

平成18年度 学術創成研究費 研究終了報告書（事後評価用）

平成18年3月31日

ふりがな	いずみ たかし		②所属研究機関・ 部局・職		群馬大学・大学院医学系研究科・教授			
①研究代表者 氏名	和泉 孝志							
③研究課題名 (英訳名)	新規生理活性脂質の生体機能 (Biological Functions of Novel Lipid Mediators)							
④研究経費 (千円未満切捨)	年度	研究経費(千円)		使用内訳(千円)				
		交付額	支出額	設備備品費	消耗品費	旅費	謝金等	その他
	平成13年度	70,000	70,005	31,717	37,980	308	0	0
	平成14年度	70,000	70,000	34,225	35,687	87	0	0
	平成15年度	70,000	70,002	25,688	44,081	102	0	131
	平成16年度	61,000	61,000	17,388	38,607	1,595	3,073	336
	平成17年度	60,500	60,500	9,985	48,281	1,434	0	798
	総計	331,500	331,507					
⑤研究組織(研究代表者及び研究分担者)								
氏名	所属研究機関・部局・職	現在の専門	役割分担(研究実施計画に対する分担事項)					
和泉 孝志	群馬大学・大学院医学系研究科・教授	生化学、分子生物学	研究の総括、新規受容体のスクリーニングと機能解析、アラキドン酸代謝物の新規機能					
杉本 博之	獨協医科大学・医学部・教授	生化学、分子生物学	リン脂質生合成の調節、生理活性脂質の産生制御					
立井 一明	群馬大学・大学院医学系研究科・講師	分子生物学、発生学	ゲノム情報の解析、新規受容体の機能解析					
新井 洋由	東京大学・大学院薬学系研究科・教授	生化学、分子生物学	PAF様リン脂質の新規機能、遺伝子改変マウスの解析					
青木 淳賢	東京大学・大学院薬学系研究科・助教授	生化学、分子生物学	リゾリン脂質の産生機構、受容体、生理機能の解析					
計	5名							

⑥当初の研究目的

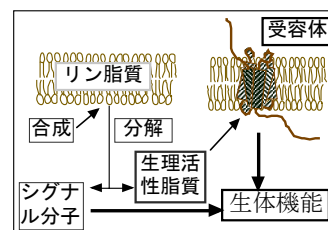
細胞が刺激を受けると、膜のリン脂質が分解されて種々の生理活性脂質が作られる。その作用の大部分は細胞膜受容体（GPCR）を介するもので、神経、呼吸、循環、生殖など多くの生命活動や、アレルギー・炎症反応、動脈硬化、腫瘍の増殖・転移などの病態形成に深く関わっている。生理活性脂質は取り扱いの困難性、不安定性などから研究が遅れていたが、近年日本人研究者を中心として、生成酵素、分解酵素、受容体、新規リガンドの研究が急速な発展をみせている。しかし、産生経路、受容体、そして生体機能についてはまだ明らかにされていない点も多い。

本研究は、既知の生理活性脂質について新たな生体機能を追求すると同時に、新規の生理活性脂質の発見を目標とし、リン脂質の代謝ならびに分解、さらに引き続いて起こる生理活性脂質の産生機構の解明、およびその標的受容体を同定し、生理活性脂質の生体機能の解明を目指した。これらを通じて、生理活性脂質の関与が想定されるアレルギー・炎症、動脈硬化、癌などの病態の解明と新たな治療法の開発につながる基礎的な研究を行うことを目的とした。

⑦研究成果の概要

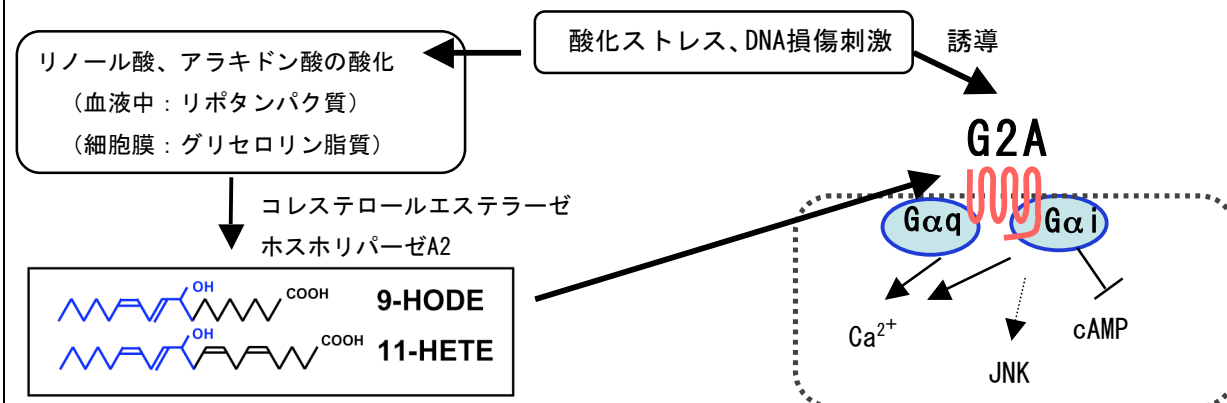
研究目的に対する研究成果を必要に応じて図表等を用いながら、具体的に記入してください。

脂質は多段階の酵素反応の結果細胞内に存在しており、ゲノム情報からだけでは存在、機能の予測が困難な物質である。一方、ゲノム解読の進行に伴って、リガンド未知のオーファン受容体が次々と報告されている。新しい代謝経路の発見、一つのリガンドの発見は新しい生体機能の発見、病態の解明、創薬に結びつく。本研究は、脂質代謝の役割解明と脂質受容体の生体機能解明という二つの意味でポストゲノム研究としての意義を持っている。本研究で得られた主な研究成果は以下の通りである。



<オーファン受容体G2Aのリガンド同定>

G2Aは様々なストレスに誘導されるオーファン受容体として報告され、一旦リゾリン脂質がリガンドとして報告されていたが、後にその報告は取り消された。その後、プロトン感受性が報告されたが、真のリガンドの存在が想定されていた。我々は、9-HODE (9-hydroxyoctadecadienoic acid, リノール酸酸化物) や 11-HETE (hydroxyeicosatetraenoic acid, アラキドン酸酸化物) を初めとする酸化遊離脂肪酸がG2Aのリガンドとして作用することを見出し報告した (Obinata, H. et al J Biol Chem, 2005)。アラキドン酸由来の生理活性脂質としては、プロスタグランジンやロイコトリエンがよく知られているが、生体内により多量に存在するリノール酸由来のGPCRリガンドとしてはこれが最初の報告である。

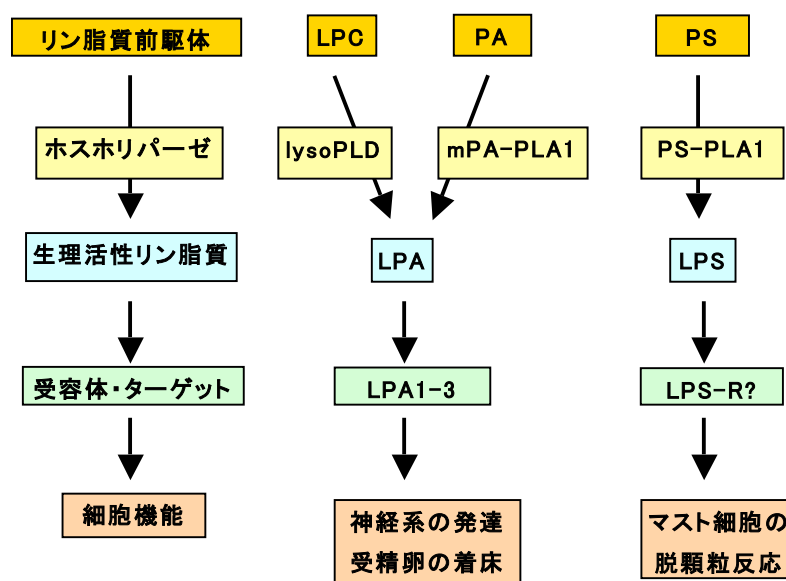


⑦研究成果の概要 つづき

<生理活性リン脂質の産生と作用>

リン脂質の代謝と受容体に関して以下の研究を行った（右図参照）。

- 生理活性脂質リゾホスファチジン酸（LPA）の産生機構には複数の経路があることを示し、そのうち、リゾホスファチジルコリン（LPC）からLPAを産生する酵素（リゾホスホリパーゼD（lysoPLD, Autotaxin））と、ホスファチジン酸（PA）からLPAを産生する酵素（膜結合性PA選択的ホスホリパーゼA₁（mPA-PLA₁））を同定した（Aoki, J. et al., J. Biol. Chem. 2002）（Umezū-Goto, M. et al. J. Cell Biol. 2002）（Sonoda, H. et al., J. Biol. Chem. 2002）（Hiramatsu, T., et al., J. Biol. Chem., 2003）。



- LPA受容体の一つLPA₃のノックアウトマウスの着床や分娩の解析を行い、LPA₃とLPAが受精卵の着床に関与するという予想外の結果を明らかにした(Ye, X., et al., Nature 2005)。
- ホスファチジルセリン（PS）特異的ホスホリパーゼA₁（PS-PLA₁）のノックアウトマウスを解析し、PS-PLA₁がマスト細胞の脱顆粒反応に関与することを明らかにした(Hosono, H., et al., J. Biol. Chem., 2001)（Kawamoto, K. et al. J. Immunol. 2002）。PS-PLA₁の産物であるリゾホスファチジルセリン（LPS）がマスト細胞の脱顆粒反応に関与することは従来から知られていたが、本結果から、PS-PLA₁はLPSの産生酵素として機能することが明らかとなった。

<リン脂質生合成の制御>

膜リン脂質の主要成分であるホスファチジルコリン(PC)合成の律速酵素であるCTP:phosphocholione cytidylyl-transferase α (CT α)の転写調節機構の解明は、細胞周期や腫瘍増殖の解明に役立つ。TEF-4およびがん遺伝子産物であるEts-1が重要な転写因子であることを見出した(Sugimoto, H. et al., J. Biol. Chem. 2001)（Sugimoto, H. et al., J. Biol. Chem. 2003）。さらに、Ets-1と相同性のある強力な転写抑制因子 Netを見いだした(Sugimoto, H. et al., 2005)。

<血小板活性化因子(PAF)アセチルヒドロラーゼ欠損個体の解析>

PAF分解酵素(PAF-AH)を欠いた個体の解析より、本酵素もしくはPAFおよびPAF様物質の新たな機能の手がかりを得た。

- I型 PAF-AH：二つの触媒サブユニット($\alpha 1$, $\alpha 2$)の各々、およびダブル欠損マウスの作製に成功した。精子形成に著しい障害を認め、本酵素の個体レベルでの機能を初めて明らかにした (Koizumi, H. et al., J. Biol. Chem., 2003)。
- II型 PAF-AH：線虫で本酵素の欠損株の作製に成功し、本酵素を欠損すると上皮細胞形成が特異的にできないという表現型を見いだした (Inoue, T. et al., Proc. Natl, Acad. Sci. USA, 2004)。本酵素が上皮細胞に特異的に発現していることを確認した。

<ロイコトリエンの生合成と受容体に関する研究>

5-リポキシゲナーゼの核移行シグナルの発見およびストレス誘導性核外移行を報告した (Hanaka, H. et al., Biochem. J. 2002) (Hanaka, H. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2005)。ロイコトリエン受容体のリガンドに関する研究(Ogasawara, H. et al., J. Biol. Chem., 2002) (Yokomizo, T. et al., J. Biol. Chem., 2001)、およびステロイドホルモンによるロイコトリエン受容体(BLT1)の発現誘導を報告した (Obinata, H. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2003)。

⑧特記事項

この研究において得られた、独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、学問的・学術的なインパクト等特記すべき事項があれば記入してください。

【リノール酸酸化物である 9-HODE が、G2A と呼ばれている G タンパク質共役性受容体のリガンドであることを報告した。】

アラキドン酸由来の生理活性脂質としてプロスタグランジンやロイコトリエンがよく知られているが、生体内により多量に存在する不飽和脂肪酸であるリノール酸が酸化されて生じた 9-HODE が GPCR リガンドとして働くことを初めて報告した。

G2A は種々のストレスや DNA 損傷で誘導される受容体であり、動脈硬化巣におけるマクロファージでの発現誘導が報告されており、またその欠損マウスは SLE などの自己免疫疾患様症状を呈することなどより注目を集めていた。今回リガンドが明らかになったことにより、動脈硬化や自己免疫疾患における酸化遊離脂肪酸 - G2A 系の役割解明が期待される。

【リゾホスファチジン酸の産生経路を同定し、その受容体の生理機能を報告した。】

リゾホスファチジン酸は血清中に存在する主要な細胞増殖活性をもつ脂質であることが知られていた。本研究によって、LPC から LysoPLD を経て産生される経路と、PA から PA-PLA₁ を経て産生される二つの経路が存在することが明らかにされた。これらの経路は、各酵素の精製・同定と cDNA クローニングによって解明されたものである。LysoPLD は、従来 autotaxin と呼ばれていた腫瘍転移に関係するタンパク質と同一であることが証明され、リゾホスファチジン酸の悪性腫瘍転移への関与がより注目される結果となった。

さらに、リゾホスファチジン酸の受容体の一つである LPA₃ の欠損マウスの解析により、生殖におけるリゾホスファチジン酸 - LPA₃ 系の役割が解明された。

【PS-PLA₁ がアレルギー反応の進展に関与することを明らかにした。】

リゾホスファチジルセリン(LPS)は *in vitro* でマスト細胞の脱顆粒を著しく促進することが知られていたが、*in vivo* での機能については不明な点が多かった。我々は、ホスファチジルセリン(PS)に特異的に作用し LPS を産生する酵素を世界に先駆けて精製・クローニングし生化学的に解析してきた。今回、PS-PLA₁ の欠損マウスを作成し、Passive Cutaneous Anaphylaxis(PCA)反応が減弱していることを発見した。さらに、アレルギーを含む炎症刺激により PS-PLA₁ の発現が顕著に上昇することを見いだした。これらの結果は、抗アレルギー薬のターゲットとしての PS-PLA₁ の可能性を示している。

【膜リン脂質生合成制御の転写因子を同定した。】

細胞が分裂し増殖する分子機構は、正常細胞の細胞周期・分裂の機構を知るために重要であるだけでなく、腫瘍増殖の機構を知りそれを制御するうえでも重要である。我々は、代表的な膜の構成成分であるホスファチジルコリン生合成の律速酵素である CT α の転写調節機構を解明し、2つの促進的な転写因子と、1つの抑制的な転写因子を同定することに成功した。促進的な転写因子の1つはがん遺伝子産物である Ets-1 であった。この発見は、膜リン脂質合成の機序の解明が、腫瘍増殖を抑制する手段に繋がることを意味している。

⑨研究成果の発表状況

この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文（投稿中の論文を記入する場合は、掲載が決定しているものに限ります。）の全著者名、論文名、学協会誌名、巻（号）、最初と最後のページ、発表年（西暦）、及び国際会議、学会等における発表状況について、3頁以内に収めて記入してください。

<主な発表論文>

1. Banno, Y., Wang, S., Ito, Y., Izumi, T., Nakashima, S., Shimizu, T. and Nozawa, Y., Involvement of ERK and p38 MAP kinase in oxidative stress-induced phospholipase D activation in PC12 cells. *Neuroreport*, **12**: 2271-2275, (2001).
2. Hayashi, K., Takahashi, M., Nishida, W., Yoshida, K., Ohkawa, Y., Kitabatake, A., Aoki, J., Arai, H. and Sobue, K., Phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells induced by unsaturated lysophosphatidic acids. *Circ Res*, **89**: 251-258, (2001).
3. Hosono, H., Aoki, J., Nagai, Y., Bandoh, K., Ishida, M., Taguchi, R., Arai, H. and Inoue, K., 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, (2001).
4. Min, J. H., Wilder, C., Aoki, J., Arai, H., Inoue, K., Paul, L. and Gelb, M. H., Platelet-activating factor acetylhydrolases: broad substrate specificity and lipoprotein binding does not modulate the catalytic properties of the plasma enzyme. *Biochemistry*, **40**: 4539-4549, (2001).
5. Mizuno, S., Izumi, T. and Isaji, S., Role of PAF in acute liver injury after extended hepatectomy: Overexpression of PAF receptor mRNA on Kupffer cells. *Digestive Diseases and Sciences*, **46**: 1299-1304, (2001).
6. Nothwang, H. G., Kim, H. G., Aoki, J., Geisterfer, M., Kubart, S., Wegner, R. D., Van Moers, A., Ashworth, L. K., Haaf, T., Bell, J., Arai, H., Tommerup, N., Ropers, H. H. and Wirth, J., Functional hemizygoty of PAFAH1B3 due to a PAFAH1B3-CLK2 fusion gene in a female with mental retardation, ataxia and atrophy of the brain. *Hum Mol Genet*, **10**: 797-806, (2001).
7. Sugimoto, H., Bakovic, M., Yamashita, S. and Vance, D. E., Identification of transcriptional enhancer factor-4 as a transcriptional modulator of CTP:phosphocholine cytidylyltransferase alpha. *J Biol Chem*, **276**: 12338-12344., (2001).
8. Yamamoto, T., Yokomizo, T., Nakao, A., Izumi, T. and Shimizu, T., Immunohistochemical localization of guinea-pig leukotriene B4 12- hydroxydehydrogenase/15-ketoprostaglandin 13-reductase. *Eur J Biochem*, **268**: 6105-6113, (2001).
9. Yasuda, K., Okumura, T., Okada, H., Nakajima, T., Aoki, J., Arai, H., Inoue, K., Nishizawa, M., Ito, S. and Kanzaki, H., Platelet-activating factor acetylhydrolase isoforms I and II in human uterus. Comparisons with pregnant uterus and myoma. *Biol Reprod*, **64**: 339-344, (2001).
10. Yokomizo, T., Kato, K., Hagiya, H., Izumi, T. and Shimizu, T., Hydroxyeicosanoids bind to and activate the low affinity leukotriene B4 receptor, BLT2. *J Biol Chem*, **276**: 12454-12459, (2001).
11. Yokomizo, T., Izumi, T. and Shimizu, T., Co-expression of two LTB4 receptors in human mononuclear cells. *Life Sci*, **68**: 2207-2212, (2001).
12. Aoki, J., Taira, A., Takanezawa, Y., Kishi, Y., Hama, K., Kishimoto, T., Mizuno, K., Saku, K., Taguchi, R. and Arai, H., Serum lysophosphatidic acid is produced through diverse phospholipase pathways. *J Biol Chem*, **277**: 48737-48744, (2002).
13. Aoki, J., Nagai, Y., Hosono, H., Inoue, K. and Arai, H., Structure and function of phosphatidylserine-specific phospholipase A1. *Biochim Biophys Acta*, **1582**: 26-32, (2002).
14. Arai, H., Koizumi, H., Aoki, J. and Inoue, K., Platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH). *J Biochem*, **131**: 635-640, (2002).
15. Hama, K., Bandoh, K., Kakehi, Y., Aoki, J. and Arai, H., Lysophosphatidic acid (LPA) receptors are activated differentially by biological fluids: possible role of LPA-binding proteins in activation of LPA receptors. *FEBS Lett*, **523**: 187-192, (2002).
16. Hanaka, H., Shimizu, T. and Izumi, T., Nuclear-localization-signal-dependent and nuclear-export-signal- dependent mechanisms determine the localization of 5-lipoxygenase. *Biochem J*, **361**: 505-514. (2002).
17. Izumi, T., Yokomizo, T., Obinata, H., Ogasawara, H. and Shimizu, T., Leukotriene receptors: classification, gene expression, and signal transduction. *J. Biochem.*, **132**: 1-6., (2002).
18. Kawamoto, K., Aoki, J., Tanaka, A., Itakura, A., Hosono, H., Arai, H., Kiso, Y. and Matsuda, H., Nerve growth factor activates mast cells through the collaborative interaction with lysophosphatidylserine expressed on the membrane surface of activated platelets. *J Immunol*, **168**: 6412-6419, (2002).

⑨研究成果の発表状況（続き）

19. Marques, M., Pei, Y., Southall, M. D., Johnston, J. M., Arai, H., Aoki, J., Inoue, T., Seltmann, H., Zouboulis, C. C. and Travers, J. B., Identification of platelet-activating factor acetylhydrolase II in human skin. *J Invest Dermatol*, **119**: 913-919, (2002).
20. Nakajima, K., Sonoda, H., Mizoguchi, T., Aoki, J., Arai, H., Nagahama, M., Tagaya, M. and Tani, K., A novel phospholipase A1 with sequence homology to a mammalian Sec23p-interacting protein, p125. *J Biol Chem*, **277**: 11329-11335, (2002).
21. Ogasawara, H., Ishii, S., Yokomizo, T., Kakinuma, T., Komine, M., Tamaki, K., Shimizu, T. and Izumi, T., Characterization of mouse cysteinyl leukotriene receptors, mCysLT1 and mCysLT2: Differential pharmacological properties and tissue distribution. *J Biol Chem*, **277**: 18763-18768, (2002).
22. Ohshima, N., Ishii, S., Izumi, T. and Shimizu, T., Receptor-dependent metabolism of platelet-activating factor in murine macrophages. *J Biol Chem*, **277**: 9722-9727, (2002).
23. Sonoda, H., Aoki, J., Hiramatsu, T., Ishida, M., Bandoh, K., Nagai, Y., Taguchi, R., Inoue, K. and Arai, H., A novel phosphatidic acid-selective phospholipase A1 that produces lysophosphatidic acid. *J Biol Chem*, **277**: 34254-34263, (2002).
24. Takizawa, T., Kato, M., Kimura, H., Suzuki, M., Tachibana, A., Obinata, H., Izumi, T., Tokuyama, K. and Morikawa, A., Inhibition of protein kinase A and C demonstrates dual modes of response in human eosinophils stimulated by platelet-activating factor. *J. Allergy Clin. Immunol*, **110**: 241-248, (2002).
25. Umezu-Goto, M., Kishi, Y., Taira, A., Hama, K., Dohmae, N., Takio, K., Yamori, T., Mills, G. B., Inoue, K., Aoki, J. and Arai, H., Autotaxin has lysophospholipase D activity leading to tumor cell growth and motility by lysophosphatidic acid production. *J Cell Biol*, **158**: 227-233, (2002).
26. Gijssbers, R., Aoki, J., Arai, H. and Bollen, M., The hydrolysis of lysophospholipids and nucleotides by autotaxin (NPP2) involves a single catalytic site. *FEBS Lett*, **538**: 60-64, (2003).
27. Hiramatsu, T., Sonoda, H., Takanezawa, Y., Morikawa, R., Ishida, M., Kasahara, K., Sanai, Y., Taguchi, R., Aoki, J. and Arai, H., Biochemical and molecular characterization of two phosphatidic acid-selective phospholipase A1s, mPA-PLA1alpha and mPA-PLA1beta. *J Biol Chem*, **278**: 49438-49447, (2003).
28. Kaempf-Rotzoll, D. E., Horiguchi, M., Hashiguchi, K., Aoki, J., Tamai, H., Linderkamp, O. and Arai, H., Human placental trophoblast cells express alpha-tocopherol transfer protein. *Placenta*, **24**: 439-444, (2003).
29. Koizumi, H., Yamaguchi, N., Hattori, M., Ishikawa, T. O., Aoki, J., Taketo, M. M., Inoue, K. and Arai, H., Targeted disruption of intracellular type I platelet activating factor-acetylhydrolase catalytic subunits causes severe impairment in spermatogenesis. *J Biol Chem*, **278**: 12489-12494, (2003).
30. McIntyre, T. M., Pontsler, A. V., Silva, A. R., St Hilaire, A., Xu, Y., Hinshaw, J. C., Zimmerman, G. A., Hama, K., Aoki, J., Arai, H. and Prestwich, G. D., Identification of an intracellular receptor for lysophosphatidic acid (LPA): LPA is a transcellular PPARgamma agonist. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **100**: 131-136, (2003).
31. Obinata, H., Yokomizo, T., Shimizu, T. and Izumi, T., Glucocorticoids up-regulate leukotriene B4 receptor-1 expression during neutrophilic differentiation of HL-60 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, **309**: 114-119, (2003).
32. Qian, L., Xu, Y., Arai, H., Aoki, J., McIntyre, T. M. and Prestwich, G. D., Synthesis of migration-resistant hydroxyethoxy analogues of lysophosphatidic acid. *Org Lett*, **5**: 4685-4688, (2003).
33. Sugimoto, H., Sugimoto, S., Tatei, K., Obinata, H., Bakovic, M., Izumi, T. and Vance, D. E., Identification of Ets-1 as an important transcriptional activator of CTP:phosphocholine cytidylyltransferase alpha in COS-7 cells and co-activation with transcriptional enhancer factor-4. *J Biol Chem*, **278**: 19716-19722, (2003).
34. Suzuki, M., Kato, M., Hanaka, H., Izumi, T. and Morikawa, A., Actin assembly is a crucial factor for superoxide anion generation from adherent human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*, **112**: 126-133, (2003).
35. Yoshida, K., Nishida, W., Hayashi, K., Ohkawa, Y., Ogawa, A., Aoki, J., Arai, H. and Sobue, K., Vascular remodeling induced by naturally occurring unsaturated lysophosphatidic acid in vivo. *Circulation*, **108**: 1746-1752, (2003).
36. Bonin, F., Ryan, S. D., Migahed, L., Mo, F., Lallier, J., Franks, D. J., Arai, H. and Bennett, S. A., Anti-apoptotic actions of the platelet-activating factor acetylhydrolase I alpha2 catalytic subunit. *J Biol Chem*, **279**: 52425-52436, (2004).
37. Hama, K., Aoki, J., Fukaya, M., Kishi, Y., Sakai, T., Suzuki, R., Ohta, H., Yamori, T., Watanabe, M., Chun, J. and Arai, H., Lysophosphatidic acid and autotaxin stimulate cell motility of neoplastic and non-neoplastic cells through LPA1. *J Biol Chem*, **279**: 17634-17639, (2004).

⑨研究成果の発表状況（続き）

38. Inoue, T., Sugimoto, A., Suzuki, Y., Yamamoto, M., Tsujimoto, M., Inoue, K., Aoki, J. and Arai, H., Type II platelet-activating factor-acetylhydrolase is essential for epithelial morphogenesis in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **101**: 13233-13238, (2004).
39. Ishikawa, S., Uozumi, N., Shiibashi, T., Izumi, T., Fukayama, M., Shimizu, T., Watanabe, J. and Nogami, S., Lethal malaria in cytosolic phospholipase A2- and phospholipase A2IIA-deficient mice. *Am J Trop Med Hyg*, **70**: 645-650, (2004).
40. Kitayama, J., Shida, D., Sako, A., Ishikawa, M., Hama, K., Aoki, J., Arai, H. and Nagawa, H., Over-expression of lysophosphatidic acid receptor-2 in human invasive ductal carcinoma. *Breast Cancer Res*, **6**: R640-646, (2004).
41. Shida, D., Watanabe, T., Aoki, J., Hama, K., Kitayama, J., Sonoda, H., Kishi, Y., Yamaguchi, H., Sasaki, S., Sako, A., Konishi, T., Arai, H. and Nagawa, H., Aberrant expression of lysophosphatidic acid (LPA) receptors in human colorectal cancer. *Lab Invest*, **84**: 1352-1362, (2004).
42. Shida, D., Kitayama, J., Yamaguchi, H., Hama, K., Aoki, J., Arai, H., Yamashita, H., Mori, K., Sako, A., Konishi, T., Watanabe, T., Sakai, T., Suzuki, R., Ohta, H., Takuwa, Y. and Nagawa, H., Dual mode regulation of migration by lysophosphatidic acid in human gastric cancer cells. *Exp Cell Res*, **301**: 168-178, (2004).
43. Tamaruya, Y., Suzuki, M., Kamura, G., Kanai, M., Hama, K., Shimizu, K., Aoki, J., Arai, H. and Shibasaki, M., Identifying specific conformations by using a carbohydrate scaffold: discovery of subtype-selective LPA-receptor agonists and an antagonist. *Angew Chem Int Ed Engl*, **43**: 2834-2837, (2004).
44. Tanaka, M., Kishi, Y., Takanezawa, Y., Kakehi, Y., Aoki, J. and Arai, H., Prostatic acid phosphatase degrades lysophosphatidic acid in seminal plasma. *FEBS Lett*, **571**: 197-204, (2004).
45. Xu, Y., Tanaka, M., Arai, H., Aoki, J. and Prestwich, G. D., Alkyl lysophosphatidic acid and fluoromethylene phosphonate analogs as metabolically-stabilized agonists for LPA receptors. *Bioorg Med Chem Lett*, **14**: 5323-5328, (2004).
46. Yamaguchi, N., Takanezawa, Y., Koizumi, H., Umezu-Goto, M., Aoki, J. and Arai, H., Expression of NUDEL in manchette and its implication in spermatogenesis. *FEBS Lett*, **566**: 71-76, (2004).
47. Baumforth, K. R., Flavell, J. R., Reynolds, G. M., Davies, G., Pettit, T. R., Wei, W., Morgan, S., Stankovic, T., Kishi, Y., Arai, H., Nowakova, M., Pratt, G., Aoki, J., Wakelam, M. J., Young, L. S. and Murray, P. G., Induction of autotaxin by the Epstein-Barr virus promotes the growth and survival of Hodgkin lymphoma cells. *Blood*, **106**: 2138-2146, (2005).
48. Hanaka, H., Shimizu, T. and Izumi, T., Stress-induced nuclear export of 5-lipoxygenase. *Biochem Biophys Res Commun*, **338**: 111-116, (2005).
49. Kato, M., Yamaguchi, T., Tachibana, A., Suzuki, M., Izumi, T., Maruyama, K., Hayashi, Y. and Kimura, H., An atypical protein kinase C, PKC zeta, regulates human eosinophil effector functions. *Immunology*, **116**: 193-202, (2005).
50. Obinata, H., Hattori, T., Nakane, S., Tatei, K. and Izumi, T., Identification of 9-hydroxyoctadecadienoic acid and other oxidized free fatty acids as ligands of the G protein-coupled receptor G2A. *J Biol Chem*, **280**: 40676-40683, (2005).
51. Sugimoto, H., Okamura, K., Sugimoto, S., Satou, M., Hattori, T., Vance, D. E. and Izumi, T., Sp1 is a co-activator with Ets-1, and Net is an important repressor of the transcription of CTP:phosphocholine cytidyltransferase alpha. *J Biol Chem*, **280**: 40857-40866, (2005).
52. Ye, X., Hama, K., Contos, J. J., Anliker, B., Inoue, A., Skinner, M. K., Suzuki, H., Amano, T., Kennedy, G., Arai, H., Aoki, J. and Chun, J., LPA3-mediated lysophosphatidic acid signalling in embryo implantation and spacing. *Nature*, **435**: 104-108, (2005).
53. Koike, D., Obinata, H., Yamamoto, A., Takeda, S., Komori, H., Nara, F., Izumi, T. and Haga, T., 5-Oxo-Eicosatetraenoic Acid-Induced Chemotaxis: Identification of a Responsible Receptor hGPCR48 and Negative Regulation by G Protein G12/13. *J Biochem*, **139**: 543-549, (2006).

他 1 7 編

< 主な国際会議等における発表 >

1. Obinata, H., Hattori, T., Tatei, K., and Izumi, T., Identification of 9-hydroxyoctadecadienoic acid and other oxidized free fatty acids as ligands of the G-protein coupled receptor G2A. Keystone Symposia 2006 (Eicosanoids in inflammation and chronic diseases), (2006) Park City, Utah, USA
2. Aoki, J. Plasma lysophospholipase D; purification and identification. 2003 FASEB Summer Research Conferences (Lysophospholipids and Related Lipids in Biology and Diseases), (2003), Snowmass Village, CO, USA

他 2 8 編