

2型スフィンゴシン1-リン酸受容体S1P₂の病態生理機能

多久和 陽

脂質メディエータースフィンゴシン1-リン酸（S1P）は、5種のS1P特異的Gタンパク質共役型受容体S1P₁～S1P₅を介して作用する。このうちS1P₂は多くの臓器の血管内皮と血管平滑筋、単球・マクロファージやリンパ球などの白血球、一部の臓器の上皮、神経細胞などに発現している。S1P₂の主要なシグナル伝達経路はG12/13-Rhoであり、Rhoの下流でRacの抑制およびAkt抑制を引き起こし細胞の遊走や増殖などを負に調節する。S1P₂はこれらの作用を介して、血管においてはバリア機能破綻の阻止、血管形成の抑制、血管トーン維持、動脈硬化促進、白血球に対してはリンパ組織におけるリンパ球の局在化、増殖抑制およびリンパ腫の発症抑制、神経系においてはてんかんの抑制、内耳機能の維持などの役割を持つ。

1. はじめに

細胞膜にはスフィンゴミエリンやスフィンゴ糖脂質が豊富に存在し、これらスフィンゴ脂質は重要な膜機能を果たしている。脂質メディエータースフィンゴシン1-リン酸（sphingosine 1-phosphate：S1P）は、これらスフィンゴ脂質の分解過程で産生される中間代謝産物として知られていた（図1）。しかし1990年代に入り、線維芽細胞に対するS1Pの増殖作用の発見¹⁾を契機として、細胞外から作用させたS1Pが腫瘍細胞、神経細胞、血管平滑筋、血管内皮細胞などさまざまな種類の細胞に対して、細胞増殖作用、細胞運動・形態調節作用、細胞分化作用など多彩な作用を有することが明らかにされた²⁾。S1Pは血中濃度が数μMとメディエーターとしてはきわめて高濃度であり、さらに血管外間質液コンパートメントとの間に大きな濃度勾配を形成していることが見いだされた³⁾。現在、S1Pのメディエーター作用のいくつかは、この濃度勾配に基づくと理解され

ている。その後、1990年代末にはS1Pに対する5種の特異的Gタンパク質共役型受容体（GPCR）S1P₁₋₅が同定された⁴⁻⁸⁾。これまでに集積した知見から、メディエーターとしてのS1Pの主要な機能は、血管の発生と機能の調節、リンパ球を中心とする白血球の遊走調節、中枢神経の発生の三つにまとめられる⁹⁾。本稿では、5種のS1P受容体のうちS1P₂の病態生理機能について述べる。

2. S1Pの代謝

形質膜においてスフィンゴミエリンに由来するセラミドあるいは小胞体膜において *de novo* 合成されたセラミドは、セラミダーゼにより *N*-アシル基が除かれてスフィンゴシンとなる（図1）。スフィンゴシンがスフィンゴシンキナーゼ（sphingosine kinase：SphK）によりリン酸化を受けることにより、S1Pが生成する。細胞内で産生されたS1Pは、spns2や他のトランスポーターを介して細胞外に輸送される¹⁰⁾。SphKには二つのアイソフォーム、SphK1とSphK2が存在する。SphK1は種々の刺激により細胞質から形質膜に移行して作用し、一方、SphK2は核や小胞体においてアポトーシスを誘導するなどの独自機能を有することが報告されている¹¹⁾。しかし、SphK1とSphK2の二重ノックアウト（KO）マウスでは、SphK1とSphK2のいずれか一つの遺伝子が機能すれば胎生致死を回避できることから、少なくとも胎生期の個体発生においては2種のSphKには機能重複があると考えられる¹²⁾。しかし、SphK1とSphK2の役割分担はなお十分には解明されていない。細胞

金沢大学医薬保健研究域医学系血管分子生理学分野（〒920-8640 石川県金沢市宝町13-1）

Pathophysiological role of type 2 sphingosine-1-phosphate-specific receptor S1P₂

Yoh Takuwa (Department of Physiology, Kanazawa University School of Medicine, 13-1 Takara-machi, Kanazawa, Ishikawa 920-8640, Japan)

本論文の図版はモノクロ（冊子版）およびカラー（電子版）で掲載。

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2018.900565

© 2018 公益社団法人日本生化学会

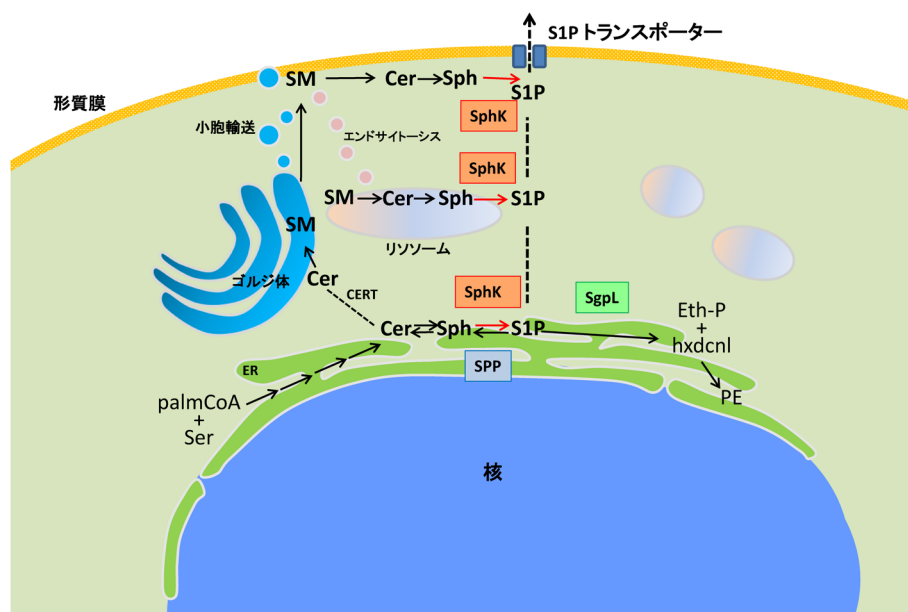


図1 細胞におけるスフィンゴ脂質の代謝

SM: スフィンゴミエリン, Cer: セラミド, Sph: スフィンゴシン, palmCoA: パルミトイル CoA, Ser: セリン, hxdcnl: ヘキサデセナール, Eth-P: リン酸エタノールアミン, PE: ホスファチジルエタノールアミン, SphK: スフィンゴキナーゼ, Sgpl: SIP リアーゼ, SPP: SIP ホスファターゼ, ER: 小胞体.

内でS1Pリアーゼ（S1P lyase：SgpL）がS1Pをパルミトアルデヒドとホスホエタノールアミンに代謝し、この経路を介してスフィンゴ脂質代謝はグリセロリン脂質代謝に連絡している。上述のごとく血漿中のS1P濃度は数 μ Mと高濃度である。S1Pは難溶性であり血漿中ではその大部分は高密度リポタンパク質（high density lipoprotein：HDL）（全体の約60%）、アルブミン（全体の約30%）、超低密度リポタンパク質（VLDL）と低密度リポタンパク質（LDL）に結合しており、遊離型S1P濃度は低値である（2%以下とされる）^{13）}。これまでに報告されているHDL作用（たとえば血管内皮細胞に対する接着分子発現抑制作用）の一部は、これに結合しているS1Pが担っている可能性がある。一方、間質液中のS1P濃度はnMオーダーと考えられている^{9）}。正常での血漿S1Pの主要な産生源は赤血球（全体の約75%）であり、残りが血管内皮細胞に由来すると考えられている^{13）}。リンパ液中のS1P濃度は血漿の約1/4であり、リンパ管内皮から放出される^{13）}。赤血球、血管内皮は恒常的なS1P産生源であり、HDL、アルブミン結合型のS1PはS1Pリザーバーとしての意義を有し、特に血管内皮に対して持続的な作用を及ぼしている。一方、血小板は、その活性化・凝集に際してS1Pを産生・放出し、オートクリン・パラクリン様式で局所の細胞に作用する可能性がある。血清中のS1P濃度は、血漿よりも数倍高く、これは血小板活性化・凝集に際してS1Pが大量に細胞外へ放出されることによる^{7）}。血漿S1Pの主要産生源である赤血球ではS1PはSphK1により産生され、赤血球および血小板ではS1P分解酵素SgpLが欠失している^{11）}。

3. S1P受容体

1) S1P受容体サブタイプとその発現

SIP₁, SIP₂, SIP₃のmRNAは全身のほとんどすべての組織、臓器に発現し、一方、SIP₄およびSIP₅の発現はリンパ系組織や脳などの一部組織に局限している^{4, 5, 8, 9, 13}。細胞レベルではSIP₁は血管内皮に発現し、血管内皮に最も強発現するGPCRとされている¹⁴。SIP₂とSIP₃は血管内皮と平滑筋の両細胞に発現しているが、SIP₁に比較して発現の程度は低い^{6, 7}。SIP₁, SIP₂, SIP₃の広範な臓器発現には、これら血管細胞の寄与がある。SIP₁~SIP₅の内因性リガンドは、SIPの他に、dihydro-SIP (sphinganine 1-phosphate), phytoSIP (4-hydroxysphinganine 1-phosphate) があり、SIP₁~SIP₅はこれらのリガンドすべてに対してはnMレベルの親和性を有する。

2) S1P受容体のシグナル伝達機構

主要な受容体である S1P₁, S1P₂, S1P₃ の各受容体について、筆者らを含むいくつかのグループによって詳しい検討がなされた (図2)。S1P₁ は三量体 G タンパク質 G_i とのみ共役し、低分子量 G タンパク質 Ras の活性化を介して ERK (extracellular signal-regulated kinase) の活性化、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (phosphoinositol 3-kinase: PI3K) を介して Akt や低分子量 G タンパク質 Rac の活性化、ホスホリパーゼ C (PLC) の活性化 [Ca²⁺ 動員 / C キナーゼ (PKC) 活性化], アデニル酸シクラーゼの抑制 [サイクリック AMP (cAMP) 産生の抑制] に共役している^{4, 5)}。特に Rac 活性化は、S1P₁ に特徴的な化学遊走 (chemotaxis) 反応の分子スイッチとして機能する^{15, 16)}。

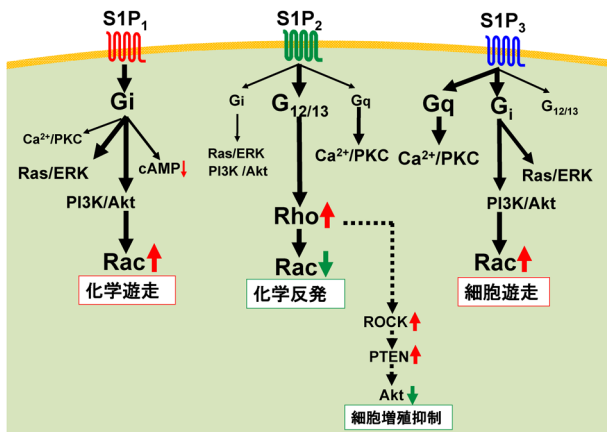


図2 S1P受容体のシグナル伝達機構

S1P₁はGiのみに、S1P₂/S1P₃はG_q、G_{12/13}などの複数のGタンパク質に共役して、下流のシグナル経路を活性化する。S1P₁とS1P₃は低分子Gタンパク質Racを活性化して化学遊走を引き起こし、一方S1P₂はRacを抑制して化学反発を引き起こす。S1P₂はまたRho、ROCKを介してAktを抑制し、細胞増殖を抑制する。

これらの反応はすべて細胞の百日咳毒素処理によって抑制される。一方、S1P₂、S1P₃の両受容体は複数種類の三量体Gタンパク質と共役しうる。しかし、受容体KOマウス胎仔由来の線維芽細胞（MEF）を用いた検討によると、S1P₃は主としてG_qに共役してPLCを活性化し、Ca²⁺動員とPKC活性化を引き起こし、S1P₂はG_{12/13}を介して低分子Gタンパク質Rhoを活性化する¹⁷⁾。S1P₂はRhoの下流でRhoキナーゼ（ROCK/ROK）を活性化する。また、S1P₂はRhoの下流でROCKを介さずにRacを抑制することにより化学反発（高濃度のS1Pを忌避する細胞遊走）を引き起こす^{15, 16)}。ROCKの下流では、3'特異的ホスホイノシチドホスファターゼであるphosphatase and tensin homolog（PTEN）を活性化し、ホスファチジルイノシトール3,4,5-トリリン酸を減少させることによってAktを抑制する^{18, 19)}。この経路は、細胞増殖・生存の抑制や血管内皮におけるNO合成酵素eNOS活性抑制などを来す。

4. S1Pの作用

S1P受容体や代謝酵素SphK、SgpL遺伝子のノックアウトマウスの表現型、受容体のアゴニスト・アンタゴニストやSphK阻害薬の効果、S1Pトランスポーター遺伝子の解析などの結果に基づいて、S1Pの生体における主な機能は、1) 血管の発生と機能の調節、2) 白血球の体内動態の調節、3) 神経系の発生、の三つにまとめられる。

1) 血管作用

胎児期の血管は、脈管形成、血管新生（発芽 [sprouting]）そして血管成熟（壁細胞被覆）を経て発生し、さまざまな径の動脈および静脈ならびに毛細血管からなる血管系が構築される。S1P₁-KO（全身）マウス胎仔では広汎

な出血がみられE14.5日までに死亡した²⁰⁾。この時期の野生型マウスの大動脈では2〜3層の平滑筋からなる中膜が形成されるが、KOマウスでは大動脈壁の背側部分でこの中膜平滑筋層を欠く結果、血管壁が脆弱となり出血した。血管内皮特異的コンディショナルS1P₁-KOマウス胎仔が同様の異常な表現型を呈したことから、内皮S1P₁の欠損が中膜平滑筋層の形成不全の原因とわかった²¹⁾。血管新生部位では、発芽の最先端部位にtip cellと呼ばれる遊走活性の高い内皮細胞が存在し、その後方にはstalk cellと呼ばれる内皮細胞が並んで管腔を形成する。S1P₁発現の詳細な解析により、S1P₁は発芽部位のtip cell, stalk cellには発現があまりみられず、VEカドヘリン結合を介して安定化されている血管の非新生部位の内皮に強く発現していた²²⁾。内皮S1P₁は内皮細胞間の結合 [接着結合 (adherens junction)] を強化して血管を安定化させ、内皮細胞のtip細胞化を阻害することにより発芽の血管新生を抑制することが複数の研究室からの報告で示された^{22, 23)}。当初報告されたS1P₁-KO胎仔における血管平滑筋層の形成異常は過剰なtip cellの形成により壁細胞による被覆が障害された結果と考えられた。一方、S1P₁とは異なるシグナル伝達を行うS1P₂は、マウス未熟児網膜症モデルにおける低酸素に対する網膜血管新生を抑制することがS1P₂-KOマウスの解析により最初に示された²⁴⁾。しかし、S1P₂はこのモデルで硝子体内に侵入する病的血管新生をむしろ促進した。血管の平滑筋細胞はS1P₂とS1P₃を発現し、これら両受容体は平滑筋を収縮させ血管トーンを増加させる²⁴⁾。

2) 白血球への作用

S1Pはリンパ球や単球/マクロファージなどの体内循環、活性化、分化を調節することにより、免疫、炎症応答において重要な役割をも果たす。特にTリンパ球に対する体内循環調節作用は顕著であり、この作用は主としてS1P₁を介する。胸腺やリンパ節・腸管粘膜パイエル板などの二次リンパ組織の実質では、S1PはSgpLによって分解されるためにS1P濃度が血液・リンパ液に比較して低く保たれている。S1P₁をノックアウトしたマウスでは、Tリンパ球は、S1P濃度の低い胸腺や二次リンパ組織の実質から、S1P濃度のはるかに高いリンパ液・血液中に遊出 (egress) できないために、胸腺に存在する成熟途上のTリンパ球、二次リンパ組織内の成熟Tリンパ球数が増加し、血中や末梢組織にはTリンパ球がほとんど見いだされない²⁵⁾。S1P₁は以下の三つのレベルでTリンパ球遊出を調節する。第一は、リンパ組織内と流出路（リンパ管や血管）の間のS1P濃度勾配の存在である。リンパ組織のS1P分解酵素SgpLの活性を阻害するとリンパ組織内のS1P濃度が上昇し濃度勾配が失われる結果、リンパ球のリンパ管への移行は阻害される。リンパ液中の高濃度S1Pの主要産生源はリンパ管内皮である。一方、胸腺では血管壁の神経堤由来の血管周囲細胞がS1Pを放出して血管周囲にリンパ球を引きつけ、一段とS1Pが高濃度である血管内への侵入を促す。第

二は細胞表面受容体分子S1P₁の発現レベルである。S1P₁はS1Pの結合によって細胞内移行（internalization）し、低S1P濃度環境ではリサイクリングにより細胞表面S1P₁発現レベルが回復する。この周期的な細胞表面におけるS1P₁発現変動がリンパ球のリンパ組織通過時間に関与している可能性がある。実際に、S1P₁細胞内移行の初発過程であるS1P₁リン酸化を受けない変異S1P₁ノックインマウスでは、S1P₁細胞内移行が抑制されてS1P₁アゴニスト投与後の血中リンパ球数の減少開始が遅延する。第三は、リンパ球において、S1P₁遺伝子発現を促進する転写因子であるKruppel-like factor 2（KLF2）である。KLF2の発現が活性化リンパ球では低下する結果、S1P₁遺伝子の発現低下が誘導される。

3) 神経系の発生に及ぼす作用

胎仔の脳の神経細胞にS1P₁の発現がみられ、SphK1およびSphK2のKOマウスでは脳の発生の著しい異常がみられた¹²⁾。成獣マウスの脳組織では、神経細胞、グリア細胞の両者に複数のS1P受容体サブタイプが発現し、神経伝達への影響が報告された。

5. S1P₂の病態生理作用

1) S1P₂による血管バリア機能破綻の阻止

正常血管においては、細胞膜VEカドヘリン分子によって内皮細胞間に接着結合が形成され、この構造はVEカドヘリンの細胞内領域へのカテニンの結合により安定化・強化されている²⁶⁾。接着結合は血漿の血管外への漏洩を阻止する障壁として機能している。接着結合のバリア（障壁）機能が破綻すると血漿が血管外の組織間隙に漏洩して浮腫を生ずる。また、腫瘍内の新生血管ではバリア機能が低下し、これはがんの転移に関与する。さまざまな生理活性因子が接着結合の障壁機能に影響を及ぼす。活性化された血小板から放出される非ペプチド性のメディエーターがバリア機能を高めることは以前から知られていた。Garciaらは、血小板が放出するS1Pに着目してその内皮バリア機能に及ぼす作用を調べ、内皮単層培養においてS1Pがバリア機能を著しく高めることを見いだした²⁶⁾。S1Pとは逆に血液凝固に際して産生されるトロンビン（FIIa）は内皮バリア機能を傷害するが、S1Pはトロンビンによるバリア機能の低下を防いだ。このS1P作用は、S1P₁によって引き起こされる内皮細胞間接着部位へのVEカドヘリンおよび安定化因子カテニンの集積促進を介した^{14, 26)}。S1Pのバリア増強作用の細胞内機構には、Gi-Rac経路、Rap経路が重要な役割を果たすことが示唆されている。

脂質メディエーターとしてのS1Pの特徴の一つは、上述のごとくS1Pが血漿にきわめて高濃度で存在する点である³⁾。SphK1とSphK2の二重ノックアウト胎仔肝臓由来の造血細胞を移植したマウス（S1P-lessマウス）では、血漿S1P濃度は正常の1/10程度に低下した²⁷⁾。S1P-lessマウス

では、野生型マウスに比較して血管内皮細胞間の接着が弱まり、平常時においても血管透過性の亢進を示す。IgE/抗原感作によるアナフィラキシーモデル（受動型アナフィラキシーモデル）やアナフィラキシー誘発メディエーターであるヒスタミンや血小板活性化因子（PAF）の静脈内投与により血管透過性を亢進させると、S1P-lessマウスでは野生型マウスに比較して肺血管透過性の亢進が増強され、致死率が上昇した。S1P₁アゴニストを投与すると、S1P-lessマウスで観察される血管透過性亢進と致死率悪化は改善した。このように、血漿S1Pは血管内皮細胞のS1P₁を介して恒常的に血管透過性を低く保ち、さらにアナフィラキシー時の血管透過性亢進を抑制する。

筆者らは、能動型アナフィラキシーモデル（ウシ血清アルブミンなどの異種タンパク質であらかじめ感作したマウスにこれらの抗原を再投与するモデル）を用いて、S1P₂がバリア機能に及ぼす作用を検討した²⁸⁾。抗原再投与により、肥満細胞やマクロファージはIgE依存的にPAFやヒスタミンなどのアナフィラキシーメディエーターを大量に放出する。S1P₂-KOマウスでは、血管透過性の基礎値には異常は認められないが、アナフィラキシー時の血管透過性亢進が顕著に悪化し死亡率が上昇した。同様の結果は他の研究者からも報告された²⁹⁾。また、S1P₂-KOマウスではアナフィラキシーのメディエーターであるPAF投与による血管透過性亢進も悪化したことから、S1P₂の作用点はPAF等のアナフィラキシーメディエーターの産生ではなく、これらメディエーターの内皮への作用（バリア機能の障害）の段階であることが示唆された。PAFやヒスタミンはリン酸化酵素Aktを介して内皮のeNOSを活性化し一酸化窒素（NO）産生を増強する³⁰⁾。産生されたNOはカテニンをニトロシル化してカテニン分解を促進する結果、細胞間接着装置であるVEカドヘリン-カテニン複合体が崩壊してバリア機能が破綻し血管透過性が亢進する。NO産生酵素eNOSのKOマウスではアナフィラキシーが著しく軽症化することから、バリア機能破綻においてはNOが重要な役割を果たすことが知られていた³¹⁾。内皮におけるS1P₂の作用機構を検討したところ、S1P₂はPAFによるNO産生を抑制してカテニンのニトロシル化を抑制し、この結果VEカドヘリン-カテニン複合体の崩壊を防いだ。S1P₂によるNO産生抑制は、eNOSを活性化するリン酸化酵素Aktの抑制によると考えられた。すなわち、S1P₂の役割はアナフィラキシーなどのバリア破綻侵襲が加わったときにNO産生促進によって引き起こされる血管バリア破綻を、NO産生を抑制することによって防御することであった。一方、S1P₁の役割はバリア機能を恒常的に維持することである。S1P₁によるバリア機能の維持能力を超えたアナフィラキシーなどのバリア破綻侵襲が加わったときには、S1P₂のバリア防御機能が重要となりバリア破綻を阻止する（図3）。

血管内皮のバリア機能は、アナフィラキシーに限らず、局所の感染や非感染性の炎症、全身疾患である敗血症等の重症疾患に合併する急性肺水腫（acute respiratory distress

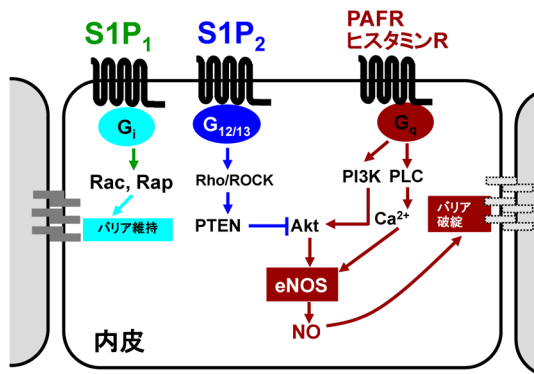


図3 S1P₁とS1P₂による血管内皮バリア機能の制御

S1P₁は恒常的に内皮バリア維持に働く。一方、S1P₂はバリア機能破綻を引き起こす血管障害作用（PAFやヒスタミン）が加わったときに、eNOSを抑制してバリア破綻を阻止する。NOによるバリア機能破綻の機構については、本文を参照。PAFR：PAF受容体、ヒスタミンR：ヒスタミン受容体。

syndrome：ARDS）などの疾患においても、破綻が生ずる。S1Pの血管バリア維持作用は、急性肺水腫やアナフィラキシーショックの血管透過性亢進に対する治療に応用できる可能性がある。急性肺水腫の動物モデルであるリポ多糖投与による肺水腫に対して、S1Pや体内でリン酸化を受けてS1P₁アゴニストとして作用するFTY720の投与が肺水腫を軽減することが報告された³²⁾。筆者らは、S1P₂-KOマウスではリポ多糖投与による血管バリア破綻が悪化することを見いだしており、S1P₂はアナフィラキシーと同様にリポ多糖によるバリア破綻を防止すると考えている。肺水腫に対してFTY720以外のS1P₁アゴニストの有効性も報告されている。しかし、これらのS1P₁作動薬は反復投与により内皮S1P₁の内在化を引き起こして逆にバリア機能低下をもたらすので、S1P₁の内在化（脱感作）によるリバウンド現象は解決すべき重要な問題である。また、S1P₂アゴニストも治療薬となる可能性がある。

2) S1P₂による血管形成の抑制

血管内皮研究に用いられる培養内皮細胞の多くではS1P₂の発現レベルは非常に低値あるいは検出感度以下であるため、*in vitro*での血管内皮細胞におけるS1P₂作用の報告はこれまで乏しかった。S1P₂の血管新生における役割については、S1P₂がマウス未熟児網膜症モデルにおける低酸素に対する網膜血管新生を抑制することがS1P₂-KOマウスの解析により最初に示された³³⁾。しかし、このモデルでは、S1P₂は硝子体内の病的な血管新生をむしろ促進した。

筆者らは、S1P₂-KOマウスにおいて、S1P₂が腫瘍血管新生を抑制することを見いだした¹⁹⁾。ルイス肺がん、B16黒色腫をS1P₂-KOおよび野生型マウスに同種移植すると、いずれの腫瘍の増殖も野生型マウスに比較してS1P₂-KOマウスで亢進した。内皮マーカー抗体を用いた免疫染色により、S1P₂-KOマウスでは野生型マウスに比較して、腫瘍内

の新生血管密度が増加していた。また、S1P₂-KOマウスでは腫瘍血管の平滑筋および周皮細胞の集積が亢進しており、血管の安定化・成熟が促進されていると考えられた。筆者らはS1P₂遺伝子座にLacZ遺伝子をノックインしたマウスを樹立・解析し、LacZ活性組織染色によってマウス各組織におけるS1P₂発現細胞を同定した。上述のようにS1P₂は培養血管内皮細胞にはほとんど発現していないが、多くの臓器で血管平滑筋とともに血管内皮細胞にS1P₂が発現していた。腫瘍内では血管細胞の他に、S1P₂は浸潤している骨髄系細胞にも発現していた。S1P₂-KOマウスから単離した血管内皮細胞では、増殖、細胞遊走、毛細血管様構造形成能のいずれも、野生型内皮細胞に比較して亢進を示した。S1P₂-KOマウスの内皮細胞では、細胞運動の分子スイッチである低分子量Gタンパク質Racおよび細胞増殖に関わるリン酸化酵素Akt活性の亢進がみられた。さらに、KOマウス内皮細胞を腫瘍細胞とともに皮下移植したところ、移植内皮細胞は新生腫瘍血管の内皮に組み込まれ、野生型内皮細胞の移植に比較して血管新生および腫瘍増殖はともに亢進した。これらの結果より、内皮細胞のS1P₂は、腫瘍増殖、血管新生を抑制すると考えられた。また、S1P₂-KOマウス骨髄の移植を受けた野生型マウスでは腫瘍増殖と血管新生が亢進したことから、内皮のS1P₂のみならず、骨髄由来細胞のS1P₂も腫瘍血管新生および腫瘍増殖に抑制的に働くことが示唆された。

3) S1P₂による動脈硬化の促進

高血圧、高脂血症、肥満、喫煙などにより血管内皮が傷害されると、単球／マクロファージやTリンパ球が傷害された内皮細胞に接着し内皮下に浸潤する³⁴⁾。単球はマクロファージに分化し、スカベンジャー受容体を介して酸化LDL（OxLDL）を細胞内に取り込んで泡沫細胞となる。これら炎症性細胞と内皮細胞は、腫瘍壊死因子（TNF- α ）、インターフェロン- γ （INF- γ ）などの炎症性サイトカインや、MCP-1などのケモカインを産生し、血管内皮機能障害の増悪、単球浸潤とマクロファージ泡沫化の促進、および中膜血管平滑筋の内膜への遊走・増殖・細胞外マトリックスの蓄積を引き起こす。この結果、内膜肥厚・内腔狭窄が進展する。

Hlaらは、S1P₂が粥状動脈硬化病変の形成に促進的に働いていることを明らかにした³⁵⁾。S1P₂-KOマウスをApoE-KOマウスと交配してApoE-KO背景とし、高コレステロール食を負荷した。S1P₂-KOマウスでは野生型マウスに比べて大動脈の粥状動脈硬化病変面積が約70%抑制された。高コレステロール血症の程度は、両マウスで差が認められなかった。このKOマウスにおける動脈硬化抑制の程度は、これまでの粥状動脈硬化研究で報告されたさまざまな遺伝子のKOマウスの中でも、最も顕著な効果が観察された例である。S1P₂-KOマウスの粥状動脈硬化病巣では、マクロファージ浸潤が減少した。S1P₂-KOマウス骨髄を野生型マウスに移植したキメラマウスでは、S1P₂^{+/+}マウス骨髄

を野生型マウスに移植したコントロールマウスに比較して粥状動脈硬化病変面積が減少し、マクロファージのプラーク内密度も低下した。これらの結果から、骨髄由来細胞、特に単球/マクロファージに発現するS1P₂が粥状動脈硬化病変の形成に重要な役割を果たしていることが示唆された。

血管傷害に伴う新生内膜形成に対しては、S1P₂が逆に抑制作用を及ぼすことが報告された³⁶⁾。マウス頸動脈の結紮によって引き起こされる内膜肥厚は、S1P₂-KOマウスで著しく増強した。S1P₂-KOマウスの頸動脈内膜と平滑筋層では、分裂細胞が著明に増加した。S1P₂-KOマウスおよび野生型マウスの頸動脈から単離した平滑筋細胞のS1Pに対する化学遊走は、S1P₂-KOマウスから採取した平滑筋細胞で促進された。

4) S1P₂による血管トーン増大

内皮細胞に発現するS1P₁、S1P₃はNO産生を高めて血管拡張を引き起こす³⁷⁾のに対し、血管平滑筋に発現しているS1P₂、S1P₃は血管収縮を引き起こすので、多くの血管床ではS1P投与により血管収縮が観察される。S1P₂はこの他内皮にも発現し、上述したようにNO産生を抑制している^{24, 38)}。S1P₂-KOマウスでは、血圧の基礎値は野生型マウスより低値である^{28, 39)}。平滑筋および内皮のS1P₂はいずれもその作用機構の上からは血圧に影響を及ぼしうが、eNOS遺伝子を欠損したマウスでもS1P₂ KOは血圧の基礎値を低下させるので、少なくとも血管平滑筋に発現するS1P₂は血管トーン増加に寄与すると考えられる²⁸⁾。

血圧に大きな影響を及ぼす抵抗血管ではSphK1が血管平滑筋トーンに関与することが報告されている。血管平滑筋でSphK1により産生された局所メディエーターとしてのS1Pは細胞内Ca²⁺濃度の上昇を引き起こすとともに、Rhoを活性化する。RhoはRhoキナーゼを活性化して20kDa軽鎖ホスファターゼを抑制するので、Ca²⁺によって活性化されたミオシンリン酸化酵素（ミオシン軽鎖キナーゼ）により引き起こされた20kDa軽鎖のリン酸化レベルは増強される⁴⁰⁾。

S1P₂-KOマウスは内耳性の聴力障害を呈する^{41, 42)}。内耳蝸牛内を灌流するspiral modiolar arteryには、S1P₁~S1P₃、SphK1が発現し、外因性にS1Pを作用させるとRho、Rhoキナーゼを介して収縮が増強される。聴力障害は、S1P₂を欠損するとS1Pに対する平滑筋の収縮不全によりspiral modiolar arteryのトーンが低下し蝸牛内血管に過剰な血流が流れて毛細血管が障害され、その結果蝸牛血管条の上皮が障害される結果と考えられる⁴³⁾。

心不全では全身の血管のトーンが不適切に増加しており、これは不全心への負荷となって心不全を悪化させる一要因となる。心不全では、血管平滑筋のSphK1およびS1P₂を含むS1P受容体がTNF- α と協働して血管トーン増加に関与すると報告されている⁴⁴⁾。このように、炎症などでTNF- α 産生が増加している状態では、血管壁における

SphK1活性化-S1P産生-S1P受容体活性化の経路を介して血管トーンが増加することが示唆される。

5) S1P₂によるリンパ球の遊走と局在の調節、リンパ腫発症の抑制

S1P₂はS1P高濃度を忌避して遠ざかる化学反発（chemorepulsion）を媒介する受容体である。また、Rho-Rhoキナーゼの下流でAktを抑制することから、細胞増殖抑制作用を及ぼす場合がある。二次リンパ組織の胚中心へのBリンパ球の局在化と増殖抑制にS1P₂が関与することが示されている⁴⁵⁾。また、S1P₂はヘルパーTリンパ球の局在化にも関与する⁴⁶⁾。

S1P₂-KOマウスはびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）を発症し、上記のBリンパ球に及ぼす作用においてはS1P₂は腫瘍抑制遺伝子として機能している⁴⁷⁾。さらに、ヒトDLBCL症例の一部ではS1P₂遺伝子に変異が認められ、この変異はS1P₂のリン酸化酵素Aktの活性化抑制および細胞遊走抑制（化学反発）作用を消失させる loss-of-function 変異である⁴⁸⁾。これはS1P₂がRho活性化作用を失った結果であり、三量体G α 13あるいはRho活性化GEFであるARHGEF1のノックアウトも類似の表現型を来す。

6) S1P₂によるてんかんの抑制

MacLennanら⁴⁹⁾は幼若なS1P₂-KOマウスが痙攣発作（てんかん）を呈し、離乳までに相当数のマウスが死亡することを最初に報告した。痙攣時および非痙攣時のいずれにおいても脳波異常がみられ、脳スライスのパッチクランプ法によって新皮質錐体神経細胞の過剰な興奮性が観察された。その後、筆者らを含む数グループによって樹立された複数系統のS1P₂-KOマウスにおいて、C57BL/6マウスとの戻し交配（バッククロス）の回数を重ねるとてんかん発作が出現することが判明した。Akahoshi, Ishiiら⁵⁰⁾は、てんかん発作を詳細に解析した。連続ビデオモニタリングにより、20匹の3~8週齢のS1P₂-KOマウス（C57BL/6マウスと7回戻し交配）のうち17匹で、生後25日~45日の間にてんかん発作がみられた。てんかん発作はミオクロヌス発作で開始し、その後に数秒間走り回り動かなかった。一部のマウスは走り回ったあとに強直間代性の痙攣を呈しその後動かなかった。マウスは多くの場合にはこの後回復したが、一部のマウスは呼吸停止により死亡した。S1P₂-KOマウスの非発作時の脳波記録では、同期した高電位棘波が広範囲に観察された。多数のS1P₂-KOマウスの観察から、生後3.5~6週の間に224匹中90匹（40.2%）と高率に死亡したことがわかった。S1P₂ mRNAの発現は海馬の錐体神経細胞と顆粒神経細胞に認められ、脳内の他の部位では検出されなかった。

7) S1P₂の線維症への関与

肺、肝臓や心筋の線維化（臓器線維症）は、慢性炎症に伴う線維芽細胞の増生と線維芽細胞によるコラーゲン線維

の沈着が生じ、線維沈着の進行により正常な組織構造が破壊されて機能障害を来す病態である。臓器線維症には、マクロファージをはじめとする炎症細胞や線維芽細胞の活性化が関与すると考えられているが、いまだ不明の点が多い。

胆管結紮により胆汁流出を阻害すると肝臓の線維化を来す。SIP₂選択的アンタゴニストであるJTE-013の慢性投与あるいはSIP₂-KOにより、胆管結紮による肝臓線維化が抑制された⁵¹⁾。SIP₂遺伝子座にLacZをノックインしたマウスを用いて肝臓におけるSIP₂の発現細胞を検討したところ、SIP₂は動静脈の平滑筋の他に、類洞周囲の肝星細胞に発現していた。肝星細胞は類洞血管の周皮細胞に相当する細胞であり、肝線維化に際して活発に遊走・増殖して筋線維芽細胞の形質を呈することが知られている。線維化を来した肝では、線維化部位の平滑筋特異的 α アクチン(α -smooth muscle actin: α SMA)陽性の筋線維芽細胞にSIP₂の高発現を認めた。これらの結果から、胆管結紮肝線維化モデルでは、肝星細胞のSIP₂が筋線維芽細胞への転換に関与することによって線維化を促進する可能性が示唆された。四塩化炭素(CCl₄)投与による肝障害後線維化モデルにおいてもSIP₂-KOおよびSIP₂アンタゴニストは線維化を抑制した⁵²⁾。

プレオマイシン投与による肺線維症がSIP₂-KOマウスで抑制されることを筆者らは見いだした⁵³⁾。プレオマイシン投与は線維化が一過性となる気道内1回投与ではなく、線維化が持続する腹腔内反復投与(2回/週、3週間)のプロトコルを用いた。LacZノックインマウスにおいて、SIP₂発現は線維化肺の肺胞マクロファージ、肺胞上皮、肺血管内皮などに認められた。骨髓移植実験により、SIP₂を欠損する骨髓を移植されたマウスでは肺線維化が軽減した。また、マクロファージを枯渇させると肺線維化が軽減したことから、マクロファージは線維化発症に密接に関わることが示された。プレオマイシン投与は、肺胞マクロファージにおけるIL-13、IL-4といった線維化誘発作用のあるサイトカインの発現や2型マクロファージマーカーであるArginase1, Fizz1, CCL17などの遺伝子発現を促進し、SIP₂-KOはこれらの遺伝子発現を著しく抑制した。プレオマイシン反復投与肺線維症モデルでは、IL-13作用を阻害すると肺線維化は強く抑制された。プレオマイシン投与マウスから採取したマクロファージでは、IL-13によりリン酸化・活性化される転写因子STAT6のリン酸化が増加していたが、SIP₂-KOマウスから採取したマクロファージではSTAT6リン酸化がかなり抑制された。IL-13受容体分子のIL13R α 1, IL4R α の遺伝子発現には変化がなかったため、SIP₂-KOマウスでのSTAT6リン酸化抑制はIL-13受容体活性化以降のメカニズムによると考えられた。SIP₂選択的アンタゴニストの慢性投与により、肺線維化は抑制された。

6. おわりに

SIP₂は、その独自の情報伝達機能(G12/13を介したRho活性化)と血管および白血球細胞における発現分布により、アナフィラキシーに代表される血管バリア破綻、動脈硬化、腫瘍血管新生などの血管の疾患、リンパ球やマクロファージの関与する疾患などの病態に関与する。SIP₂遺伝子KOマウスの表現型の解析から、これらの病態においてSIP₂受容体のアゴニストあるいはアンタゴニストが治療上有益と考えられる。また、各病態におけるSIP₂作用の分子機構には、まだ不明の点も残っている。今後の展開が期待される。

謝辞

本稿の執筆にあたり、共同研究者の石川県立看護大学多久和典子教授、岡本安雄准教授(現川崎医科大学教授)、杜娃博士、崔弘博士、金沢医科大学生理学講座芝本利重教授に謝意を表します。

文 献

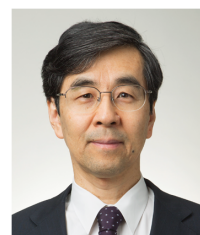
- 1) Zhang, H., Desai, N.N., Olivera, A., Seki, T., Brooker, G., & Spiegel, S. (1991) Sphingosine-1-phosphate, a novel lipid, involved in cellular proliferation. *J. Cell Biol.*, **114**, 155-167.
- 2) Sadahira, Y., Ruan, F., Hakomori, S., & Igarashi, Y. (1992) Sphingosine 1-phosphate, a specific endogenous signaling molecule controlling cell motility and tumor cell invasiveness. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 9686-9690.
- 3) Yatomi, Y., Igarashi, Y., Yang, L., Hisano, N., Qi, R., Asazuma, N., Satoh, K., Ozaki, Y., & Kume, S. (1997) Sphingosine 1-phosphate, a bioactive sphingolipid abundantly stored in platelets, is a normal constituent of human plasma and serum. *J. Biochem.*, **121**, 969-973.
- 4) Lee, M.J., Van Brocklyn, J.R., Thangada, S., Liu, C.H., Hand, A.R., Menzeleev, R., Spiegel, S., & Hla, T. (1998) Sphingosine-1-phosphate as a ligand for the G protein-coupled receptor EDG-1. *Science*, **279**, 1552-1555.
- 5) Okamoto, H., Takuwa, N., Gonda, K., Okazaki, H., Chang, K., Yatomi, Y., Shigematsu, H., & Takuwa, Y. (1998) EDG1 is a functional sphingosine-1-phosphate receptor that is linked via a Gi/o to multiple signaling pathways, including phospholipase C activation, Ca²⁺ mobilization, Ras-mitogen-activated protein kinase activation, and adenylate cyclase inhibition. *J. Biol. Chem.*, **273**, 27104-27110.
- 6) Gonda, K., Okamoto, H., Takuwa, N., Yatomi, Y., Okazaki, H., Sakurai, T., Kimura, S., Sillard, R., Harii, K., & Takuwa, Y. (1999) The novel sphingosine 1-phosphate receptor AGR16 is coupled via pertussis toxin-sensitive and -insensitive G-proteins to multiple signalling pathways. *Biochem. J.*, **337**, 67-75.
- 7) Okamoto, H., Takuwa, N., Yatomi, Y., Gonda, K., Shigematsu, H., & Takuwa, Y. (1999) EDG3 is a functional receptor specific for sphingosine-1-phosphate and sphingosylphosphorylcholine with signaling characteristics distinct from EDG1 and AGR16. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **260**, 203-208.
- 8) Takuwa, Y. (2002) Subtype-specific differential regulation of Rho family G proteins and cell migration by the Edg family sphingosine-1-phosphate receptors. *Biochim. Biophys. Acta*, **1582**, 112-120.

- 9) Takuwa, Y., Okamoto, Y., Yoshioka, K., & Takuwa, N. (2008) Sphingosine-1-phosphate signaling and biological activities in the cardiovascular system. *Biochim. Biophys. Acta*, **1781**, 483–1488.
- 10) Kawahara, A., Nishi, T., Hisano, Y., Fukui, H., Yamaguchi, A., & Mochizuki, N. (2009) The sphingolipid transporter spns2 functions in migration of zebrafish myocardial precursors. *Science*, **323**, 524–527.
- 11) Spiegel, S. & Milstien, S. (2007) Functions of the multifaceted family of sphingosine kinases and some close relatives. *J. Biol. Chem.*, **282**, 2125–2129.
- 12) Mizugishi, K., Yamashita, T., Olivera, A., Miller, G.F., Spiegel, S., & Proia, R.L. (2005) Essential role for sphingosine kinases in neural and vascular development. *Mol. Cell. Biol.*, **25**, 11113–11121.
- 13) Proia, R.L. & Hla, T. (2015) Emerging biology of sphingosine-1-phosphate: its role in pathogenesis and therapy. *J. Clin. Invest.*, **125**, 1379–1387.
- 14) Lee, M.J., Thangada, S., Claffey, K.P., Ancellin, N., Liu, C.H., Kluk, M., Volpi, M., Sha'afi, R.I., & Hla, T. (1999) Vascular endothelial cell adherens junction assembly and morphogenesis induced by sphingosine-1-phosphate. *Cell*, **99**, 301–312.
- 15) Okamoto, H., Takuwa, N., Yokomizo, T., Sugimoto, N., Sakurada, S., Shigematsu, H., & Takuwa, Y. (2000) Inhibitory regulation of Rac activation, membrane ruffling, and cell migration by the G protein-coupled sphingosine-1-phosphate receptor EDG5 but not EDG1 or EDG3. *Mol. Cell. Biol.*, **20**, 9247–9261.
- 16) Sugimoto, N., Takuwa, N., Okamoto, H., Sakurada, S., & Takuwa, Y. (2003) Inhibitory and stimulatory regulation of Rac and cell motility by the G12/13-Rho and Gi pathway integrated downstream of a single G protein-coupled sphingosine-1-phosphate receptor isoform. *Mol. Cell. Biol.*, **23**, 1534–1545.
- 17) Ishii, I., Ye, X., Friedman, B., Kawamura, S., Contos, J.J., Kingsbury, M.A., Yang, A.H., Zhang, G., Brown, J.H., & Chun, J. (2002) Marked perinatal lethality and cellular signaling deficits in mice null for the two sphingosine 1-phosphate (S1P) receptors, S1P(2)/LP(B2)/EDG-5 and S1P(3)/LP(B3)/EDG-3. *J. Biol. Chem.*, **277**, 25152–25159.
- 18) Sanchez, T., Thangada, S., Wu, M.T., Kontos, C.D., Wu, D., Wu, H., & Hla, T. (2005) PTEN as an effector in the signaling of antimigratory G protein-coupled receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 4312–4317.
- 19) Du, W., Takuwa, N., Yoshioka, K., Okamoto, Y., Gonda, K., Sugihara, K., Fukamizu, A., Asano, M., & Takuwa, Y. (2010) S1P2, the G protein-coupled receptor for sphingosine-1-phosphate, negatively regulates tumor angiogenesis and tumor growth in vivo in mice. *Cancer Res.*, **70**, 772–781.
- 20) Liu, Y., Wada, R., Yamashita, T., Mi, Y., Deng, C.X., Hobson, J.P., Rosenfeldt, H.M., Nava, V.E., Chae, S.S., Lee, M.J., et al. (2000) Edg-1, the G protein-coupled receptor for sphingosine-1-phosphate, is essential for vascular maturation. *J. Clin. Invest.*, **106**, 951–961.
- 21) Allende, M.L., Yamashita, T., & Proia, R.L. (2003) G-protein-coupled receptor S1P1 acts within endothelial cells to regulate vascular maturation. *Blood*, **102**, 3665–3667.
- 22) Jung, B., Obinata, H., Galvani, S., Mendelson, K., Ding, B.S., Skoura, A., Kinzel, B., Brinkmann, V., Rafii, S., Evans, T., et al. (2012) Flow-regulated endothelial S1P receptor-1 signaling sustains vascular development. *Dev. Cell*, **23**, 600–610.
- 23) Gaengel, K., Niaudet, C., Hagikura, K., Laviña, B., Muhl, L., Hofmann, J.J., Ebarasi, L., Nyström, S., Rymo, S., Chen, L.L., et al. (2012) The Sphingosine-1-phosphate receptor S1PR1 restricts sprouting angiogenesis by regulating the interplay between VE-Cadherin and VEGFR2. *Dev. Cell*, **23**, 587–599.
- 24) Bischoff, A., Czyborra, P., Fetscher, C., Meyer Zu Heringdorf, D., Jakobs, K.H., & Michel, M.C. (2000) Sphingosine-1-phosphate and sphingosylphosphorylcholine constrict renal and mesenteric microvessels in vitro. *Br. J. Pharmacol.*, **130**, 1871–1877.
- 25) Cyster, J.G. & Schwab, S.R. (2012) Sphingosine-1-phosphate and lymphocyte egress from lymphoid organs. *Annu. Rev. Immunol.*, **30**, 69–94.
- 26) Garcia, J.G., Liu, F., Verin, A.D., Birukova, A., Dechert, M.A., Gerthoffer, W.T., Bamberg, J.R., & English, D. (2001) Sphingosine 1-phosphate promotes endothelial cell barrier integrity by Edg-dependent cytoskeletal rearrangement. *J. Clin. Invest.*, **108**, 689–701.
- 27) Camerer, E., REGARD, J.B., Cornelissen, I., Srinivasan, Y., Duong, D.N., Palmer, D., Pham, T.H., Wong, J.S., Pappu, R., & Coughlin, S.R. (2009) Sphingosine-1-phosphate in the plasma compartment regulates basal and inflammation-induced vascular leak in mice. *J. Clin. Invest.*, **119**, 1871–1879.
- 28) Cui, H., Okamoto, Y., Yoshioka, K., Du, W., Takuwa, N., Zhang, W., Asano, M., Shibamoto, T., & Takuwa, Y. (2013) Sphingosine-1-phosphate receptor 2 protects against anaphylactic shock through suppression of endothelial nitric oxide synthase in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **132**, 1205–1214.
- 29) Olivera, A., Eisner, C., Kitamura, Y., Dillahun, S., Allende, L., Tuymetova, G., Watford, W., Meylan, F., Diesner, S.C., Li, L., et al. (2010) Sphingosine kinase 1 and sphingosine-1-phosphate receptor 2 are vital to recovery from anaphylactic shock in mice. *J. Clin. Invest.*, **120**, 1429–1440.
- 30) Durán, W.N., Breslin, J.W., & Sánchez, F.A. (2010) The NO cascade, eNOS location, and microvascular permeability. *Cardiovasc. Res.*, **87**, 254–261.
- 31) Cauwels, A., Janssen, B., Buys, E., Sips, P., & Brouckaert, P. (2006) Anaphylactic shock depends on PI3K and eNOS-derived NO. *J. Clin. Invest.*, **116**, 2244–2251.
- 32) Natarajan, V., Dudek, S.M., Jacobson, J.R., Morenovinasco, L., Huang, L.S., Abassi, T., Mathew, B., Zhao, Y., Wang, L., Bitman, R., et al. (2013) Sphingosine-1-phosphate, FTY720, and Sphingosine-1-phosphate receptors in the pathobiology of acute lung injury. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **49**, 6–17.
- 33) Skoura, A., Sanchez, T., Claffey, K., Mandala, S.M., Proia, R.L., & Hla, T. (2007) Essential role of sphingosine 1-phosphate receptor 2 in pathological angiogenesis of the mouse retina. *J. Clin. Invest.*, **117**, 2506–2516.
- 34) Moore, K.J. & Tabas, I. (2011) Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*, **145**, 341–355.
- 35) Skoura, A., Michaud, J., Im, D.S., Thangada, S., Xiong, Y., Smith, J.D., & Hla, T. (2011) Sphingosine-1-phosphate receptor-2 function in myeloid cells regulates vascular inflammation and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **31**, 81–85.
- 36) Shimizu, T., Nakazawa, T., Cho, A., Dastvan, F., Shilling, D., Daum, G., & Reidy, M.A. (2007) Sphingosine 1-phosphate receptor 2 negatively regulates neointimal formation in mouse arteries. *Circ. Res.*, **101**, 995–1000.
- 37) Nofer, J.R., van der Giet, M., Tölle, M., Wolinska, I., von Wnuck Lipinski, K., Baba, H.A., Tietge, U.J., Gödecke, A., Ishii, I., Kleuser, B., et al. (2004) HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P3. *J. Clin. Invest.*, **113**, 569–581.
- 38) Alewijnse, A.E., Peters, S.L., & Michel, M.C. (2004) Cardiovascular effects of sphingosine-1-phosphate and other sphingomyelin metabolites. *Br. J. Pharmacol.*, **143**, 666–684.

- 39) Lorenz, J.N., Arend, L.J., Robitz, R., Paul, R.J., & MacLennan, A.J. (2007) Vascular dysfunction in S1P2 sphingosine 1-phosphate receptor knockout mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **292**, R440–R446.
- 40) Keller, M., Lidington, D., Vogel, L., Peter, B.F., Sohn, H.Y., Pagano, P.J., Pitson, S., Spiegel, S., Pohl, U., & Bolz, S.S. (2006) Sphingosine kinase functionally links elevated transmural pressure and increased reactive oxygen species formation in resistance arteries. *FASEB J.*, **20**, 702–700.
- 41) Kono, M., Belyantseva, I.A., Skoura, A., Frolenkov, G.I., Starost, M.F., Dreier, J.L., Lidington, D., Bolz, S.S., Friedman, T.B., Hla, T., et al. (2007) Deafness and stria vascularis defects in S1P2 receptor-null mice. *J. Biol. Chem.*, **282**, 10690–10696.
- 42) Herr, D.R., Grillet, N., Schwander, M., Rivera, R., Müller, U., & Chun, J. (2007) Sphingosine 1-phosphate (S1P) signaling is required for maintenance of hair cells mainly via activation of S1P2. *J. Neurosci.*, **27**, 1474–1478.
- 43) Scherer, E.Q., Lidington, D., Oestreicher, E., Arnold, W., Pohl, U., & Bolz, S.S. (2006) Sphingosine-1-phosphate modulates spiral modiolar artery tone: A potential role in vascular-based inner ear pathologies? *Cardiovasc. Res.*, **70**, 79–87.
- 44) Meissner, A., Yang, J., Kroetsch, J.T., Sauvé, M., Dax, H., Momen, A., Noyan-Ashraf, M.H., Heximer, S., Husain, M., Lidington, D., et al. (2012) Tumor necrosis factor- α -mediated down-regulation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator drives pathological sphingosine-1-phosphate signaling in a mouse model of heart failure. *Circulation*, **125**, 2739–2750.
- 45) Green, J.A., Suzuki, K., Cho, B., Willison, L.D., Palmer, D., Allen, C.D., Schmidt, T.H., Xu, Y., Proia, R.L., Coughlin, S.R., et al. (2011) The sphingosine 1-phosphate receptor S1P₂ maintains the homeostasis of germinal center B cells and promotes niche confinement. *Nat. Immunol.*, **12**, 672–680.
- 46) Moriyama, S., Takahashi, N., Green, J.A., Hori, S., Kubo, M., Cyster, J.G., & Okada, T. (2014) Sphingosine-1-phosphate receptor 2 is critical for follicular helper T cell retention in germinal centers. *J. Exp. Med.*, **211**, 1297–1305.
- 47) Cattoretti, G., Mandelbaum, J., Lee, N., Chaves, A.H., Mahler, A.M., Chadburn, A., Dalla-Favera, R., Pasqualucci, L., & MacLennan, A.J. (2009) Targeted disruption of the S1P2 sphingosine 1-phosphate receptor gene leads to diffuse large B-cell lymphoma formation. *Cancer Res.*, **69**, 8686–8692.
- 48) Muppidi, J.R., Schmitz, R., Green, J.A., Xiao, W., Larsen, A.B., Braun, S.E., An, J., Xu, Y., Rosenwald, A., Ott, G., et al. (2014) Loss of signalling via G α 13 in germinal centre B-cell-derived lymphoma. *Nature*, **516**, 254–258.
- 49) MacLennan, A.J., Carney, P.R., Zhu, W.J., Chaves, A.H., Garcia, J., Grimes, J.R., Anderson, K.J., Roper, S.N., & Lee, N. (2001) An essential role for the H218/AGR16/Edg-5/LP(B2) sphingosine 1-phosphate receptor in neuronal excitability. *Eur. J. Neurosci.*, **14**, 203–209.
- 50) Akahoshi, N., Ishizaki, Y., Yasuda, H., Murashima, Y.L., Shinba, T., Goto, K., Himi, T., Chun, J., & Ishii, I. (2011) Frequent spontaneous seizures followed by spatial working memory/anxiety deficits in mice lacking sphingosine 1-phosphate receptor 2. *Epilepsy Behav.*, **22**, 659–665.
- 51) Kageyama, Y., Ikeda, H., Watanabe, N., Nagamine, M., Kusumoto, Y., Yashiro, M., Satoh, Y., Shimosawa, T., Shinozaki, K., Tomiya, T., et al. (2012) Antagonism of sphingosine 1-phosphate receptor 2 causes a selective reduction of portal vein pressure in bile duct-ligated rodents. *Hepatology*, **56**, 1427–1438.
- 52) Ikeda, H., Watanabe, N., Ishii, I., Shimosawa, T., Kume, Y., Tomiya, T., Inoue, Y., Nishikawa, T., Ohtomo, N., Tanoue, Y., et al. (2009) Sphingosine 1-phosphate regulates regeneration and fibrosis after liver injury via sphingosine 1-phosphate receptor 2. *J. Lipid Res.*, **50**, 556–564.
- 53) Zhao, J., Okamoto, Y., Asano, Y., Ishimaru, K., Aki, S., Yoshiooka, K., Takuwa, N., Wada, T., Inagaki, Y., Takahashi, C., et al. (2018) Sphingosine-1-phosphate receptor-2 facilitates pulmonary fibrosis through potentiating IL-13 pathway in macrophages. *PLoS One*, **13**, e0197604.

著者寸描

● 多久和 陽 (たくわ よう)



金沢大学医薬保健学総合研究科血管分子生理学教授。医学博士。

■略歴 1979年東京大学医学部卒業，東京大学医学部第4内科，米国エール大学留学を経て87年筑波大学内科講師，91年東京大学医学部脈管病態生理学助教授，99年金沢大学医学部第一生理学（現血管分子生理学分野）教授。

■研究テーマと抱負 スフィンゴシン1-リン酸のメディエーター機能，イノシトールリン脂質による小胞トラフィック調節，細胞内シグナリング。

■ウェブサイト <http://physiology1.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

■趣味 読書。