

Edg型LPA受容体の構造と機能

可野 邦行

リゾホスファチジン酸 (LPA) は第二世代の脂質メディエーターとして確固たる地位を築いているが、そのきっかけは特異的受容体の同定であろう。これまでにLPA受容体は6種類のGタンパク質共役型受容体が認識されており、これらはEdg型 (LPA_{1~3})、non-Edg型 (LPA_{4~6}) に大別される。特にEdg型LPA受容体は、遺伝子改変マウスやモデル生物を用いた解析や、受容体作動薬・拮抗薬といった研究ツールの開発が精力的に進められ、個体の発達や生殖機能のみならず、さまざまな疾患にも関与することが明らかとなってきた。また近年の結晶構造学の進歩から、6種類のLPA受容体の中で初めてLPA₁の構造が解明され、その分子モデリングをもとにした受容体作動薬・拮抗薬の探索や、その他のLPA受容体の構造推定も可能となった。今後、これらの基礎的知見を元にしたさらなるLPA研究の発展と、創薬やバイオマーカーといった臨床応用が期待される。

1. はじめに

リゾホスファチジン酸 (LPA) はスフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) と並び、最もよく研究されているリゾリン脂質メディエーターである。古くからLPAを含むいくつかのリゾリン脂質は細胞レベル、動物個体に対する薬理作用レベルでさまざまな作用を引き起こすことが知られていたが、1990年代後半以降、LPAを特異的に認識する複数の受容体〔主にGタンパク質共役型受容体 (GPCR)〕が同定され、また、それらの遺伝子改変動物が解析されたことにより、LPAが多彩な作用を引き起こすメカニズムが徐々に明らかになってきた。これまでにLPAを認識するGPCRの報告は数多く存在するが、このうち多くの研究者によりその反応性が再現され、コンセンサスを得られているものは6種類のみであり、LPA_{1~6}とそれぞれ命名されている。本稿では、このLPA受容体のうちendothelial differentiation

gene (Edg) ファミリーに属するLPA_{1~3}に焦点を当て、構造から機能まで、最近の知見も交えつつ概説する。

2. Edg型LPA受容体の同定とその特徴

Edg1はホルボールエステル刺激によって分化誘導されたヒト内皮細胞からクローニングされた遺伝子で、GPCRをコードする。EdgファミリーにはEdg1~8までの8種類のGPCRが属し、互いに高い相同性を示す。興味深いことにこれらのGPCRはすべてリゾリン脂質を認識し、LPA受容体 (LPA₁: Edg2, LPA₂: Edg4, LPA₃: Edg7, 計3種類) (図1) およびS1P受容体 (S1P₁: Edg1, S1P₂: Edg3, S1P₃: Edg6, S1P₄: Edg8, 計5種類) として機能する¹⁾。LPAはリン脂質生成系の重要な中間代謝産物であり、基本的にすべての生物種に存在する。しかし、LPA受容体は脊椎動物間のみで高度に保存され、線虫、昆虫、植物、細菌にはその相同分子が存在しないことから、LPA受容体は脊椎動物の生命応答における重要な機能を有していると考えられる。

LPA₁ (Edg2) は、1996年に同定された初めてのLPA受容体であり、脳の特定の層に存在する神経細胞に発現していたことからventricular zone gene-1 (vzg-1) としても知られていた²⁾。その後、LPA₁に対するホモロジー検索の手法によってLPA₂およびLPA₃が同定されるに至った^{3, 4)}。LPA₁およびLPA₂は互いに類似したGタンパク質 (Gα_i, Gα_q, Gα_{12/13}) に共役し、Ca²⁺濃度の上昇やRho/ROCK経路によるアクチンの再編成などさまざまな細胞内シグナルを伝

東北大学大学院薬学研究科分子細胞生化学 (〒980-8578 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3)

Structure and biological function of Edg-type LPA receptors

Kuniyuki Kano (Department of Molecular and Cellular Biochemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, 6-3 Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8578, 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.2018.900609

© 2018 公益社団法人日本生化学会

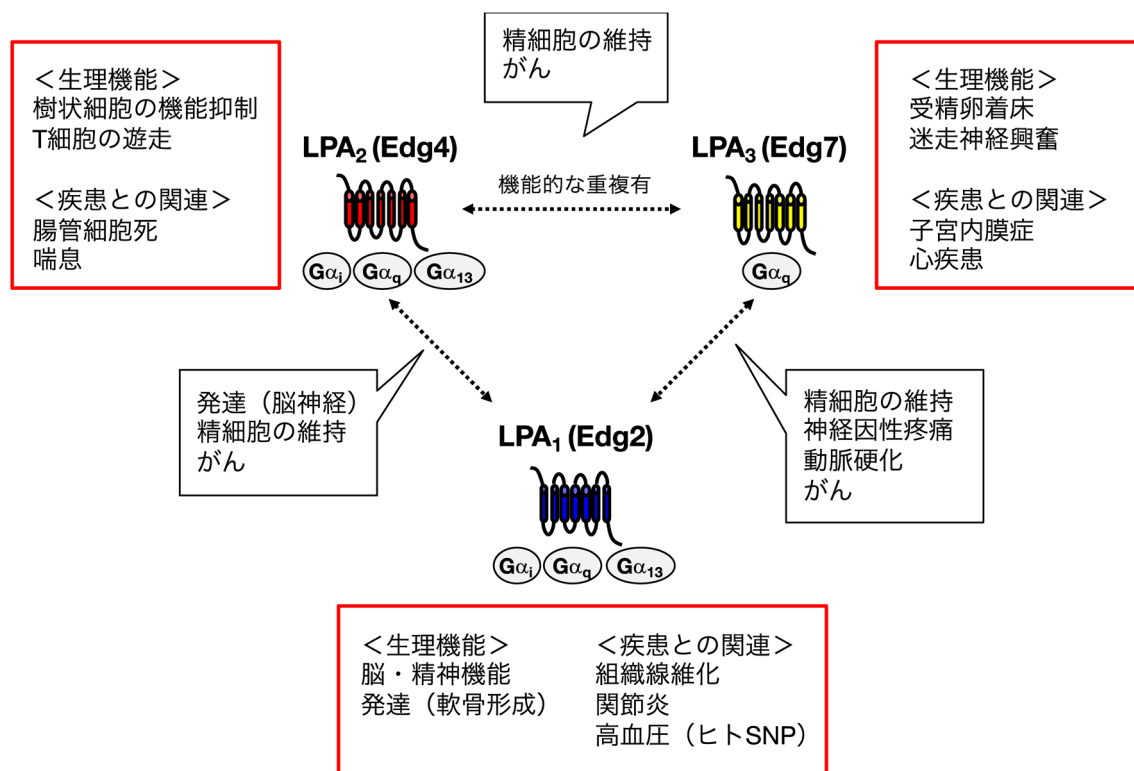


図1 Edg型LPA受容体の生理・病理機能

達する¹⁾。一方でLPA₃は主にG α_q に共役することが知られている。それぞれのEdg型LPA受容体は、リゾリン脂質の中でLPA特異的に活性化され、同じEdgファミリー受容体のリガンドであるSIPには反応性を示さないことから、LPA受容体はリガンドであるLPAの構造を厳密に認識している。また、いくつかのLPA受容体はLPAに結合する脂肪酸の種類（鎖長および不飽和度）によって異なる受容体活性化能を示す。特にLPA₃は脂肪酸の種類に加え、グリセロール骨格における脂肪酸の結合位置（sn-1位またはsn-2位）を認識し、sn-2位に不飽和脂肪酸が結合したLPAによって強く活性化される⁵⁾。これまでにsn-2型LPAの構造類似体有機化学的に合成され、これらはLPA₃作動薬として有用な研究ツールとなっている⁶⁾。

3. Edg型LPA受容体の構造

EdgファミリーのうちSIP₁ (Edg1) の結晶構造が2012年にHansonらにより解かれ⁷⁾、その3年後にヒトLPA₁ (Edg2) の構造が同グループによって解明された⁸⁾。通常GPCRの結晶化には、アンタゴニストやインバースアゴニストを結合させて構造を安定化させる手法が用いられる。本研究においてHansonらは、サイズ排除クロマトグラフィー分析の手法によって化合物ライブラリーからLPA₁タンパク質の安定性を増加させるものをスクリーニングし、ヒット化合物とその構造類似体をそれぞれ用いることで複数のLPA₁の結晶化に成功している。LPA₁とSIP₁は膜貫通領域において40%ほどの高い相同性を示すことから

も予想されるように、両者の7回膜貫通 α ヘリックス構造の配向性は類似していた。しかし、SIP₁とは異なるLPA₁の構造上の大きな特徴として、LPA₁のリガンド結合ポケットは、細胞外側が開いているのに対して膜貫通方向は閉じた状態になっていることが明らかとなった。すなわちこの構造情報は、リガンドであるLPAが細胞膜上の水平移動ではなく、細胞外側からLPA₁に結合する可能性を強く示唆しており、これまで細胞外でアルブミンなどのキャリアータンパク質に結合しているLPAがどのようにしてLPA₁を活性化させるのかに対する答えの一つとなった。またLPA₁のリガンド結合ポケットは、SIP₁と比較して、球状で大きい（“baggy pants”と比喻されている）ことも特徴の一つである。この特徴はLPA₁がさまざまなLPA分子種に比較的良好に応答することと矛盾しない。一方、残るEdg型LPA受容体であるLPA₂およびLPA₃の結晶構造は現時点では明らかになっていない。いずれの受容体もLPA₁と高い相同性を示すが、これまでのさまざまなLPA構造類似体を用いた解析から、それぞれの化合物はLPA₁～LPA₃に対してまったく異なるアゴニスト活性を示す。また、上述のとおりLPA₃はLPAの脂肪酸結合部位を認識する受容体であることから、それぞれのLPA受容体は特徴的な構造を有していると想定され、今後の解析が期待される。

4. Edg型LPA受容体の生理・病理機能

これまでに各LPA受容体のノックアウト (KO) マウス、KOゼブラフィッシュの表現型解析や、受容体の作動薬・

拮抗薬を用いた薬理学的な解析から、LPA₁₋₃受容体のさまざまな生理機能が明らかになってきた。本稿では主に個体レベルにおけるLPA₁₋₃受容体の機能について解説する(図1)。

1) LPA₁受容体

LPA₁は6種類のLPA受容体の中でも最も多く研究されている受容体であり、これまでにLPAのさまざまな生理機能を仲介することが報告されている。まずLPA₁の生理的意義として、神経系組織発達を促進する分子であることがあげられる。上述のとおり、LPA₁(vzq-1)は脳の特定の領域に発現し、発達期における神経細胞の遊走や分化に関わる⁹⁾。そのためLPA₁KOマウスは脳神経系の発達に異常が生じており、嗅覚障害に伴う母乳摂取不全によって一部が出生後致死になる他¹⁰⁾、成獣においても不安行動や認知機能障害を呈することが報告されている^{11, 12)}。また、LPA₁は全身の間葉系幹細胞由来の細胞に広く発現し、特に軟骨細胞の分化・増殖に重要である。LPA₁KOマウスは顔面頭蓋長軸方向の短縮が認められ、外見上は野生型と比較して鼻が潰れたようなようすが観察されるのに加え、肋骨や胸骨といったさまざまな硬骨の形成不全および骨体積、骨密度の低下を示す^{13, 14)}。最近筆者らの研究グループは、この表現型の原因が軟骨の形成過程にあることを発見した¹⁴⁾。LPA産生酵素オートタキシン(ATX)によって産生されたLPAが軟骨細胞のLPA₁を刺激することで、インテグリンを介した細胞外マトリクスとの接着を制御し、結果として軟骨細胞そのものの細胞増殖を誘導する機構が明らかとなった。軟骨細胞は線維芽細胞と同様に間葉系幹細胞に由来する細胞であり、後述するようにLPA₁は組織線維化に重要な役割を果たすことから、LPA₁による細胞接着の制御は軟骨細胞以外にも幅広い局面で機能している可能性が考えられる。

LPA₁はがんや炎症、神経因性疼痛といったさまざまな疾患との関連性が想定されており、病理的にも重要な創薬ターゲットとなりうる受容体である。その中でも特によく研究されているのが組織線維化であり、これは2007年にTagerによってLPA₁KOマウスがブレオマイシン肺線維化モデルに対して耐性を示すことが報告されたことに端を発する¹⁵⁾。通常ブレオマイシンを気管内投与すると、初期炎症反応を経たのち、肺組織における著しい線維化が認められてマウスは死に至るが、LPA₁KOマウスではこの応答がほとんど生じない。また、ヒト患者およびマウス肺線維症モデルの肺胞洗浄液中ではATXおよびLPAレベルの上昇が認められることから^{15, 16)}、ATX-LPA-LPA₁軸が線維化反応を亢進させることが想定されており、国内外多くの製薬企業がATX阻害薬あるいはLPA₁拮抗薬を新規肺線維症治療薬とすべく開発に取り組んでいる。しかしながら、これらの化合物が病態モデルに対してLPA₁KOマウスと同程度の抗線維化作用を示すかどうかに関してはさまざまな報告があり¹⁷⁻¹⁹⁾、いまだ議論の余地が残されている。筆者ら

は予備的知見として、確かにLPA₁KOマウスは肺線維化に対して完全に耐性を示すが、このKOマウスは局所の免疫細胞がブレオマイシンによる炎症惹起以前の時点ですでに異常があることを見いだしており(未発表データ)、これが線維化応答の減弱に大きく寄与しているのではないかと推測している。

2) LPA₂受容体

LPA₂KOマウスが外見上目立った異常を呈さないこと、LPA₁との二重欠損によってLPA₁KOマウスの表現型が顕著になることから、当初LPA₂はLPA₁と重複して機能する受容体と考えられていた²⁰⁾。しかしその後、LPA₂が腸管上皮細胞に高い発現を示し、これらの細胞のアポトーシスを抑制する作用を有することが明らかとなった^{21, 22)}。一般に消化管の上皮細胞は、がん治療のために用いられる抗がん剤や放射線曝露に対する感受性が非常に高く、これらの刺激によるアポトーシス亢進が組織障害の大きな原因となっている。Tigyiらは放射線照射によってDNA障害を受けたマウス腸管においてLPA₂の発現が誘導され、腸管上皮細胞の細胞死に対して抑制的に働くことを報告している²³⁾。また同モデルにおいて、有機化学的に合成されたLPA₂作動薬が生存率の改善作用を示すことから²⁴⁾、LPA₂は放射線障害に伴う腸管障害作用に対する創薬標的として期待されている。一方で、がん細胞そのものに発現しているLPA₂受容体は細胞増殖や薬剤抵抗性、血管新生を正に制御している可能性が示唆されており、アゾキシメタンおよびデキストラン硫酸ナトリウム誘導性の大腸がんの形成はLPA₂KOマウスで抑制される²⁵⁾。また、さまざまながん組織においてLPA₂の高発現が確認されているが^{26, 27)}、特に最近では乳がんにおいてLPA₂の発現と悪性度に相関があることが報告された²⁸⁾。LPA₂はリンパ球においても独自の機能を有しており、たとえば、LPA₂欠損CD4⁺T細胞では高内皮細胞やリンパ節における遊走反応に異常を示す他²⁹⁾、LPA₂欠損樹状細胞ではT細胞活性化能亢進に伴うアレルギー応答の増悪化を示すことが報告されている³⁰⁾。このようにLPA₂は、他のEdg型LPA受容体と協調的に働く一方で、それ独自の生理機能についても明らかになりつつある。

3) LPA₃受容体

LPA₃受容体の最も有名な生理機能として、受精卵の着床が知られている。雌のLPA₃KOマウスは妊娠が成立しにくく、さらに最終的な産仔数がコントロールマウスの半分以上と極端に少なくなる表現型を示す³¹⁾。また、通常マウスは片側の子宮に4個前後の受精卵が均一に整列して着床するが、LPA₃KOマウスでは受精卵が1か所に固まって着床し、その結果として胎盤共有仔が高頻度に認められる。LPA₃KOマウスの卵子そのものは正常なことで、LPA₃が着床期子宮において受精卵と直接接する内膜上皮細胞でプロゲステロン依存的に発現誘導されることから、子

宮内膜上のLPA₃が着床期子宮に作用すると考えられてきた。最近、筆者らの研究グループは、着床期子宮にLPA₃作動薬を投与すると顕著な子宮の肥厚が誘導されることを発見し、これが子宮内膜間質細胞の細胞増殖によることを明らかにした³²⁾。さらにこの現象を詳細に解析することで、LPA₃受容体の活性化に伴い、内膜上皮細胞でHB-EGF, COX-2の発現が誘導され、引き続き間質細胞におけるWnt4, Bmp2シグナルの活性化によって細胞増殖が起こることが明らかとなった。このような上皮細胞と間質細胞の相互作用は乳腺のリモデリングにおいても重要であり、最近この過程にもLPA₃の関与を示唆する報告がなされている³³⁾。LPA₃はヒトの子宮においてもマウスと同様に子宮上皮細胞に発現が認められ、さらに性周期に従って女性ホルモン依存的に発現変動が生じる³⁴⁾。したがって、ヒトの正常な着床過程にもLPA₃による子宮内膜制御機構が機能していることが強く示唆されている。一方、子宮内膜の過度な増殖、異所的な増殖は、子宮内膜症として知られる女性疾患の原因となる。子宮内膜症モデルにおいてLPA₃KOマウスは耐性であることから、LPA₃拮抗薬はこれら疾患の治療薬となる可能性が期待される。

上述した女性特有組織以外におけるLPA₃の機能はいまだ不明な点が多く残されている。LPA₃は精巣や肺に高発現しているが、いずれもKOマウスにおいて通常飼育下では大きな異常は認められていない。一方、LPA₁またはLPA₂とLPA₃を多重欠損させたマウスでは精細管構造の崩壊に起因する無精子症を発症することから、LPA₃は精細胞の維持に何らかの役割を担っている可能性がある³⁵⁾。また、これまでに筆者らはLPA₃作動薬を用いた薬理学的解析から、新たなLPA₃の機能として迷走神経興奮を介した心・呼吸器抑制作用を発見している（未発表データ）。このような知見を元に、今後新たなLPA₃の生理機能が解明されることが期待される。

5. おわりに

本稿では、3種類のEdg型LPA受容体に関する最近の知見を我々の未発表データも含めて紹介した。これら受容体が同定されてからおよそ20年が経過し、Edg型LPA受容体の構造・特徴・機能が徐々に明らかとなってきたことで、その生物学的重要性は揺るぎないものとなっている。しかし、それでもLPA₁₋₃のすべての生理機能が解明されたわけではない。LPAのみならずリゾリン脂質全般に当てはまる性質であるが、LPAは何らかの状況において局所的に産生され、直ちに分解されるため、通常条件下での受容体KOマウスの表現型解析からはみえてこない生理機能がまだまだ多く残されていると思われる。また残されたもう一つの大きな課題は、これらの基礎的知見を元に、いかにして創薬へと結びつけるかであろう。LPA₁はその結晶構造が明らかとなったことで、構造情報をベースとした化合物の開発が可能となっている。それほど遠くない将来に、

FTY720 (SIP₁機能的アンタゴニスト)に次ぐ、リゾリン脂質を標的とした創薬が、Edg型LPA受容体をターゲットとして行われることを期待したい。

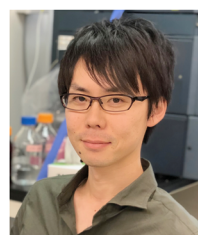
文 献

- 1) Kihara, Y., Mizuno, H., & Chun, J. (2015) Lysophospholipid receptors in drug discovery. *Exp. Cell Res.*, **333**, 171–177.
- 2) Hecht, J.H., Weiner, J.A., Post, S.R., & Chun, J. (1996) Ventricular zone gene-1 (vzq-1) encodes a lysophosphatidic acid receptor expressed in neurogenic regions of the developing cerebral cortex. *J. Cell Biol.*, **135**, 1071–1083.
- 3) An, S., Bleu, T., Hallmark, O.G., & Goetzl, E.J. (1998) Characterization of a novel subtype of human G protein-coupled receptor for lysophosphatidic acid. *J. Biol. Chem.*, **273**, 7906–7910.
- 4) Bandoh, K., Aoki, J., Hosono, H., Kobayashi, S., Kobayashi, T., Murakami-Murofushi, K., Tsujimoto, M., Arai, H., & Inoue, K. (1999) Molecular cloning and characterization of a novel human G-protein-coupled receptor, EDG7, for lysophosphatidic acid. *J. Biol. Chem.*, **274**, 27776–27785.
- 5) Bandoh, K., Aoki, J., Taira, A., Tsujimoto, M., Arai, H., & Inoue, K. (1999) Lysophosphatidic acid (LPA) receptors of the EDG family are differentially activated by LPA species: Structure–activity relationship of cloned LPA receptors. *FEBS Lett.*, **478**, 159–165.
- 6) Tamaruya, Y., Suzuki, M., Kamura, G., Kanai, M., Hama, K., Shimizu, K., Aoki, J., Arai, H., & Shibasaki, M. (2004) Identifying Specific Conformations by Using a Carbohydrate Scaffold: Discovery of Subtype-Selective LPA-Receptor Agonists and an Antagonist. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 2834–2837.
- 7) Hanson, M.A., Roth, C.B., Jo, E., Griffith, M.T., Scott, F.L., Reinhart, G., Desale, H., Clemons, B., Cahalan, S.M., Schuerer, S.C., et al. (2012) Crystal structure of a lipid G protein-coupled receptor. *Science*, **335**, 851–855.
- 8) Chrencik, J.E., Roth, C.B., Terakado, M., Kurata, H., Omi, R., Kihara, Y., Warshaviak, D., Nakade, S., Asmar-Rovira, G., Mileni, M., et al. (2015) Crystal Structure of Antagonist Bound Human Lysophosphatidic Acid Receptor 1. *Cell*, **161**, 1633–1643.
- 9) Estivill-Torrús, G., Llebrez-Zayas, P., Matas-Rico, E., Santín, L., Pedraza, C., De Diego, I., Del Arco, I., Fernández-Llebrez, P., Chun, J., & De Fonseca, F.R. (2008) Absence of LPA1 signaling results in defective cortical development. *Cereb. Cortex*, **18**, 938–950.
- 10) Contos, J.J., Fukushima, N., Weiner, J.A., Kaushal, D., & Chun, J. (2000) Requirement for the LPA1 lysophosphatidic acid receptor gene in normal suckling behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 13384–13389.
- 11) Santín, L.J., Bilbao, A., Pedraza, C., Matas-Rico, E., López-Barroso, D., Castilla-Ortega, E., Sánchez-López, J., Riquelme, R., Varela-Nieto, I., de la Villa, P., et al. (2009) Behavioral phenotype of malLPA1-null mice: increased anxiety-like behavior and spatial memory deficits. *Genes Brain Behav.*, **8**, 772–784.
- 12) Castilla-Ortega, E., Sánchez-López, J., Hoyo-Becerra, C., Matas-Rico, E., Zambrana-Infantes, E., Chun, J., De Fonseca, F.R., Pedraza, C., Estivill-Torrús, G., & Santín, L.J. (2010) Exploratory, anxiety and spatial memory impairments are dissociated in mice lacking the LPA1 receptor. *Neurobiol. Learn. Mem.*, **94**, 73–82.
- 13) Gennero, I., Laurencin-Dalicieux, S., Conte-Auriol, F., Briand-Mésange, F., Laurencin, D., Rue, J., Beton, N., Malet, N., Mus, M., Tokumura, A., et al. (2011) Absence of the lysophosphatidic acid receptor LPA1 results in abnormal bone development and decreased bone mass. *Bone*, **49**, 9–9.

- 14) Nishioka, T., Arima, N., Kano, K., Hama, K., Itai, E., Yukiura, H., Kise, R., Inoue, A., Kim, S.-H., Solnica-Krezel, L., et al. (2016) ATX-LPA1 axis contributes to proliferation of chondrocytes by regulating fibronectin assembly leading to proper cartilage formation. *Sci. Rep.*, **6**, 23433.
- 15) Tager, A.M., LaCamera, P., Shea, B.S., Campanella, G.S., Selman, M., Zhao, Z., Polosukhin, V., Wain, J., Karimi-Shah, B.A., Kim, N.D., et al. (2007) The lysophosphatidic acid receptor LPA1 links pulmonary fibrosis to lung injury by mediating fibroblast recruitment and vascular leak. *Nat. Med.*, **14**, 45–54.
- 16) Oikonomou, N., Mouratis, M.-A., Tzouveleakis, A., Kaffé, E., Valavanis, C., Vilaras, G., Karameris, A., Prestwich, G.D., Bouros, D., & Aidinis, V. (2012) Pulmonary autotaxin expression contributes to the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **47**, 566–574.
- 17) Black, K.E., Berdyshev, E., Bain, G., Castelino, F.V., Shea, B.S., Probst, C.K., Fontaine, B.A., Bronova, I., Goulet, L., Lagares, D., et al. (2016) Autotaxin activity increases locally following lung injury, but is not required for pulmonary lysophosphatidic acid production or fibrosis. *FASEB J.*, **30**, 2435–2450.
- 18) Kato, K., Ikeda, H., Miyakawa, S., Futakawa, S., Nonaka, Y., Fujiwara, M., Okudaira, S., Kano, K., Aoki, J., Morita, J., et al. (2016) Structural basis for specific inhibition of Autotaxin by a DNA aptamer. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **23**, 395–401.
- 19) 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., et al. (2010) A novel, orally active LPA(1) receptor antagonist inhibits lung fibrosis in the mouse bleomycin model. *Br. J. Pharmacol.*, **160**, 1699–1713.
- 20) Contos, J.J.A., Ishii, I., Fukushima, N., Kingsbury, M.A., Ye, X., Kawamura, S., Brown, J.H., & Chun, J. (2002) Characterization of lpa2 (Edg4) and lpa1/lpa2 (Edg2/Edg4) Lysophosphatidic Acid Receptor Knockout Mice: Signaling Deficits without Obvious Phenotypic Abnormality Attributable to lpa2. *Mol. Cell. Biol.*, **22**, 6921–6929.
- 21) Deng, W., Shuyu, E., Tsukahara, R., Valentine, W.J., Durgam, G., Gududuru, V., Balazs, L., Manickam, V., Arsura, M., Van-Middlesworth, L., et al. (2007) The lysophosphatidic acid type 2 receptor is required for protection against radiation-induced intestinal injury. *Gastroenterology*, **132**, 1834–1851.
- 22) Lin, F.-T., Lai, Y.-J., Makarova, N., Tigyi, G., & Lin, W.-C. (2007) The lysophosphatidic acid 2 receptor mediates down-regulation of Siva-1 to promote cell survival. *J. Biol. Chem.*, **282**, 37759–37769.
- 23) Balogh, A., Shimizu, Y., Lee, S.-C., Norman, D.D., Gangwar, R., Bavaria, M., Moon, C., Shukla, P., Rao, R., Ray, R., et al. (2015) The autotaxin-LPA2 GPCR axis is modulated by γ -irradiation and facilitates DNA damage repair. *Cell. Signal.*, **27**, 1751–1762.
- 24) Patil, R., Szabó, E., Fells, J.I., Balogh, A., Lim, K.G., Fujiwara, Y., Norman, D.D., Lee, S.-C., Balazs, L., Thomas, F., et al. (2015) Combined Mitigation of the Gastrointestinal and Hematopoietic Acute Radiation Syndromes by an LPA2 Receptor-Specific Non-lipid Agonist. *Chem. Biol.*, **22**, 206–216.
- 25) Lin, S., Wang, D., Iyer, S., Ghaleb, A.M., Shim, H., Yang, V.W., Chun, J., & Yun, C.C. (2009) The Absence of LPA2 Attenuates Tumor Formation in an Experimental Model of Colitis-Associated Cancer. *Gastroenterology*, **136**, 10–10.
- 26) Shida, D., Watanabe, T., Aoki, J., Hama, K., Kitayama, J., Sonoda, H., Kishi, Y., Yamaguchi, H., Sasaki, S., Sako, A., et al. (2004) Aberrant expression of lysophosphatidic acid (LPA) receptors in human colorectal cancer. *Lab. Invest.*, **84**, 1352–1362.
- 27) Yamashita, H., Kitayama, J., Shida, D., Ishikawa, M., Hama, K., Aoki, J., Arai, H., & Nagawa, H. (2006) Differential expression of lysophosphatidic acid receptor-2 in intestinal and diffuse type gastric cancer. *J. Surg. Oncol.*, **93**, 30–35.
- 28) Li, M., Xiao, D., Zhang, J., Qu, H., Yang, Y., Yan, Y., Liu, X., Wang, J., Liu, L., Wang, J., et al. (2016) Expression of LPA2 is associated with poor prognosis in human breast cancer and regulates HIF-1 α expression and breast cancer cell growth. *Oncol. Rep.*, **36**, 3479–3487.
- 29) Knowlden, S.A., Capece, T., Popovic, M., Chapman, T.J., Rezaee, F., Kim, M., & Georas, S.N. (2013) Regulation of T cell motility in vitro and in vivo by LPA and LPA2. *PLoS One*, **9**, e101655–e101655.
- 30) Emo, J., Meednu, N., Chapman, T.J., Rezaee, F., Balys, M., Randall, T., Rangasamy, T., & Georas, S.N. (2012) Lpa2 is a negative regulator of both dendritic cell activation and murine models of allergic lung inflammation. *J. Immunol.*, **188**, 3784–3790.
- 31) Ye, X., Hama, K., Contos, J.J.A., Anliker, B., Inoue, A., Skinner, M.K., Suzuki, H., Amano, T., Kennedy, G., Arai, H., et al. (2005) LPA3-mediated lysophosphatidic acid signalling in embryo implantation and spacing. *Nature*, **435**, 104–108.
- 32) Aikawa, S., Kano, K., Inoue, A., Wang, J., Saigusa, D., Nagamatsu, T., Hirota, Y., Fujii, T., Tsuchiya, S., Taketomi, Y., et al. (2017) Autotaxin-lysophosphatidic acid-LPA3 signaling at the embryo-epithelial boundary controls decidualization pathways. *EMBO J.*, **36**, 2146–2160.
- 33) Acosta, D., Bagchi, S., Broin, P.Ó., Hollern, D., Racedo, S.E., Morrow, B., Sellers, R.S., Grealley, J.M., Golden, A., Andrechek, E., et al. (2016) LPA receptor activity is basal specific and coincident with early pregnancy and involution during mammary gland postnatal development. *Sci. Rep.*, **6**, 35810.
- 34) Guo, H., Gong, F., Luo, K.L., & Lu, G.X. (2012) Cyclic regulation of LPA3 in human endometrium. *Arch. Gynecol. Obstet.*, **287**, 131–138.
- 35) Ye, X., Skinner, M.K., Kennedy, G., & Chun, J. (2008) Age-dependent loss of sperm production in mice via impaired lysophosphatidic acid signaling. *Biol. Reprod.*, **79**, 328–336.

著者寸描

●可野 邦行 (かの くにゆき)



東北大学大学院薬学研究科助教。薬学博士 (東北大学)。

■略歴 1983年宮城県に生る。2012年東北大学大学院薬学研究科博士課程修了。同年から東北大学大学院研究助教。リゾリン脂質の研究と共に、PDIS東北大制御拠点メンバーとして創薬研究にも携わる。17年より現職。

■研究テーマと抱負 青木ラボでリゾリン脂質の新規生理機能の解明に取り組んでいる。最近、生体

内の微量なりゾリン脂質を質量分析機を駆使することでいかに「定量 (LC-MS)」および「可視化 (imaging MS)」するかに注力している。

■ウェブサイト <http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~seika/H28/index.html>

■趣味 時計収集・美味しいコーヒーをいれること。