

## リゾリン脂質の新しい機能

山本 圭

リゾリン脂質は、生体膜を構成するリン脂質から産生される。リゾリン脂質は前駆物質であるリン脂質に比べ比較的水溶性が高く脂質メディエーターとして作用する。古くからリゾホスファチジン酸 (LPA) を含むいくつかのリゾリン脂質は細胞レベルや動物個体レベルでさまざまな薬理作用を引き起こすことが知られていたが、LPA 受容体の同定を引き金にリゾリン脂質産生酵素-リゾリン脂質-特異的受容体のコンセンサスの一致が進み、リゾリン脂質メディエーターの生理機能の解明に大きく前進している。また、最近では輸送体としての機能も明らかにされつつある。本稿ではこれらのリゾリン脂質の新しい機能について最近の知見を中心に概説し、筆者らが発見したリゾリン脂質メディエーターのリゾプラズマローゲンについて紹介する。

### 1. はじめに

リゾリン脂質は、生体膜を構成するリン脂質から産生される。リゾリン脂質の前駆体であるリン脂質は1本の極性頭部と2本の非極性基である脂肪酸を持つものに対し、リゾリン脂質は非極性基が1本であることから (図1)、リゾリン脂質は比較的水溶性が高く脂質メディエーターとして作用する。リゾリン脂質メディエーターの代表格は、リゾホスファチジン酸 (lysophosphatidic acid : LPA) とスフィンゴシン 1-リン酸 (sphingosine 1-phosphate : S1P) であり、産生酵素や受容体、輸送体が同定され、遺伝子欠損マウスや遺伝子変異を伴う疾患患者から、LPA や S1P の機能が明らかとなってきた。一方、近年、これらのリゾリン脂質の他に、リゾホスファチジルセリン (lysophosphatidylserine : LysoPS), リゾホスファチジリノシトール (lysophosphatidylinositol : LPI), リゾホスファチジルグルコシド (lysophosphatidylglucoside : LyPtdGlc), リゾプラズマロー

ゲン (lysoplasmalogen : P-LPE) が発見され、LPA や S1P とは異なる生理機能に関わることが示唆されている。本稿ではこれらのリゾリン脂質の機能について概説し、筆者らが発見した P-LPE を紹介する。

### 2. LPA

LPA は S1P とともに、最もよく研究されている脂質メディエーターである。LPA (1-または2-アシル-*sn*-グリセロ-3-リン酸) は1本の脂肪酸とリン酸がグリセロール骨格に結合し、結合様式の違いにより複数の構造を持つ。リゾリン脂質メディエーターの研究には質量分析装置 (LC-MS) を用いた測定が用いられることが多く、血漿中の LPA は約 100 nM の濃度で存在する<sup>1)</sup>。LPA 産生酵素の一つであるオートタキシン (autotaxin : ATX) は血液や体液中に存在し、そのリゾホスホリパーゼ D 活性によりさまざまなリゾリン脂質を LPA に変化させる。ATX は LPA が関与するヒト疾患病態との相関性が高く、LPA の代替バイオマーカーとして診断に使用されている<sup>2)</sup>。一方、もう一つの LPA 産生酵素である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>α (mPA-PLA<sub>1</sub>α) は細胞外膜に存在し、ホスファチジン酸の *sn*-1 位の脂肪酸を加水分解し、高度不飽和脂肪酸が *sn*-2 に結合した LPA を産生する<sup>3)</sup>。

LPA の受容体として6種類の G タンパク質共役型受容体 (LPA1~LPA6) が同定され、LPA の多彩な生理作用が明らかになっている。LPA1 は、1996 年に同定された初めての LPA 受容体であり<sup>4)</sup>、脳の特定の神経細胞に発現し、神経

徳島大学大学院社会産業理工学研究部 (生物資源産業学域)  
(〒770-8513 徳島市南常三島町2-1)

#### Possible new functions of lysophospholipid

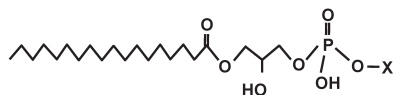
Kei Yamamoto (Division of Bioscience and Bioindustry, Graduate School of Technology, Industrial and Social Sciences, Tokushima University, 2-1 Minami-jyosanjiima, Tokushima 770-8513, Japan)

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。

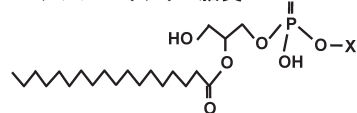
DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2020.920658

© 2020 公益社団法人日本生化学会

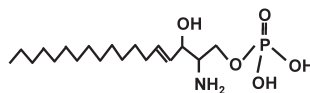
1 - アシル - リゾリン脂質



2 - アシル - リゾリン脂質



スフィンゴシン 1 - リン酸 (S1P)



リゾプラズマローゲン

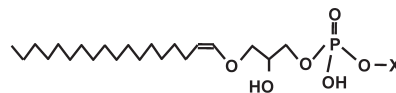


図1 生体内に存在するさまざまなリゾリン脂質

リゾリン脂質はグリセロール骨格とスフィンゴ骨格に大別される。リゾリン脂質は、それぞれに結合する極性基(X)の違いだけでなく、グリセロール骨格のsn-1位の結合様式によっても複数のサブクラスが存在する。これに加えてsn-1位とsn-2位に結合する脂肪酸の違いにより、リン脂質は膨大な数の分子種を構成する。

系の組織発達に寄与している<sup>5,6)</sup>。また、全身の間葉系幹細胞由来の細胞に広く局在し、特に軟骨細胞の分化および増殖に重要である<sup>7,8)</sup>。さらにLPA1はがんや炎症、神経性疼痛といったさまざまな疾患との関連性や、ATX-LPA-LPA1軸が肺線維症を亢進することが報告されている<sup>9)</sup>。LPA2は腸管上皮細胞に高く発現し、腸管上皮細胞の細胞死に対して抑制的に働くことが報告されている<sup>10,11)</sup>。またがん細胞に発現しているLPA2は細胞増殖、薬剤抵抗性、血管新生を正に制御し悪性度と相関がある<sup>12)</sup>。LPA3はグリセロール骨格のsn-2位の位置に不飽和脂肪酸を持つLPA分子種に非常に高い親和性を示す。LPA3は受精卵が接触する子宮内膜上皮細胞に局在し、受精卵の着床の時期に作用するLPA3シグナルは、受精卵を受け入れるための子宮内膜肥厚と血管新生の誘導に重要である<sup>13,14)</sup>。LPA4はグリセロール骨格のsn-1位の位置に脂肪酸を持つLPA分子種に高い親和性を持つ。LPA4は血管内皮細胞に発現し、正常な血管形成に重要であることが示唆されている<sup>15)</sup>。また、白色脂肪組織に発現しているLPA4は白色脂肪細胞のリモデリングに寄与する<sup>16)</sup>。LPA5は後根神経節に発現しており、LPA5遺伝子欠損マウスでは損傷による神経因性疼痛が保護されている<sup>17)</sup>。LPA6は2-アシルLPAを認識して毛髪の成長に寄与する。2-アシルLPAを産生するmPA-PLA<sub>1</sub>αをコードする遺伝子(LIPH)は常染色体劣勢遺伝子の貧毛症の原因遺伝子であり<sup>18)</sup>、さらにLPA6(P2Y5)をコードする遺伝子(P2RY5)の変異も同様の先天性乏毛症を引き起こす<sup>19,20)</sup>。これらの報告はともにヒト毛根の内毛根鞘においてmPA-PLA<sub>1</sub>α由来の2-アシルLPAがLPA6を介して毛根に作用することを示している。実際にmPA-PLA<sub>1</sub>αの遺伝子欠損マウスでは多くの乏毛症患者が合併する縮毛症に似た表現型を示し、毛包の2-アシルLPAが低下している<sup>21)</sup>。

### 3. スフィンゴシン1-リン酸 (S1P)

S1Pはスフィンゴシン骨格を持つリゾリン脂質様の生理活性脂質であり、主に免疫系や心血管系などにおいて多彩な生理作用を持つ<sup>22-24)</sup>。S1Pは細胞内に局在するスフィン

ゴシンがスフィンゴシンキナーゼによりリン酸化されて生成される。S1Pは疎水性の高い脂質分子であるが、構造的な特徴により単純拡散により細胞膜を通過することができず、S1P輸送体を介して細胞外に放出される。細胞外へと放出されたS1Pは、標的細胞に発現する五つのS1P受容体(S1P<sub>1</sub>~S1P<sub>5</sub>)を介して細胞遊走、細胞増殖、アポトーシスの抑制などの細胞機能を制御し、リンパ球の循環や血管透過性などを調節している。

### 4. リゾホスファチジルセリン (LysoPS)

LysoPSは、グリセロール骨格に1本の脂肪酸、極性頭部にリン酸基とセリンを有するリゾリン脂質である。生体内にはLysoPSを*de novo*で合成する経路は存在せず、LysoPSの前駆体は脂肪酸を2本有するホスファチジルセリン(PS)であると考えられている。血漿中のLysoPS濃度は約10nMと定常時にはきわめて低値であり、炎症刺激や免疫応答の活性化に伴って受容体や産生酵素の発現量が増加されるに伴い血中LysoPSの濃度も増加する<sup>25)</sup>。また、LysoPSは組織中にも検出され、急性冠症候群の病変部位で検出されるLysoPSとLysoPS産生酵素PS-PLA<sub>1</sub>の濃度に正の相関性がある<sup>26)</sup>。

LysoPSの生理活性はラットの腹腔マスト細胞の脱顆粒反応を促進する作用として見いだされた<sup>27)</sup>。マスト細胞はIgE依存的な脱顆粒応答を引き起こし、ヒスタミンの放出などを介してアレルギー疾患を引き起こす細胞である。IgEを感作させたマスト細胞に、抗原とLysoPSを添加すると、抗原単独と比較して顕著な脱顆粒反応の促進がみられる。通常PSは脂質二重膜の内層に分布し、その非対称性はフリッパーゼにより維持されているが、アポトーシスや血小板の活性化によりPSは脂質二重膜の外側に露出される。LysoPS産生酵素のPS-PLA<sub>1</sub>は細胞外に分泌され、好中球に作用することでマスト細胞の脱顆粒に関与することが示されている<sup>28)</sup>。しかし、PS-PLA<sub>1</sub>はLysoPSを分解する活性も有しているため、PS-PLA<sub>1</sub>がLysoPS産生酵素として機能するかについては問題が残っている。最近、別のLysoPS産生酵素としてα/βヒドロラーゼファミリーの一種

であるABHD16Aが同定された<sup>29)</sup>。ABHD16Aは脳および活性化マクロファージにおいて発現し、これに対応するようにABHD16A遺伝子欠損マウスの脳および活性化マクロファージの上清中のLysoPS量が減少していた。ABHD16AはLysoPS以外にもモノアシルグリセロール、プロスタグランジン結合型グリセロールを基質とし、脂肪酸やプロスタグランジンを産生することが示されており、LysoPS産生酵素としての生理的な役割を發揮しているかについては議論が残る。

LysoPS受容体はLPS1/GPR34, LPS2/P2Y10, LPS3/GPR174の3種類がLysoPSを認識するとして同定されている。LPS1/GPR34は全身臓器で発現しているものの特にマスト細胞での発現が高い<sup>30)</sup>。しかしながらLPS1/GPR34-KOマウスの解析からこの受容体はマスト細胞の活性化には影響がない。また、LPS3/GPR174は抑制性の制御性T細胞の機能に寄与している<sup>31)</sup>。ヒトのゲノムワイド関連解析からLPS3/GPR174の変異が自己免疫疾患の一つのバセドウ病の発症と正の相関が示されており<sup>32, 33)</sup>、LysoPS-LPS3/GPR174経路が免疫制御因子としての役割を担っているかもしれない。

## 5. リゾホスファチジルイノシトール (LPI) とリゾホスファチジルグルコシド (LyPtdGlc)

LPIはグリセロール骨格に1本のアシル基、極性頭部にリン酸基とイノシトールを有するリゾリン脂質である。動物組織に存在する主要なホスファチジルイノシトール(phosphatidylinositol: PI)は、1-ステアロイル-2-アラキドノイルPIである。特に脳に多く含まれており、PA-PLA<sub>1</sub>により生じた2-アラキドノイルLPIは、カンナビノイド受容体の第三の受容体GPR55のリガンドとなる<sup>34)</sup>。GPR55は多くの脳神経系のニューロンとグリアの両方に発現し、疼痛や神経回路の構築に寄与する<sup>35)</sup>。ラットを用いた実験ではLPIの坐骨神経領域へのマイクロインジェクションにより脱分極が誘導され、疼痛の閾値を低下させるが、GPR55のアンタゴニストの投与によりこの作用が消失する<sup>36)</sup>。また、LPI/GPR55が出生期の網膜の成長円錐の形態、神経節細胞の軸索の伸長を促進することで、軸索のガイダンスに関与する<sup>37)</sup>。一方、脊髄後索原基の放射状グリア細胞の形質膜には極性頭部にグルコースを有するホスファチジルグルコシドが構成成分として含まれており、おそらくホスホリパーゼA<sub>2</sub>の作用により産生されたLyPtdGlcが細胞外に放出され、成長円錐に存在するGPR55を介して神経回路の構築に寄与する<sup>38)</sup>。

## 6. リゾホスファチジルコリン (LPC)

リゾホスファチジルコリン (lysophosphatidylcholine: LPC)は、グリセロール骨格に1本のアシル基、極性頭部にリン酸基とコリンを有するリゾリン脂質である。血漿中

のLPC量は数百 $\mu$ Mの濃度であり、リゾリン脂質量の中では一番多く存在するが、現時点では特異的な受容体は報告されていない。LPCはLPAの基質として血漿中のATXにより代謝され生理作用を發揮していると考えられる。一方、LPCの中でもドコサヘキサエン酸(docosahexaenoic acid: DHA)結合型LPCは輸送体MFSD2Aによる細胞膜を介した輸送が報告されている<sup>39)</sup>。DHAは脳内のリン脂質に豊富に含まれる $\omega$ 3系の不飽和脂肪酸であり、脳の形成や機能に必須の脂肪酸である。DHAは生体内で生合成されないため、血漿中のDHAは血液-脳関門を通過し脳内に取り込まれる必要がある。この輸送体MFSD2Aの活性が部分的に抑制されるS399Lの変異を持つ患者は小頭症、痙攣性四肢不全麻痺、知的障害、失語症を発症し<sup>40)</sup>、MFSD2Aの活性が完全に抑制されるT159MあるいはS166Lの変異を持つ患者は小頭症、発育遅延、知的障害などの重篤な疾患を引き起こす<sup>41)</sup>。DHAの血液-脳関門通過機構は長らく不明のままであったが、DHA結合型LPCという輸送体の形でDHAの取り込みを制御していることが明らかになりつつある。

## 7. リゾプラズマローゲン (P-LPE)

P-LPEは、グリセロール骨格に1本のビニルエーテル結合を伴う脂肪酸、極性頭部にリン酸基とエタノールアミンを有するリゾリン脂質である。筆者らは分泌性ホスホリパーゼA<sub>2</sub>(sPLA<sub>2</sub>)の研究を通してP-LPEが表皮角化細胞の活性化を制御し、表皮バリア機能の維持に寄与することを発見した<sup>42)</sup>。この節では、P-LPEの発見に至った経緯について紹介する。

### 1) ホスホリパーゼA<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>)

リゾリン脂質産生酵素のPLA<sub>2</sub>は、リン脂質のsn-2位のエステル結合を加水分解しリゾリン脂質と脂肪酸を産生する酵素群である。PLA<sub>2</sub>は特徴的な基質選択性を示し、生体内局所環境に応じて多様な脂質代謝産物を動員する。PLA<sub>2</sub>の基質となるリン脂質は、ホスファチジルコリン(phosphatidylcholine: PC)やホスファチジルエタノールアミン(phosphatidylethanolamine: PE)などの極性基の違いだけではなく、グリセロール骨格のsn-1位の炭化水素鎖がエステル結合したものの他にO-アルキル結合(エーテル型)あるいはO-アルケニル結合(ビニルエーテル型)したサブクラスも存在する。これに加えてsn-1位とsn-2位に結合している脂肪酸の違いにより膨大な数の分子種を構成する。PLA<sub>2</sub>の多くは基質としてこれらのリン脂質を選択的に認識する。PLA<sub>2</sub>分子群は構造上および局在の違いから、sPLA<sub>2</sub>の他に細胞質PLA<sub>2</sub>、Ca<sup>2+</sup>非依存性PLA<sub>2</sub>、血小板活性化因子アセチルヒドラーゼおよびその他のファミリーに分類される。さらに、広義のPLA<sub>2</sub>ファミリーの中には、リン脂質のsn-2位のエステル結合を加水分解する活性だけでなく、sn-1位を切るPLA<sub>1</sub>活性や中性脂質を分解



するリパーゼ活性、さらにはPLA<sub>2</sub>の逆反応であるトランスアシラーゼまたはアシルトランスフェラーゼ活性を有する酵素もある。そのため、生体内におけるPLA<sub>2</sub>の機能を把握するためには、各サブタイプの酵素学的・構造学的特徴を理解した上で、その発現細胞や標的基質の存在状態を考慮する必要がある。

## 2) sPLA<sub>2</sub>の基質選択性

一般的に、酵素の基質選択性を知るためには反応初速度をみる必要があり、このためには適切な酵素濃度、基質の濃度と組成、反応時間を設定する必要がある。従来のsPLA<sub>2</sub>酵素活性測定系では、生体内に存在しない単一の標識リン脂質や鎖長の短い脂肪酸を持つリン脂質が基質として用いられており、さまざまな脂肪酸や極性基の組み合わせからなるリン脂質がsPLA<sub>2</sub>の真の基質となりうることを考慮すると、問題がある。さらにsPLA<sub>2</sub>はサブタイプごとに発現部位が異なること、その発現局所におけるリン脂質の組成や形態（生体膜、ベシクル等）によって酵素反応が異なることが想定される。そこで、筆者らは、sPLA<sub>2</sub>サブタイプの基質選択性を*in vitro*の系で評価するにあたり、当該sPLA<sub>2</sub>が本来局在している組織あるいは細胞から抽出した全リン脂質を再構成したリポソーム、あるいは培養細胞上清を基質として用いることにした。これらの基質に異なる濃度のsPLA<sub>2</sub>を添加し、基質であるリン脂質分子種の減少ならびに代謝産物である脂肪酸とリゾリン脂質の増加についてリポドミクスにより定量を行った<sup>43)</sup>。その結果、高濃度の酵素ではすべてのリン脂質が一様に加水分解されてしまうが、酵素濃度を下げると明らかな基質選択性がみられる。試験管内での評価系はあくまでも人為的条件なので、後に述べるマウスを使った解析結果と照合して総合評価する必要があるが、sPLA<sub>2</sub>を理解する上で*in vitro*の系は重要な情報を提供してくれる。

## 3) sPLA<sub>2</sub>反応により得られる代謝産物

sPLA<sub>2</sub>過剰発現マウスを使ったリポドミクス解析は、*in vivo*におけるsPLA<sub>2</sub>の基質特異性をスクリーニングする上で有益である。各sPLA<sub>2</sub>過剰発現マウスの表現型はすべて同一ではない<sup>42, 44-49)</sup>。このことは個々のsPLA<sub>2</sub>が酵素固有の基質特異性に伴う表現型を持つことを示している。一般にsPLA<sub>2</sub>過剰発現マウスの組織を用いて得られた脂質プロファイルの変化は容易に捉えられることができ、過剰発現マウスで増加する脂肪酸やリゾリン脂質はsPLA<sub>2</sub>の酵素代謝産物の可能性があるが、過剰発現マウスでは本来内因性の酵素が発現していない細胞や組織においても強制的に発現させていることから、リポドミクスで得られた結果は注意を払って解釈する必要がある。一方、sPLA<sub>2</sub>欠損マウスの対象組織のリポドミクスを行った結果、野生型マウスと比較して遺伝子欠損による表現型が認められれば、当該sPLA<sub>2</sub>の基質と生成産物が決まる。この戦略は単純明快であるが、いくつかの問題を慎重に考慮する必要

性がある。i) 対照マウスと欠損マウスにおける脂質プロファイルが、直接的な影響によるものなのか、あるいは間接的なものであるか区別する必要がある。すなわち、観察される脂質の変化が、当該sPLA<sub>2</sub>の本質的な基質と生成物を反映しているものか、あるいは単に他のPLA<sub>2</sub>やリパーゼの補填的影響を反映しているか考慮する。ii) パルミチン酸やステアリン酸は組織全体における絶対量が高い。また、一般的に不安定な酸化脂肪酸代謝物は即座に別の代謝産物に分解されるとともにリゾリン脂質はリン脂質に再利用される。このようにバックグラウンドが高く代謝回転の速い脂質は、局所における時空間的な脂質代謝の本質的解明に影響を与える。iii) 仮に脂質プロファイルの表現型が得られたとしても、当該組織において対象となるsPLA<sub>2</sub>の発現が認められず、酵素反応の本質を反映しない場合がある。そのような場合、遠隔地にある臓器の影響が考えられ、対象となるsPLA<sub>2</sub>が内在的に発現する遠隔臓器を使った分析が必要となる。iv) ターゲットとなるリン脂質がsPLA<sub>2</sub>分泌細胞そのものである可能性があり、基質となるリン脂質およびsPLA<sub>2</sub>の発現量および分泌細胞自体の状態を注意深く検討する必要がある。v) sPLA<sub>2</sub>分泌細胞あるいは近隣の細胞から分泌されたマイクロベシクルの生体膜を基質とする可能性があり、sPLA<sub>2</sub>の反応を評価するために適切なsPLA<sub>2</sub>分泌細胞とリン脂質供与細胞を使った共培養システムが必要である。

筆者らのグループではsPLA<sub>2</sub>分子群の網羅的遺伝子改変マウスを作出し、リポドミクス技術を組み合わせて網羅的に解析することで、sPLA<sub>2</sub>は局所的かつ時期特異的な発現をすること、その微少環境中の固有のリン脂質を動員し、さまざまな生命応答に関わることを明らかにしてきた<sup>42-54)</sup>。

## 4) 難治性皮膚疾患を調節する新しいリゾリン脂質の発見

皮膚の恒常性を考える上で脂質は非常に重要な生体成分である。外界に接する皮膚表面の表皮角化細胞は、セラミドの層を作り、体内からの水分の蒸散または病原体などの侵入から体を守る皮膚バリア機能を持つ。表皮角化細胞は分化と増殖を繰り返して皮膚バリアを形成するが、このサイクルが壊れると難治性疾患に代表される乾癬や接触性皮膚炎などの表皮肥厚性疾患につながる。sPLA<sub>2</sub>-X<sup>45)</sup>やsPLA<sub>2</sub>-IIA<sup>55)</sup>の過剰発現マウスは、炎症とは無関係に表皮の肥厚、皮脂腺膨張、脱毛などの皮膚異常を示す。しかし、これらのアイソザイムは表皮に内在性の発現がほとんど認められず、sPLA<sub>2</sub>-X過剰発現マウスで観察された表皮の肥厚を伴う表現型の意義に関しては不明であった。そこでマウス皮膚のマイクロアレイ解析を行うと、表皮肥厚に関連する遺伝子群の増加に加え、当時機能未知のsPLA<sub>2</sub>であったsPLA<sub>2</sub>-IIFの発現が野生型マウスの皮膚において他の脂質代謝関連遺伝子と比較して高いことに気がついた。sPLA<sub>2</sub>-IIFは表皮の顆粒層から角質層に局在する主要なsPLA<sub>2</sub>である。sPLA<sub>2</sub>-IIF過剰発現マウスは脱毛や肥厚を伴う強い





PD1はケラチノサイト培養上清から検出されないことから、おそらくPD1は他の免疫細胞から産生されケラチノサイトに作用することが想定される。さらに、P-LPEの生理機能を明らかにするために、sPLA<sub>2</sub>-IIF欠損マウスにP-LPEを添加して乾癬を惹起すると遺伝子欠損による抑制の表現型が回復し、表皮の肥厚およびケラチノサイトの活性化が亢進する。またsPLA<sub>2</sub>-IIF欠損ケラチノサイトにP-LPEを添加するとケラチノサイトの活性化が亢進され、遺伝子欠損による表現型の回復が認められる。

以上の結果から、ケラチノサイトから分泌されるP-PEはsPLA<sub>2</sub>-IIFの作用によってP-LPEに変換され、このP-LPEがケラチノサイトの活性化を引き起こして表皮肥厚性疾患を制御するものと結論した(図2)。sPLA<sub>2</sub>-IIFはケラチノサイトから分泌されるリン脂質に作用し、DHAを持つアルケニル型リン脂質(P-PE)をリゾリン脂質(アルケニル型リゾリン脂質, P-LPE)に代謝する。P-LPEは表皮肥厚性疾患の新規バイオマーカーのみならず、新規生理活性脂質としても位置づけられる。

P-LPEの前駆体であるP-PEはプラズマローゲンとも呼ばれ、グリセロール骨格のsn-1がエステル結合でなくエーテル結合により脂肪酸と結合しているリン脂質である。プラズマローゲンは生体内に約2割存在し、脳神経系、心筋、リンパ球、マクロファージでの含量が多く、プラズマローゲンの生合成不全症は致死性の神経疾患を呈することが知られている<sup>58)</sup>。また、マクロファージ細胞膜上のプラズマローゲンレベルが細胞膜の再構成とリモデリング活性化の引き金となり、貪食作用を促している<sup>59)</sup>。筆者らの研究はプラズマローゲンの代謝産物が生理活性を持つことを示した初めての報告であり、P-LPEおよびsPLA<sub>2</sub>-IIFが皮膚疾患治療薬としての標的となることが期待される。しかしながら、P-LPEが作用機序の解明の手がかりとなる特異的受容体の同定には至っておらず、この受容体の同定が待たれる。

## 8. おわりに

今回紹介したリゾプラズマローゲンは、筆者らがsPLA<sub>2</sub>-IIFの生理機能を明らかにする過程で、遺伝子改変マウスとリポドミクス技術を用いて発見されたものである。このように最近のリポドミクス解析技術の急速な進歩が、これまで想定されていなかった未知の脂質代謝経路を明らかにし、さまざまな脂質分子が生体内の異なる局面で動員され、多彩な生命現象に関わることが明らかにされてきている。今後はリゾリン脂質代謝のみならず他の生理活性物質の発見にもつながることが想定され、新たな疾患バイオマーカーや創薬の創成につながることが期待される。

## 文 献

- 1) Okudaira, M., Inoue, A., Shuto, A., Nakanaga, K., Kano, K., Makide, K., Saigusa, D., Tomioka, Y., & Aoki, J. (2014) Separation and quantification of 2-acyl-1-lysophospholipids and 1-acyl-2-lysophospholipids in biological samples by LC-MS/MS. *J. Lipid Res.*, **55**, 2178–2192.

- 2) Hosogaya, S., Yatomi, Y., Nakamura, K., Ohkawa, R., Okubo, S., Yokota, H., Ohta, M., Yamazaki, H., Koike, T., & Ozaki, Y. (2008) Measurement of plasma lysophosphatidic acid concentration in healthy subjects: strong correlation with lysophospholipase D activity. *Ann. Clin. Biochem.*, **45**, 364–368.
- 3) Sonoda, H., Aoki, J., Hiramatsu, T., Ishida, M., Bandoh, K., Nagai, Y., Taguchi, R., Inoue, K., & Arai, H. (2002) A novel phosphatidic acid-selective phospholipase A<sub>1</sub> that produces lysophosphatidic acid. *J. Biol. Chem.*, **277**, 34254–34263.
- 4) Hecht, J.H., Weiner, J.A., Post, S.R., & Chun, J. (1996) Ventricular zone gene-1 (vzg-1) encodes a lysophosphatidic acid receptor expressed in neurogenic regions of the developing cerebral cortex. *J. Cell Biol.*, **135**, 1071–1083.
- 5) 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.
- 6) Santin, 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 maLPA1-null mice: increased anxiety-like behavior and spatial memory deficits. *Genes Brain Behav.*, **8**, 772–784.
- 7) 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**, 395–403.
- 8) 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.
- 9) 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. (2008) The lysophosphatidic acid receptor LPA1 links pulmonary fibrosis to lung injury by mediating fibroblast recruitment and vascular leak. *Nat. Med.*, **14**, 45–54.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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 $\alpha$  expression and breast cancer cell growth. *Oncol. Rep.*, **36**, 3479–3487.
- 13) Ye, X., Hama, K., Contos, J.J., 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.
- 14) 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-LPA(3) signaling at the embryo-epithelial boundary controls decidualization pathways.

- EMBO J.*, **36**, 2146–2160.
- 15) Sumida, H., Noguchi, K., Kihara, Y., Abe, M., Yanagida, K., Hamano, F., Sato, S., Tamaki, K., Morishita, Y., Kano, M.R., et al. (2010) LPA4 regulates blood and lymphatic vessel formation during mouse embryogenesis. *Blood*, **116**, 5060–5070.
  - 16) Yanagida, K., Igarashi, H., Yasuda, D., Kobayashi, D., Ohto-Nakanishi, T., Akahoshi, N., Sekiba, A., Toyoda, T., Ishijima, T., Nakai, Y., et al. (2018) The *Ga12/13*-coupled receptor LPA4 limits proper adipose tissue expansion and remodeling in diet-induced obesity. *JCI Insight*, **3**, e97293.
  - 17) Lin, M.E., Rivera, R.R., & Chun, J. (2012) Targeted deletion of LPA5 identifies novel roles for lysophosphatidic acid signaling in development of neuropathic pain. *J. Biol. Chem.*, **287**, 17608–17617.
  - 18) Kazantseva, A., Goltsov, A., Zinchenko, R., Grigorenko, A.P., Abrukova, A.V., Moliaka, Y.K., Kirillov, A.G., Guo, Z., Lyle, S., Ginter, E.K., et al. (2006) Human hair growth deficiency is linked to a genetic defect in the phospholipase gene LIPH. *Science*, **314**, 982–985.
  - 19) Pasternack, S.M., von Kugelgen, I., Al Aboud, K., Lee, Y.A., Ruschendorf, F., Voss, K., Hillmer, A.M., Molderings, G.J., Franz, T., Ramirez, A., et al. (2008) G protein-coupled receptor P2Y5 and its ligand LPA are involved in maintenance of human hair growth. *Nat. Genet.*, **40**, 329–334.
  - 20) Shimomura, Y., Wajid, M., Ishii, Y., Shapiro, L., Petukhova, L., Gordon, D., & Christiano, A.M. (2008) Disruption of P2RY5, an orphan G protein-coupled receptor, underlies autosomal recessive woolly hair. *Nat. Genet.*, **40**, 335–339.
  - 21) Inoue, A., Arima, N., Ishiguro, J., Prestwich, G.D., Arai, H., & Aoki, J. (2011) LPA-producing enzyme PA-PLA(1) $\alpha$  regulates hair follicle development by modulating EGFR signalling. *EMBO J.*, **30**, 4248–4260.
  - 22) Spiegel, S. & Milstien, S. (2011) The outs and the ins of sphingosine-1-phosphate in immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, **11**, 403–415.
  - 23) Ogretmen, B. (2018) Sphingolipid metabolism in cancer signaling and therapy. *Nat. Rev. Cancer*, **18**, 33–50.
  - 24) Obinata, H. & Hla, T. (2019) Sphingosine 1-phosphate and inflammation. *Int. Immunol.*, **31**, 617–625.
  - 25) Emoto, S., Kurano, M., Kano, K., Matsusaki, K., Yamashita, H., Nishikawa, M., Igarashi, K., Ikeda, H., Aoki, J., Kitayama, J., et al. (2017) Analysis of glycerol-lysophospholipids in gastric cancerous ascites. *J. Lipid Res.*, **58**, 763–771.
  - 26) Kurano, M., Dohi, T., Nojiri, T., Kobayashi, T., Hirowatari, Y., Inoue, A., Kano, K., Matsumoto, H., Igarashi, K., Nishikawa, M., et al. (2015) Blood levels of serotonin are specifically correlated with plasma lysophosphatidylserine among the glycerol-lysophospholipids. *BBA Clin.*, **4**, 92–98.
  - 27) Martin, T.W. & Lagunoff, D. (1979) Interactions of lysophospholipids and mast cells. *Nature*, **279**, 250–252.
  - 28) Hosono, H., Aoki, J., Nagai, Y., Bandoh, K., Ishida, M., Taguchi, R., Arai, H., & Inoue, K. (2001) Phosphatidylserine-specific phospholipase A1 stimulates histamine release from rat peritoneal mast cells through production of 2-acyl-1-lysophosphatidylserine. *J. Biol. Chem.*, **276**, 29664–29670.
  - 29) Kamat, S.S., Camara, K., Parsons, W.H., Chen, D.H., Dix, M.M., Bird, T.D., Howell, A.R., & Cravatt, B.F. (2015) Immunomodulatory lysophosphatidylserines are regulated by ABHD16A and ABHD12 interplay. *Nat. Chem. Biol.*, **11**, 164–171.
  - 30) Liebscher, I., Müller, U., Teupser, D., Engemaier, E., Engel, K.M., Ritscher, L., Thor, D., Sangkuhl, K., Ricken, A., Wurm, A., et al. (2011) Altered immune response in mice deficient for the G protein-coupled receptor GPR34. *J. Biol. Chem.*, **286**, 2101–2110.
  - 31) Barnes, M.J., Li, C.M., Xu, Y., An, J., Huang, Y., & Cyster, J.G. (2015) The lysophosphatidylserine receptor GPR174 constrains regulatory T cell development and function. *J. Exp. Med.*, **212**, 1011–1020.
  - 32) Zhao, S.X., Xue, L.Q., Liu, W., Gu, Z.H., Pan, C.M., Yang, S.Y., Zhan, M., Wang, H.N., Liang, J., Gao, G.Q., et al., China Consortium for the Genetics of Autoimmune Thyroid Disease. (2013) Robust evidence for five new Graves' disease risk loci from a staged genome-wide association analysis. *Hum. Mol. Genet.*, **22**, 3347–3362.
  - 33) Chu, X., Shen, M., Xie, F., Miao, X.J., Shou, W.H., Liu, L., Yang, P.P., Bai, Y.N., Zhang, K.Y., Yang, L., et al. (2013) An X chromosome-wide association analysis identifies variants in GPR174 as a risk factor for Graves' disease. *J. Med. Genet.*, **50**, 479–485.
  - 34) Oka, S., Toshida, T., Maruyama, K., Nakajima, K., Yamashita, A., & Sugiura, T. (2009) 2-Arachidonoyl-sn-glycero-3-phosphoinositol: a possible natural ligand for GPR55. *J. Biochem.*, **145**, 13–20.
  - 35) Henstridge, C.M., Balenga, N.A., Kargl, J., Andradas, C., Brown, A.J., Irving, A., Sanchez, C., & Waldhoer, M. (2011) Minireview: recent developments in the physiology and pathology of the lysophosphatidylinositol-sensitive receptor GPR55. *Mol. Endocrinol.*, **25**, 1835–1848.
  - 36) Deliu, E., Sperow, M., Console-Bram, L., Carter, R.L., Tilley, D.G., Kalamarides, D.J., Kirby, L.G., Brailoiu, G.C., Brailoiu, E., Benamar, K., et al. (2015) The Lysophosphatidylinositol Receptor GPR55 Modulates Pain Perception in the Periaqueductal Gray. *Mol. Pharmacol.*, **88**, 265–272.
  - 37) Cherif, H., Argaw, A., Cécyre, B., Bouchard, A., Gagnon, J., Javadi, P., Desgent, S., Mackie, K., & Bouchard, J.F. (2015) Role of GPR55 during Axon Growth and Target Innervation. *eNeuro*, **2**, ENEURO.0011-15.2015.
  - 38) Guy, A.T., Nagatsuka, Y., Ooashi, N., Inoue, M., Nakata, A., Greimel, P., Inoue, A., Nabetani, T., Murayama, A., Ohta, K., et al. (2015) Glycerophospholipid regulation of modality-specific sensory axon guidance in the spinal cord. *Science*, **349**, 974–977.
  - 39) Nguyen, L.N., Ma, D., Shui, G., Wong, P., Cazenave-Gassiot, A., Zhang, X., Wenk, M.R., Goh, E.L., & Silver, D.L. (2014) Mfsd2a is a transporter for the essential omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid. *Nature*, **509**, 503–506.
  - 40) Alakbarzade, V., Hameed, A., Quek, D.Q., Chioza, B.A., Baple, E.L., Cazenave-Gassiot, A., Nguyen, L.N., Wenk, M.R., Ahmad, A.Q., Sreekantan-Nair, A., et al. (2015) A partially inactivating mutation in the sodium-dependent lysophosphatidylcholine transporter MFSD2A causes a non-lethal microcephaly syndrome. *Nat. Genet.*, **47**, 814–817.
  - 41) Guemez-Gamboa, A., Nguyen, L.N., Yang, H., Zaki, M.S., Kara, M., Ben-Omran, T., Akizu, N., Rosti, R.O., Rosti, B., Scott, E., et al. (2015) Inactivating mutations in MFSD2A, required for omega-3 fatty acid transport in brain, cause a lethal microcephaly syndrome. *Nat. Genet.*, **47**, 809–813.
  - 42) Yamamoto, K., Miki, Y., Sato, M., Taketomi, Y., Nishito, Y., Taya, C., Muramatsu, K., Ikeda, K., Nakanishi, H., Taguchi, R., et al. (2015) The role of group IIF-secreted phospholipase A<sub>2</sub> in epidermal homeostasis and hyperplasia. *J. Exp. Med.*, **212**, 1901–1919.
  - 43) Yamamoto, K., Miki, Y., Sato, H., Murase, R., Taketomi, Y., & Murakami, M. (2017) Secreted Phospholipase A<sub>2</sub> Specificity on Natural Membrane Phospholipids. *Methods Enzymol.*, **583**,

- 101–117.
- 44) Ohtsuki, M., Taketomi, Y., Arata, S., Masuda, S., Ishikawa, Y., Ishii, T., Takanezawa, Y., Aoki, J., Arai, H., Yamamoto, K., et al. (2006) Transgenic expression of group V, but not group X, secreted phospholipase A<sub>2</sub> in mice leads to neonatal lethality because of lung dysfunction. *J. Biol. Chem.*, **281**, 36420–36433.
  - 45) Yamamoto, K., Taketomi, Y., Isogai, Y., Miki, Y., Sato, H., Masuda, S., Nishito, Y., Morioka, K., Ishimoto, Y., Suzuki, N., et al. (2011) Hair follicular expression and function of group X secreted phospholipase A<sub>2</sub> in mouse skin. *J. Biol. Chem.*, **286**, 11616–11631.
  - 46) Taketomi, Y., Ueno, N., Kojima, T., Sato, H., Murase, R., Yamamoto, K., Tanaka, S., Sakanaka, M., Nakamura, M., Nishito, Y., et al. (2013) Mast cell maturation is driven via a group III phospholipase A<sub>2</sub>-prostaglandin D<sub>2</sub>-DP1 receptor paracrine axis. *Nat. Immunol.*, **14**, 554–563.
  - 47) Sato, H., Taketomi, Y., Ushida, A., Isogai, Y., Kojima, T., Hirabayashi, T., Miki, Y., Yamamoto, K., Nishito, Y., Kobayashi, T., et al. (2014) The adipocyte-inducible secreted phospholipases PLA2G5 and PLA2G2E play distinct roles in obesity. *Cell Metab.*, **20**, 119–132.
  - 48) Murase, R., Sato, H., Yamamoto, K., Ushida, A., Nishito, Y., Ikeda, K., Kobayashi, T., Yamamoto, T., Taketomi, Y., & Murakami, M. (2016) Group X Secreted Phospholipase A<sub>2</sub> Releases omega3 Polyunsaturated Fatty Acids, Suppresses Colitis, and Promotes Sperm Fertility. *J. Biol. Chem.*, **291**, 6895–6911.
  - 49) Miki, Y., Kidoguchi, Y., Sato, M., Taketomi, Y., Taya, C., Muramatsu, K., Gelb, M.H., Yamamoto, K., & Murakami, M. (2016) Dual Roles of Group IID Phospholipase A<sub>2</sub> in Inflammation and Cancer. *J. Biol. Chem.*, **291**, 15588–15601.
  - 50) Yamamoto, K., Miki, Y., Sato, H., Nishito, Y., Gelb, M.H., Taketomi, Y., & Murakami, M. (2016) Expression and Function of Group IIE Phospholipase A<sub>2</sub> in Mouse Skin. *J. Biol. Chem.*, **291**, 15602–15613.
  - 51) Murakami, M., Sato, H., Miki, Y., Yamamoto, K., & Taketomi, Y. (2015) A new era of secreted phospholipase A(2). *J. Lipid Res.*, **56**, 1248–1261.
  - 52) Murakami, M., Yamamoto, K., Miki, Y., Murase, R., Sato, H., & Taketomi, Y. (2016) The Roles of the Secreted Phospholipase A<sub>2</sub> Gene Family in Immunology. *Adv. Immunol.*, **132**, 91–134.
  - 53) Murakami, M., Miki, Y., Sato, H., Murase, R., Taketomi, Y., & Yamamoto, K. (2019) Group IID, IIE, IIF and III secreted phospholipase A<sub>2</sub>s. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, **1864**, 803–818.
  - 54) Sato, H., Taketomi, Y., Miki, Y., Murase, R., Yamamoto, K., & Murakami, M. (2020) Secreted Phospholipase PLA2G2D Contributes to Metabolic Health by Mobilizing  $\omega$ 3 Polyunsaturated Fatty Acids in WAT. *Cell Rep.*, **31**, 107579.
  - 55) Grass, D.S., Felkner, R.H., Chiang, M.Y., Wallace, R.E., Nevalainen, T.J., Bennett, C.F., & Swanson, M.E. (1996) Expression of human group II PLA<sub>2</sub> in transgenic mice results in epidermal hyperplasia in the absence of inflammatory infiltrate. *J. Clin. Invest.*, **97**, 2233–2241.
  - 56) Tortola, L., Rosenwald, E., Abel, B., Blumberg, H., Schafer, M., Coyle, A.J., Renauld, J.C., Werner, S., Kisielow, J., & Kopf, M. (2012) Psoriasisiform dermatitis is driven by IL-36-mediated DC-keratinocyte crosstalk. *J. Clin. Invest.*, **122**, 3965–3976.
  - 57) Miki, Y., Yamamoto, K., Taketomi, Y., Sato, H., Shimo, K., Kobayashi, T., Ishikawa, Y., Ishii, T., Nakanishi, H., Ikeda, K., et al. (2013) Lymphoid tissue phospholipase A<sub>2</sub> group IID resolves contact hypersensitivity by driving antiinflammatory lipid mediators. *J. Exp. Med.*, **210**, 1217–1234.
  - 58) Braverman, N.E. & Moser, A.B. (2012) Functions of plasmalogen lipids in health and disease. *Biochim. Biophys. Acta*, **1822**, 1442–1452.
  - 59) Rubio, J.M., Astudillo, A.M., Casas, J., Balboa, M.A., & Balsinde, J. (2018) Regulation of Phagocytosis in Macrophages by Membrane Ethanolamine Plasmalogens. *Front. Immunol.*, **9**, 1723.

## 著者寸描

### ●山本 圭 (やまもと けい)



徳島大学大学院社会産業理工学研究部 (生物資源産業学域) 准教授。博士 (工学)。

■略歴 1993年徳島大学生物工学科卒業。98年同大学院工学研究科博士課程修了。98年徳島大学医学部助手。2001年米国ミシガン大学医学部博士研究員。02年産業技術総合研究所特別研究員。05年東京都医学総合研究所脂質代謝プロジェクト主席研究員。15年より現職、研究室を主宰。

■研究テーマと抱負 自身が発見したりゾプラズマローゲンの生理機能の解明に取り組んでいる。研究が進むにつれ、このリゾリン脂質は手強いと実感し、コツコツと解決していきたい。

■ウェブサイト <http://www.bb.tokushima-u.ac.jp/>

■趣味 日々の晩酌と旅行、愛犬との散歩。