

教授 岡島 史和 (okajima@gunma-u.ac.jp)
 助教 佐藤 幸市
 助教 茂木 千尋

現在進行中のプロジェクト

1. 脂質性メディエーターの役割と作用機構の解析

スフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) やリゾホスファチジン酸 (LPA)などの脂質性メディエーターは細胞膜受容体を介して細胞増殖、遊走、アポトーシスなどさまざまな細胞機能に関わっている。現在、これらの受容体として S1P1~5、LPA1~6 が知られている。

(1) 高密度リポ蛋白質(HDL)の多機能性と S1P

LDL はコレステロールを末梢組織に運搬し、一方、HDL は末梢組織から余分のコレステロールを引き抜く。このように LDL は悪玉、HDL は善玉と言われる所以である。最近、リポ蛋白質はコレステロール代謝と関連しない様々な作用(多機能性)を発揮することが明らかにされてきた。我々は S1P が血液中では HDL などのリポ蛋白質中に濃縮していることを見出した。そこで、リポ蛋白質中の S1P や蛋白成分のアポ A-I などが多機能性において中心的な役割を發揮しているという観点から、血管細胞(内皮細胞、血管平滑筋細胞など)を用いて解析している。

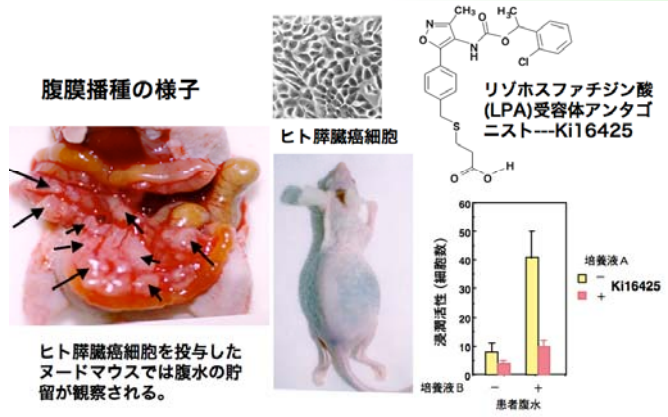
(2) 受容体を標的とした薬剤とその応用

我々はキリンビールの開発した LPA 受容体拮抗薬 Ki16425 の作用機序を明らかにした。この薬剤は基礎研究、また、各種病態たとえば、癌(膵臓癌、グリオーマ)、慢性リウマチにおける病態生理学的役割と治療薬への応用研究に有効である(図1)。

(3) 脂質性メディエーターの産生制御

S1P、LPA はほとんど全ての細胞に存在しており、オートクリン、パラクリン的に作用している。本プロジェクトではリポ蛋白の産生と連動した S1P の産生機構を解析している。

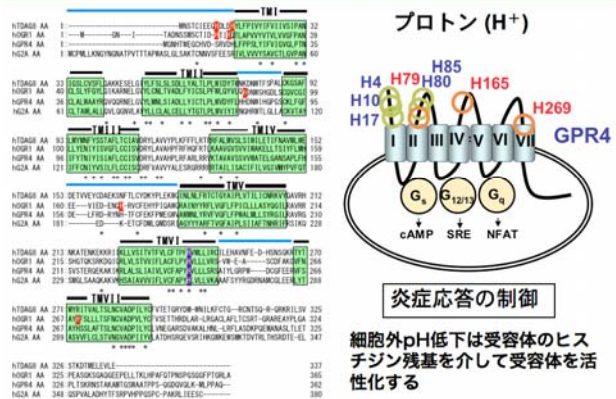
膵臓癌細胞株のヌードマウスへの投与による腹水貯留・癌性腹膜炎とそれに対する治療戦略



2. 細胞外 pH を感知する新しい G 蛋白共役受容体システムの解析

最近、脂質性メディエーター受容体として同定されていた G 蛋白共役受容体が細胞外の pH を感知することを見いだした。この受容体の生理機能と病態との関連を siRNA によるノックダウン細胞、ノックアウトマウスを用いて解析している(図2)。

プロトン感知におけるヒスチジン残基の関与



最近の研究成果

Mogi C et al, *J Immunol* 182: 3243-3251 (2009)
 Malchinkhuu E et al, *Mol Biol Cell* 20:5156-5165 (2009)
 Kimura T et al, *J Biol Chem* 285:4387-4397 (2010)
 Matsuzaki S et al, *J Immunol* 185:4863-4872 (2010)
 Sato K et al, *J Neurochem* 117:164-174 (2011)