

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19390015
 研究課題名（和文）リゾ脂質受容体の新しい機能～リポ蛋白質メディエーターと細胞外pHセンサー
 研究課題名（英文）Novel roles of lysolipid receptors as mediators of lipoprotein actions and proton sensors
 研究代表者
 岡島 史和（OKAJIMA FUMIKAZU）
 群馬大学・生体調節研究所・教授
 研究者番号：30142748

研究成果の概要：リゾ脂質性G蛋白質共役受容体をリポ蛋白質作用の仲介機能ならびに細胞外pHセンサー機能という新しい視点から解析した。その結果、血管内皮細胞や平滑筋細胞における様々なリポ蛋白質作用がスフィンゴシン 1-リン酸受容体やリゾホスファチジン酸受容体を介していること、また、細胞外pH低下による骨芽細胞のCOX-2発現におけるOGR1受容体の役割などを明らかにした。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	9,700,000	2,910,000	12,610,000
2008年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
年度			
年度			
年度			
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：脂質シグナル分子、リポ蛋白質、pH、G蛋白質共役受容体

1. 研究開始当初の背景

リゾ脂質G蛋白質共役受容体（GPCR）にはスフィンゴシン1-リン酸（S1P）、リゾホスファチジン酸（LPA）などに対するEdg受容体ファミリーと、スフィンゴシルホスホリルコリン（SPC）、サイコシンなどに対するOGR1受容体ファミリーが存在する。

我々は10年来のEdg受容体ファミリー研究を通して、独自にS1P定量法を確立し、脂質性シグナル分子が血中では高密度リポ蛋白質（HDL）、低密度リポ蛋白質（LDL）などのリポ蛋白質に濃縮していることを見いだした。軽い生活習慣病を持つヒトの観察では、S1PはHDLに蓄積し、HDLコレステロール濃度とHDL-S1P濃度には正の相関がある。即ち、動脈硬化症の重要な負の要因（少ないために発

症する）であるHDLコレステロールが高いヒトではHDL-S1Pが高いことを意味する。一方、LDLの酸化によって、S1Pは減少するが、LPC、LPAは逆に増加する。従来のコレステロール代謝を担うリポ蛋白質作用に関しては分子機構がよく解析されている。即ち、LDLは細胞にコレステロールを供給し、HDLは末梢細胞から余分のコレステロールを引き抜き最終的に肝臓において胆汁酸として体外に放出する。このHDLによる、所謂、コレステロール逆輸送がHDLの抗動脈硬化性作用にとって極めて重要であると考えられている。このようなコレステロール運搬に加え、最近の知見ではHDLがコレステロール代謝と直接関連しない種々の作用も発揮していることが判ってきた。しかし、コレステロール代謝と直接

関連しないリポ蛋白質の作用機構に関しては依然不明である。我々はリポ蛋白中に脂質シグナル分子が含まれているという研究成果を基にコレステロール代謝に直接関連しない様々なリポ蛋白質作用のなかで、抗動脈硬化作用にはリポ蛋白質 HDL 中の S1P が、一方、動脈硬化促進作用には LDL 中 LPA が関与している可能性を想定した。

一方、OGR1 受容体ファミリーはある種のリゾ脂質性分子の受容体として同定されていたが、ノバルティスの Ludwig, MG et al (Nature, 425, 93, 2003)はこのファミリーの中で OGR1、GPR4 が細胞外 pH 低下に応答してイノシトールリン酸、cAMP 産生など細胞内シグナル伝達系を活性化することを見出した。我々は TDAG8 も同様に細胞外 pH の低下によって cAMP 産生が亢進することを見出し、また、血管平滑筋細胞において細胞外 pH 低下が OGR1 受容体を介して細胞内 cAMP 産生、プロスタグランジン産生を引起すことを受容体特異的 siRNA を用いて証明した。国内では清水 (東大) のグループも G2A にプロトン感知性を報告した。また、最近、国外のグループが OGR1 受容体ファミリーが破骨細胞の分化に関与していると指摘しているが、これらの受容体ファミリーのプロトン感知性に関する研究はまだ端緒についた段階である。しかし、細胞外 pH の変化によって様々な細胞機能が変化することは数多く報告されており、従来、単に pH 感受性と片付けられてきた細胞応答の多くが、OGR1 受容体ファミリーで説明される可能性が考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、リゾ脂質受容体を (1) リポ蛋白質作用の仲介機能 (2) 細胞外 pH センサー機能という新しい視点から解析し、リゾ脂質性シグナル分子受容体が示す多機能性の分子機構の一端を明らかにすることを目指した。

リポ蛋白質作用を仲介する機能：我々は高密度リポ蛋白質 HDL 中には S1P が高濃度蓄積し、一方、低密度リポ蛋白質 LDL の酸化に伴い LPA が増加するという発見に基づいて、コレステロール代謝と直接関連しないリポ蛋白質作用のメディエーターとして脂質性シグナル分子が関与する例を示してきた。本研究では従来の我々の研究をさらに発展させ、「リポ蛋白質作用のメディエーターとして脂質性シグナル分子が重要な役割を果たしている」という新しい概念の構築を目指す。具体的には

(1) 血管内皮細胞における接着分子発現を指標にした HDL 作用と S1P との関連、(2) 血管平滑筋細胞における細胞遊走を指標にした LDL 作用と LPA との関連、(3) 中枢神経系におけるリポ蛋白質作用と S1P の細胞放出機構を中心に解析する。受容体の関与が証明され

ることによって受容体機能を調節するアゴニスト、アンタゴニストの開発等、血管病の治療薬剤の開発に有益な情報を提供できること、リポ蛋白質中の S1P/LPA バランスが血管病の予測因子となり新たな生活習慣病のマーカーとなること、また、リポ蛋白質産生に連動した新しい S1P 産生制御機構に関して一定の理解が得られることが期待される。

細胞外 pH センサー機能：血液中の pH は厳密にコントロールされているが、運動時の筋肉、骨リモデリング (骨形成・骨吸収) を営む骨周辺部から、虚血、感染、リュウマチ、腫瘍など様々な病変部では細胞外 pH の低下が観察される。腫瘍内部では細胞外 pH は 6 以下にも低下する。このように細胞外 pH 変化は生理的な環境下から病態下に至る様々な状況下で観察されるが、従来これらの応答は単に pH 感受性の応答として片付けられてきた。これは細胞外 pH を感知するプロトンセンサーの実体が不明であったことに他ならない。これら多くの pH 感受性応答にプロトン感知性 GPCR が関与しているとの観点から、本研究では (1) 従来リガンド非依存性といわれていたプロトン感知性 GPCR を過剰発現した細胞におけるプロトン依存性の証明、(2) 内在性に受容体を発現しているヒト骨芽細胞における pH 作用と OGR1 受容体の関与、(3) マクロファージなど炎症性細胞におけるプロトン作用と TDAG8 受容体の関与などについて解析する。これらの解析を通して pH 感受性という生物界において普遍的な生理現象のみならず様々な病態とも関連した現象の分子基盤としての OGR1 受容体ファミリーの役割を明らかにしたい。

3. 研究の方法

HDL、LDL の調製はボランティアの血漿から密度勾配遠心法にて調製した。ヒト臍帯静脈内皮細胞、ヒト血管平滑筋細胞は市販の細胞を購入した。ラット、マウスアストロサイトは胎児脳のコラゲナーゼ処理により調製した。受容体、G 蛋白質ノックダウン細胞は siRNA、オリゴヌクレオチド法により作成した。細胞内シグナル分子の機能解析はドミナントネガティブ変異遺伝子、特異的阻害薬を用いた。細胞増殖は放射性チミジンの取り込み、細胞遊走はボイデンチャンバー法、SRE プロモーターアッセイはレポーターとしてルシフェラーゼを組み込んだコンストラクトを細胞内に導入し解析した。その他、試薬の供給先並びに実験方法の詳細はすでに発表したオリジナル論文 (5. 主な発表論文 [雑誌論文] にリスト) を参照 願いたい。

4. 研究成果

4. (1). リポ蛋白質作用を仲介する機能

4. (1). ①. 高密度リポ蛋白質 (HDL) 作用発

現におけるスフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) 受容体とスカベンジャー受容体クラスBタイプI (SR-BI) の役割: S1PがHDL中に濃縮されていることからHDLの抗動脈硬化性作用をS1Pが仲介している可能性が示唆される。この点に関してヒト臍帯静脈内皮細胞を用い、単球の接着に関わる細胞接着分子 (VCAM-1) 発現を指標にして解析した。その結果、HDLの少なくとも一部の作用はHDL中のS1Pを介し、S1P1 受容体/G_i/NO合成酵素/NF-κB抑制/細胞接着分子発現抑制の経路を介していることをS1P受容体特異的なsiRNA、アンタゴニスト、細胞内シグナル系に対する特異的な阻害薬を用い明らかにした。しかし、S1Pを介した作用はS1P受容体特異的なsiRNA、アンタゴニストの他にG_i機能を抑制する百日咳毒素 (PTX) 処理でほぼ完全に抑制されるにもかかわらず、これらの細胞処理でもHDL作用は完全には抑制されないことから、S1P受容体以外の関与も推定された。HDLはS1Pなどの脂質成分の他にapo-AIなどのアポリポ蛋白質を含み、このアポリポ蛋白質がABCA-Iを介したコレステロール逆輸送において中心的な役割を果たしている。最近、このapo-AI受容体の一つであるスカベンジャー受容体クラスBタイプI (SR-BI) との会合時には通常の細胞膜受容体のように細胞内にシグナルを発生することが報告されている。そこで、我々はHDL作用発現におけるS1P受容体以外のメカニズムとしてSR-BIを想定した。SR-BIやそのアダプター蛋白質であるPDZK1 に対するsiRNAを用いた実験によって、HDLはS1P1 受容体に加え、SR-BIも刺激しS1P1 受容体と同様、NO合成酵素/NF-κB抑制を介して細胞接着分子発現を抑制していることが示された。現在、S1P受容体とSR-BIがeNOSを活性化する機構に関して解析している。詳細は不明であるが、いずれの場合もAMP活性化蛋白リン酸化酵素 (AMPK) が重要な役割を果たしていることが示唆された。なお、研究成果は5. 主な発表論文 [雑誌論文] の ⑧ Kimura T et al, J Immunol 181: 7332-7340 (2008) と ④ Okajima F et al, Endocrine J in press (2009) (review) に報告した。

4. (1). ②. ヒト血管平滑筋細胞における低密度リポ蛋白質 (LDL) 作用とリゾホスファチジン酸 (LPA) : ヒト血管平滑筋細胞においてLDLは細胞増殖、遊走を促進する。これらの作用は血管形成術後の血管肥厚の原因である。LDL特に酸化LDL中には様々な生理活性脂質の存在が報告されている。我々はこれらの作用がLPAに基づくことを、受容体siRNA、LPAアンタゴニストKi16425 などを用いて解析した。また、実際にLPAがLDL中に存在することはLPA1 受容体過剰発現細胞でのcAMP産生低下を指標にした方法により確認した。ヒト血管平滑筋細胞においてLDLは細胞増殖作

用、遊走促進作用を示す。これらの作用がリポ蛋白質中のLPAを介していることをKi16425、siRNA-LPA1 を用い証明した。また、細胞増殖は細胞内Ca²⁺、カルシニューリン系を介し、細胞遊走はEGF受容体を介していることが示唆された。本研究ではHDLの血管平滑筋細胞遊走抑制機構も解析した。S1P2 受容体やG₁₃・サブユニットに対するsiRNAなどを用い、HDLの遊走抑制作用はS1P2 受容体、G₁₃ を介していることが推定された。このように、血管平滑筋細胞ではHDL、LDLはそれぞれ正反対の作用を発揮し、これらの応答にはS1P/S1P2 受容体、LPA/LPA1 受容体が関与している。なお、研究成果は5. 主な発表論文 [雑誌論文] の ⑩ Damirin A et al, Am J Physiol Heart Circ Physiol. 292:H2513-522 (2007) と ③ Komachi M et al, Vasc Pharmacol 50: 178-184 (2009) に報告した。

4. 1. 3. 中枢神経系におけるリポ蛋白質作用とS1Pの細胞放出機構: ヒト脳脊髄液はラットアストロサイトの遊走を著明に促進する。この促進活性成分を同定する目的で密度勾配遠心法によってリポ蛋白質画分を調製したところ、この生理活性成分はHDL画分に存在すること、薄層クロマトグラフィーによって活性成分を分離するとS1Pと同一の画分に存在すること、ヒト脳脊髄液の細胞遊走活性はS1P受容体アンタゴニストで阻害されること、さらに、S1Pはラットアストロサイトの遊走を著明に促進することなどが明らかにされた。以上の実験結果は活性成分がS1Pであることを示唆している。また、これらの知見は中枢神経系でも血液循環系と同様にHDLがS1Pの運搬を担っていることを示唆している。中枢神経系でもHDLはABCA1 を介して産生される。siRNAを用いたABCA1 ノックダウンアストロサイトやABCA1 ノックアウトマウス由来のアストロサイトを用い、S1P産生はABCA1 によるリポ蛋白質の合成と連動していることが示唆された。なお、研究成果は5. 主な発表論文 [雑誌論文] の ⑫ Sato K et al, J Neurochem. 103: 2610-2619 (2007) と ⑬ Sato K Biochem Biophys Res Commun. 359:649-654 (2007) に報告した。

4. (2). 細胞外pHセンサー機能

4. (2). ①. 従来リガンド非依存性といわれていた応答のプロトン依存性の証明: OGR1 受容体ファミリーはスフィンゴシルホルホルコリン (SPC) などの脂質性シグナル分子の受容体として同定された。一方、これらの受容体を過剰発現した細胞では、脂質性シグナル分子を添加しなくとも細胞内のシグナル伝達系が活性化されることがしばしば観察されている。例えば、GPR4 を過剰発現した細胞では特にリガンドを添加しなくともERK活性の低下、様々な遺伝子発現に関与するSREプロモーターの活性化などが観察される。こ

これらの現象はリガンド非依存性の応答として説明されてきた。本研究では、GPR4 受容体のリガンド非依存性応答と細胞外pHとの関連について解析した。GPR4 などの受容体を過剰発現したHEK293 細胞を用い、SREプロモーター活性、ERK活性測定を行い、従来リガンド非依存性といわれていた応答が細胞外のわずかなpH変化に基づくかどうかを解析した。その結果、pH7.8 (プロトン濃度として16 nM)と比較するとpH 7.4 (プロトン濃度として40 nM)では(1) cAMP産生が亢進し、ERKが抑制されること、(2) 著明なSREの活性化が観察され、この作用はG_i, G_qの阻害剤では抑制されないが、ドミナントネガティブRhoGEF、Rhoの阻害剤で著明に抑制されることなどが観察された。これらの応答はいずれの場合もpHをさらに低下する(酸性化)と活性が顕著になる。このように、従来リガンド非依存性の応答といわれてきたGPR4 受容体を介したERK活性の抑制、SRE活性化作用は、実際には細胞外pHすなわちプロトンがリガンドとして機能していることが推定された。ERK活性の抑制作用はG_sを介したcAMP産生が、SRE活性化作用にはおそらくG_{12/13}を介したRhoシグナル伝達系の関与が推定される。このように、GPR4 はプロトンで活性化されると、少なくともG_s, G_{12/13}を介する細胞内シグナル伝達系を活性化すると考えられる。また、我々は予備的ながらGPR4 の過剰発現はイノシトールリン酸の産生、細胞内Ca²⁺濃度上昇を観察しており、G_qへの共役も推定される。このように、GPR4 は多機能性のG蛋白質共役受容体であると考えられる。なお、研究成果は5. 主な発表論文 [雑誌論文] の⑩ Tobo M et al, Cell Signal. 19: 1745-1753 (2007) に報告した。

4. (2). ②. 骨芽細胞におけるpH作用 :

骨量の変化は絶え間ない骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収のバランスによって調節されている。このバランスが崩れると、例えば、破骨細胞機能が骨芽細胞機能より相対的に強まると骨粗鬆症になる。この骨リモデリングにおいて細胞外pHが骨吸収に働くことが知られているがその機構は不明である。我々は骨芽細胞においてプロトン感知性GPCRが何らかの役割を担っている可能性について解析した。細胞外pHを低下するとヒト初代培養骨芽細胞においてシクロオキシゲナーゼ (COX) -2 発現、プロスタグランジンE₂ (PGE₂) 産生がおきる。この機構を解析したところ、(1) 細胞外pHの低下は、一過性の細胞内Ca²⁺濃度の上昇と、イノシトールリン酸の蓄積を引き起こすこと、(2) 細胞外pHの低下に伴うCOX-2 発現誘導とPGE₂産生はOGR1 受容体に対するsiRNAによって抑制されること、(3) G_{q/11}、ホスホリパーゼC (PLC)、プロテインキナーゼC (PKC) に対する阻害薬処理によって細胞外pHの低下に伴うCOX-2 の

発現誘導が抑制されることを見出した。すなわち、ヒト骨芽細胞における細胞外pH低下に伴うCOX-2 の発現誘導とPGE₂の産生は、OGR1/G_{q/11}/PLC/PKC経路が活性化される結果と推定された。なお、研究成果は5. 主な発表論文 [雑誌論文] の⑦ Tomura H et al, J Bone Miner Res. 23:1129-1139 (2008) に報告した。

4. (2). ③. 炎症反応とOGR1 ファミリー: マクロファージにおいてリポポリサッカライド (LPS)はTNF- α 、IL-6 産生などの炎症性サイトカイン産生を高める。このLPS応答は細胞外pH低下によって抑制される。これらの細胞ではTDAG8 が多く発現しており、現在、TDAG8 の関与を受容体欠損マウス由来のマクロファージを用いて解析している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計14件)

- ① Mogi C, Tobo M, Tomura H, Murata N, He XD, Sato K, Kimura T, Ishizuka T, Sasaki T, Sato T, Kihara Y, Ishii S, Harada A, Okajima F: Involvement of Proton-Sensing TDAG8 in Extracellular Acidification-Induced Inhibition of Pro-Inflammatory Cytokine Production In Peritoneal Macrophages. **J Immunol** 182: 3243-3251 (2009) 査読有
- ② Komachi M, Tomura H, Malchinkhuu E, Tobo M, Mogi C, Yamada T, Kimura T, Kuwabara A, Ohta H, Im DS, Kurose H, Takeyoshi I, Sato K, Okajima F: LPA₁ receptors mediate stimulation, whereas LPA₂ receptors mediate inhibition, of migration of pancreatic cancer cells in response to lysophosphatidic acid and malignant ascites. **Carcinogenesis** 30: 457-465 (2009) 査読有
- ③ Komachi M, Damirin A, Malchinkhuu E, Mogi C, Tobo M, Ohta H, Sato K, Tomura H, Okajima F: Signaling pathways involved in DNA synthesis and migration in response to lysophosphatidic acid and low-density lipoprotein in coronary artery smooth muscle cells. **Vasc Pharmacol** 50: 178-184 (2009) 査読有
- ④ Okajima F, Sato K, Kimura T: Anti-atherogenic actions of high-density lipoprotein through sphingosine 1-phosphate receptors and scavenger receptor class B type I. **Endocrine J** in press (2009) 査読有
- ⑤ Malchinkhuu E, Sato K, Maehama T, Mogi C, Tomura H, Ishiuchi S, Yoshimoto Y, Kurose H and Okajima F: S1P2 receptors mediate inhibition of glioma cell migration through Rho signaling pathways independent of PTEN. **Biochem**

- Biophys Res Commun.** 366: 963-968 (2008) 査読有
- ⑥ Aoki H, Hisada T, Ishizuka T, Utsugi M, Kawata T, Shimizu Y, Okajima F, Dobashi K, Mori M.: Resolvin E1 dampens airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of asthma. **Biochem Biophys Res Commun.** 367: 509-515 (2008) 査読有
- ⑦ Tomura H, Wang JQ, Liu JP, Komachi M, Damirin A, Mogi C, Tobo M, Nochi H, Tamoto K, Im DS, Sato K, Okajima F.: Cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in response to acidic pH through OGR1 in a human osteoblastic cell line. **J Bone Miner Res.** 23:1129-1139 (2008) 査読有
- ⑧ Kimura T, Mogi C, Tomura H, Kuwabara A, Im DS, Sato K, Kurose H, Murakami M, Okajima F.: Induction of Scavenger Receptor Class B Type I is Critical for Simvastatin Enhancement of High-Density Lipoprotein-induced Anti-Inflammatory Actions in Endothelial Cells. **J Immunol** 181: 7332-7340 (2008) 査読有
- ⑨ Nochi H, Tomura H, Tobo M, Tanaka N, Sato K, Shinozaki T, Kobayashi T, Takagishi K, Ohta H, Okajima F*, Tamoto K*.: (*Corresponding author) Stimulatory Role of Lysophosphatidic Acid in COX-2 Induction by Synovial Fluid of Patients with Rheumatoid Arthritis in Fibroblast-like Synovial Cells. **J Immunol** 181:5111-5119 (2008) 査読有
- ⑩ Damirin A, Tomura H, Komachi M, Liu JP, Mogi C, Tobo M, Wang JQ, Kimura T, Kuwabara A, Yamazaki Y, Ohta H, Im DS, Sato K, Okajima F.: Role of lipoprotein-associated lysophospholipids in migratory activity of coronary artery smooth muscle cells. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** 292:H2513-522 (2007) 査読有
- ⑪ Tobo M, Tomura H, Mogi C, Wang JQ, Liu JP, Komachi M, Damirin A, Kimura T, Murata N, Kurose H, Sato K, Okajima F.: Previously postulated "ligand-independent" signaling of GPR4 is mediated through proton-sensing mechanisms. **Cell Signal.** 19: 1745-1753 (2007) 査読有
- ⑫ Sato K, Malchinkhuu E, Horiuchi Y, Mogi C, Tomura H, Tosaka M, Yoshimoto Y, Kuwabara A, Okajima F.: Critical role of ABCA1 transporter in sphingosine 1-phosphate release from astrocytes. **J Neurochem.** 103: 2610-2619 (2007) 査読有
- ⑬ Sato K, Malchinkhuu E, Horiuchi Y, Mogi C, Tomura H, Tosaka M, Yoshimoto Y, Kuwabara A, Okajima F.: HDL-like lipoproteins in cerebrospinal fluid affect neural cell activity through lipoprotein-associated sphingosine 1-phosphate. **Biochem Biophys Res Commun.** 359:649-654 (2007) 査読有
- ⑭ Chang YJ, Kim YL, Lee YK, Sackett SJ, Kim K, Kim HL, Han M, Bae YS, Okajima F, Im DS.: Dioleoyl phosphatidic acid increases intracellular Ca²⁺ through endogenous LPA receptors in C6 glioma and L2071 fibroblasts. **Prostaglandins Other Lipid Mediat.** 83:268-276 (2007) 査読有
- [学会発表] (計 19 件)
- ① 佐藤幸市、マルチンフ・エンフゾル、岡島史和、グリオーマの遊走抑制シグナルにおける低分子量Gタンパク質とPTENの役割、第31回日本分子生物学会年会、第81回日本生化学会大会合同大会、2008.12.9-12、神戸ポートアイランド(神戸)
- ② Mogi, C., Tobo, M., Tomura, H., Murata, N., He, XD, Sato, K., Harada, A., and Okajima, F., Role of TDAG8 in Extracellular Acidification-induced Inhibition of Pro-inflammatory Cytokine Production in Peritoneal Macrophages, 第31回日本分子生物学会年会、第81回日本生化学会大会合同大会、2008.12.9-12、神戸ポートアイランド(神戸)
- ③ 戸村秀明、一文字功、石塚全、小町麻由美、当房雅之、佐藤幸市、茂木千尋、森昌明、岡島史和、細胞外pHの低下に伴うヒト気管支平滑筋細胞からのインターロイキン6の産生は、OGR1受容体を介して引き起こされる、第31回日本分子生物学会年会、第81回日本生化学会大会合同大会、2008.12.9-12、神戸ポートアイランド(神戸)
- ④ 劉進朋、戸村秀明、小町麻由美、当房雅之、佐藤幸市、茂木千尋、岡島史和、細胞外pHの低下はOGR1受容体を介してヒト大動脈平滑筋細胞におけるシクロゲナーゼ2の発現誘導とプロスタサイクリン産生の増加を引き起こす、第31回日本分子生物学会年会、第81回日本生化学会大会合同大会、2008.12.9-12、神戸ポートアイランド(神戸)
- ⑤ 一文字功、石塚全、久田剛志、青木悠、森昌明、岡島史和、細胞外pH低下はOGR1を介してヒト気管支平滑筋細胞からIL-6を産生させる、第58回日本アレルギー学会秋季学術大会、2008.11.27-29、東京国際フォーラム(東京)
- ⑥ 岡島史和、木村孝穂、戸村秀明、佐藤幸市、スフィンゴシン1-リン酸の細胞外放出とABCA1トランスポーター、第50回脂質生化学会、2008.6.5-6、徳島県郷土文化会館(徳島)
- ⑦ 佐藤幸市、マルチンフ エンフゾル、岡島史和、ABCA1トランスポーターによる血漿リポ蛋白質産生とスフィンゴシン

- 1-リン酸の動態調節、第50回 脂質生化学会、2008.6.5-6、徳島県郷土文化会館 (徳島)
- ⑧ 小町麻由美、戸村秀明、岡島史和、臍臓がん細胞の遊走におけるリゾホスファチジン酸受容体サブタイプの役割、第50回 脂質生化学会、2008.6.5-6、徳島県郷土文化会館 (徳島)
- ⑨ 戸村秀明、劉進朋、当房雅之、Doon-Soon Im、茂木千尋、岡島史和、ヒト骨芽細胞における細胞外pHの低下に伴うCOX-2 発現誘導・PGE2 産生とOGR1 受容体の関連解析、第50回 脂質生化学会、2008.6.5-6、徳島県郷土文化会館 (徳島)
- ⑩ Kimura, T., Okajima, F., and Murakami, M., Enhancement of High-density Lipoprotein-induced Anti-Inflammatory Actions in Endothelial Cells by Simvastatin-induced expression of Scavenger Receptor Class B Type I, The 72st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2008.3.28-30, Fukuoka
- ⑪ 小町麻由美、戸村秀明、岡島史和、臍臓がん細胞の遊走におけるLPA受容体の役割分担、第30回日本分子生物学会年会、第80回日本生化学会大会合同大会BMB2007、2007.12.11-15、パシフィコ横浜 (横浜)
- ⑫ Malchinkhuu, E., Sato, K., and Okajima, F., S1P is unlikely to utilize PTEN-dependent pathway in S1P₂ receptor-mediated inhibitory action on glioma cell migration, 第30回日本分子生物学会年会、第80回日本生化学会大会合同大会BMB2007、2007.12.11-15、パシフィコ横浜 (横浜)
- ⑬ Hideaki Tomura, Jin-peng Liu, Mayumi Komachi, Wang Ju Qiang, Masayuki Tobo, Hiromi Nochi, Koichi Tamoto, Alatangaole Damirin, Koichi Sato, Chihiro Mogi, and Fumikazu Okajima, Acidic pH Induced Cyclooxygenase-2 Expression and Prostaglandin E2 Production through Ovarian cancer G-protein-coupled receptor 1 (OGR1) in Human Osteoblasts, 第30回日本分子生物学会年会、第80回日本生化学会大会合同大会BMB2007、2007.12.11-15、パシフィコ横浜 (横浜).
- ⑭ Okajima, F., Roles of lipoproteins as carriers of sphingosine 1-phosphate, 2007.10.30, Pusan National University College of Medicine, Pusan, Korea
- ⑮ Okajima, F., Roles of lipoproteins as carriers of sphingosine 1-phosphate, 2007.10.29, College of Pharmacy, Pusan National University, Pusan, Korea
- ⑯ 岡島史和、リボ蛋白質作用におけるスフィンゴシン 1-リン酸受容体とスカベンジャー受容体の役割、第6回生体機能研究会、2007.9.22、箱根プリンスホテル
- ⑰ Okajima, F., Roles of lipoproteins as

carriers of lysolipids. 2007 FASEB Summer Research Conferences, 2007.6.9-14, Tucson, Arizona

- ⑱ 木村孝穂、戸村秀明、桑原敦志、茂木千尋、佐藤幸市、村上正巳、岡島史和、ヒト臍帯静脈内皮細胞における高密度リポ蛋白質HDLの接着分子発現抑制作用～HDL受容体SR-BIとS1P受容体の役割、第49回日本脂質生化学会、2007.6.5-6、北海道大学、学術交流会館 (札幌)
- ⑲ Malchinkhuu Enkhzhol, 佐藤幸市、岡島史和, Spingosine 1-phosphate and isoproterenol negatively but differently regulate LPA-induced migration in human glioma cells. 第49回日本脂質生化学会、2007.6.5-6、北海道大学、学術交流会館 (札幌)

[その他]

ホームページアドレス

<http://imcr.showa.gunma-u.ac.jp/lab/signal/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡島 史和 (OKAJIMA FUMIKAZU)
群馬大学・生体調節研究所・教授
研究者番号：30142748

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：