

1

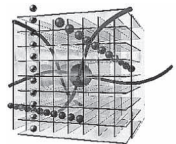
# リゾリン脂質メディエーター リゾホスファチジン酸による血管形成制御

Ryoji Kise ◎ 木瀬亮次

Ryohei Okasato ◎ 岡里良平

Junken Aoki ◎ 青木淳賢

東北大学大学院薬学研究科分子細胞生化学分野



## Summary

血管研究において、脂質は動脈硬化促進因子として認識されてきた。しかし、ここ10年ほどの研究でリゾリン脂質メディエーターの胎生期血管形成における必須な役割が明らかになったことを契機に、血管新生の局面における新たな脂質の役割が判明しつつある。本稿では、多彩な生理活性を示すリゾリン脂質であるリゾホスファチジン酸(LPA)について、産生経路とLPAの質的多様性、受容体と想定されるシグナル経路をこれまでの知見を踏まえながら概説し、最近われわれが明らかにした内皮細胞においてLPAの作用の空間的制御を可能にする分子メカニズムを紹介する。

## Key words

- ◎リゾホスファチジン酸
- ◎アクチン細胞骨格
- ◎オートタキシン
- ◎リゾリン脂質分解酵素
- ◎G蛋白質共役型受容体

## はじめに

血管は全身に張り巡らされており、幾重にも分岐した階層構造を持つ臓器である。血管は発生時、創傷治癒といった生理的状态、また癌を初めとする病的状態において形成され、この血管形成の過程は多数のシグナル分子による厳密な制御を受ける。これまでの解析から、血管形成を制御する数多くの蛋白質因子が報告されており、特に血管内皮細胞増殖因子(VEGF)に代表される蛋白質性の増殖因子、その受け手となるチロシンキナーゼ型受容体が生体の血管形成において中心的な役割を果たしている。一方、脂質分子が関与する血管研究は、HDLやLDLと動脈硬化との関連や、プロスタグランジン類による抗凝固作用の研究、 $\omega$ 3脂肪酸と心血管疾患との関連の研究などであり、一度形成された血管に対する効果、特に動脈硬化などの病態における脂質の役割解明が主流であった。しかし2000年代になり、リゾリン脂質メディエーターのひとつであるスフィンゴシン1リン酸(S1P)受容体のKOマウス、リゾホスファチジン酸(LPA)の産生酵素であるオートタキシン(ATX)のノックアウト(KO)マウスが血管形成異常を示すことが報告され、脂質分子が