Aoki, Takao Inoue, Taro Sakamoto, Masaki Ishikawa, Ryo Taguchi, Yasuhito Nakagawa, Masafumi Tsujimoto, Hiroyuki Arai, Intracellular phospholipase A1 is required for epithelial integrity in *C.elegans*, 20th IUBMB Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, Japan (2006/6/21)
21. Masayuki Tanaka, Shinichi Okudaira, Yasuhiro Kishi, Ryunosuke Ohkawa, Sachiko Iseki, Masato Ota, Sumihare Noji, Yutaka Yatomi, Junken Aoki, Hiroyuki Arai, Physiological role of autotaxin in mouse development, 20th IUBMB Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, Japan (2006/6/21)
22. Asuka Inoue, Kotaro Hama, Junken Aoki, Hiroyuki Arai, Enhancement of Implantation by a Novel Lysophosphatidic Acid-Producing Enzyme in vivo, 20th IUBMB Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, Japan (2006/6/21)
23. Tomoko Endo, Kotaro Hama, Junken Aoki, Shinobu Ikeda, Rie Motoki, Motomu Kanai, Norio Matsuki, Masakatsu Shibasaki, Hiroyuki Arai, Lysophosphatidylmethanol as a novel LPA receptor agonist, 20th IUBMB Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, Japan (2006/6/21)
24. 井上飛鳥、濱弘太郎、青木淳賢、新井洋由、新規ホスファチジン酸特異的ホスホリパーゼ A1 の着床促進効果、第 48 回日本脂質生化学会(東京)(2006年6月8-9日)
25. 巻出久美子、青木淳賢、斉木直矢、新井洋由、岩下真純、野々村太郎、大和田智彦、石田真悠子、田口良、辻本雅文、リゾホスファチジルセリン(lysoPS)誘導体を用いたマスト細胞上の lysoPS 受容体の解析、第 48 回日本脂質生化学会(東京)(2006年6月8-9日)
26. 坂上秀樹、青木淳賢、緒方徹、山本真一、小宮山貴継(慶応大医学部)、阿相皓晃、西川喜代孝、名取泰博、新井洋由、コリン特異的グリセロホスホジエステラーゼ NPP6 のオリゴデンドロサイトにおける機能の解析、第 48 回日本脂質生化学会(東京)(2006年6月8-9日)
27. 青木淳賢、生理活性脂質リゾホスファチジン酸産生酵素オートタキシンの機能解析、群馬大学 21 世紀 COE 若手シンポジウム「生体情報の受容伝達と機能発現」(前橋)(2006年10月4-5日)

28. 巻出久美子、青木淳賢、新井洋由、新規リン脂質によるアレルギー反応の調節、フォーラム 2006 衛生薬学・環境トキシコロジー(東京)(2006 年 10 月 31 日)
29. 青木淳賢、生理活性脂質リゾホスファチジン酸による血管新生・細胞浸潤制御とその意義、がん特定研究公開シンポジウム(東京)(2007 年 2 月 23 日)
30. Junken Aoki, Patho-physiological role of autotaxin, 2007 FASEB Summer Research Conferences – Lysophospholipid Mediators in Health and Disease, Tucson, Arizona, USA (2007/6/9-14)
31. Junken Aoki, Autotaxin stabilizes blood vessels and is required for embryonic vasculature by producing lysophosphatidic acid, The 3rd International conference on phospholipases A2 and lipid mediators, Sorrento, Italy (2007/5/9-12)
32. 巻出久美子、新井洋由、青木淳賢、リゾホスファチジルセリンによるマスト細胞活性化機構の解析、日本脂質生化学会(札幌)(2007 年 6 月 2 - 3 日)
33. 青木淳賢、ホスファチジン酸特異的ホスホリパーゼ A1 の体毛形成への関与、日本脂質生化学会(札幌)(2007 年 6 月 2 - 3 日)
34. Tomoko Endo, Kotaro Hama, Mayuko Ishida, Ryo Taguchi, Hiroyuki Arai, Junken Aoki, Lysophosphatidylmethanol as a novel LPA receptor agonist, The 5th Korea-Japan Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, Gyeongju, Korea (2007/7/9-12)
35. Asuka Inoue, Kotaro Hama, Hiroyuki Arai, Junken Aoki, Promoted Implantation in vivo by a Novel Lysophosphatidic Acid-Producing Enzyme, The 5th Korea-Japan Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, Gyeongju, Korea (2007/7/9-12)
36. Junken Aoki, Recent progress in study of lysophosphatidic acid production, 10th International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases, Montreal, Canada (2007/7/16-19)
37. Junken Aoki, Autotaxin stabilizes blood vessels and is required for embryonic vasculature by producing lysophosphatidic acid, Korean Pharmaceutical Society Annual Meeting, Seoul, Korea (2007/11/9)
38. 青木淳賢、リン脂質による血液凝固反応の制御、第 30 回日本血栓止血学会学術集会(志摩)(2007 年 11 月 15 - 17 日)
39. 青木淳賢、生理活性脂質研究の新しい流れ、第 29 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム(仙台)(2007 年 11 月 26 - 27 日)
40. 遠藤智子、新井洋由、青木淳賢、体温・血圧調節におけるリゾホスファチジン酸受容体 LPA3 の新規生理機能、ファーマバイオフォーラム(大阪)(2007 年 12 月 1 - 2 日)
41. 奥平真一、新井洋由、青木淳賢、初期炎症過程におけるリゾホスファチジン酸の機能解析、ファーマバイオフォーラム(大阪)(2007 年 12 月 1 - 2 日)
42. 青木淳賢、リゾリン脂質のケミカルバイオロジー、日本結晶学会 2007 年度年会(東京)(2007 年 12 月 1 - 2 日)
43. 大上満、奥平真一、青木淳賢、血中遊離コリンの産生機構の解析、BMB2007(横浜)(2007 年 12 月 11 - 15 日)
44. 奥平真一、新井洋由、青木淳賢、生体内でオートタキシンの機能を阻害するモノクローナル抗体の確立、BMB2007(横浜)(2007 年 12 月 11 - 15 日)
45. 金森崇浩、井上貴雄、青木淳賢、Regulation of asymmetric divisions of *C. elegans* lateral epidermis by phospholipase A1 and retrograde trafficking, BMB2007(横浜)(2007 年 12 月 11 - 15 日)
46. 森川麗、新井洋由、青木淳賢、Phospholipase A1 and retrograde trafficking, BMB2007(横浜)(2007 年 12 月 11 - 15 日)
47. 巻出久美子、大和田智彦、新井洋由、青木淳賢、リゾホスファチジルセリンによるマスト細胞活性化機構の解析、BMB2007(横浜)(2007 年 12 月 11 - 15 日)
48. 可野邦之、遠藤智子、徳村彰、金井求、柴崎正勝、新井洋由、青木淳賢、マウスにおけるリゾホスファチジン酸受容体と血圧との関係、BMB2007(横浜)(2007 年 12 月 11 - 15

日)

49. 森川麗、新井洋由、青木淳賢、細胞内型ホスホリパーゼ A1 KIAA0725 のドメイン解析、BMB2007(横浜)(2007年12月11-15日)
50. 田中将之、新井洋由、青木淳賢、Novel role of lysophosphatidic acid in disruption of endothelial cell-cell adhesion、BMB2007(横浜)(2007年12月11-15日)
51. 有馬直明、井上飛鳥、青木淳賢、PS-PLA1 と mPA-PLA1 $\alpha$  の基質特異性におけるループ構造の関与、BMB2007(横浜)(2007年12月11-15日)
52. 遠藤智子、可野邦行、徳村彰、柴崎正勝、新井洋由、青木淳賢、体温・血圧調節におけるリゾホスファチジン酸受容体 LPA3 の新規生理機能、BMB2007(横浜)(2007年12月11-15日)
53. 廣瀬紹代、巻出久美子、新井洋由、青木淳賢、Role of GPR34 in Mast cells、BMB2007(横浜)(2007年12月11-15日)
54. 井上飛鳥、有馬直明、新井洋由、青木淳賢、ホスファチジン酸特異的ホスホリパーゼ A1 の体毛形成への関与、BMB2007(横浜)(2007年12月11-15日)
55. 秋山るみ、巻出久美子、斉木直矢、新井洋由、青木淳賢、様々な炎症モデルにおける PS-PLA1 の発現誘導、BMB2007(横浜)(2007年12月11-15日)
56. 北村一、巻出久美子、青木淳賢、ラット腹腔マスト細胞に対するモノクローナル抗体、BMB2007(横浜)(2007年12月11-15日)
57. 青木淳賢、リゾホスファチジン酸の病態・生理機能、BMB2007(横浜)(2007年12月11-15日)
58. 青木淳賢、リゾリン脂質メディエーターと病態、東北大学 21 世紀 COE プログラム生活習慣病フォーラム(仙台)(2008年1月29日)
59. 巻出久美子、大和田智彦、新井洋由、青木淳賢、マスト細胞活性化におけるリゾホスファチジルセリンの作用メカニズムの解析、日本薬学会第 128 年会(横浜)(2008年3月26-28日)
60. 可野邦行、遠藤智子、徳村彰、新井洋由、青木淳賢、マウスにおけるリゾホスファチジン酸受容体と血圧との関係、日本薬学会第 128 年会(横浜)(2008年3月26-28日)
61. 佐々木宏和、奥平真一、平澤典保、青木淳賢、Lysophosphatidic acid (LPA) の起炎作用の解析、日本薬学会第 128 年会(横浜)(2008年3月26-28日)
62. 奥平真一、新井洋由、青木淳賢、創傷治癒におけるリゾホスファチジン酸の機能解析、日本薬学会第 128 年会(横浜)(2008年3月26-28日)

(B)受賞

なし

(C)著作物

1. Aoki, J., Inoue, A., Makide, K., Saiki, N., Arai, H., Structure and function of extracellular phospholipase A1 belonging to the pancreatic lipase gene family, *Biochimie*, vol. 89, 197-204 (2007)
2. Aoki J, Inoue A, Okudaira S, Two pathways for lysophosphatidic acid production, *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1781, 513-518 (2008)