

## 科学研究費補助金研究成果報告書

平成24年11月30日現在

機関番号：14401  
 研究種目：新学術領域研究  
 研究期間：2009～2011  
 課題番号：21200071  
 研究課題名（和文） 新しい生理活性脂質放出輸送系の網羅的探索と輸送体構造に基づく普遍的輸送機構の解明  
 研究課題名（英文） Comprehensive analysis of the mechanism of novel bioactive lipids transport system.  
 研究代表者  
 西 毅 (NISHI TSUYOSHI)  
 大阪大学・産業科学研究所・准教授  
 研究者番号：60403002

研究成果の概要（和文）：これまでよくわかっていなかった哺乳動物における脂質メディエーター、スフィンゴシン1リン酸（S1P）の細胞外放出輸送体の1つとして血管内皮細胞で働くSPNS2を同定した。SPNS2機能欠損マウスでは血液中へのリンパ球の遊走が阻害されることから、この輸送体に対する阻害剤が新しい免疫抑制剤となる可能性を示した。また、ABC輸送体のノックアウトマウスの解析からABCA5がアテローム性動脈硬化に関与する可能性を見だし、オーファン輸送体の脂質輸送の新しい役割を提唱した。

研究成果の概要（英文）： Sphingosine 1-phosphate (S1P) is one of the most important lipid mediators and essential for cell migration. To elucidate a physiological role of SPNS2 in mammals, we analyzed Spns2-deficient mice. Spns2 transcripts were detected in vascular endothelial cells and S1P secretion were abolished in the vascular endothelial cells prepared from SPNS2-deficient mice. Consequently, blood plasma S1P concentration of SPNS2-deficient mice was reduced to approximately 60% of wild-type. Although about a half of S1P remaining in blood plasma, the blood of SPNS2-deficient mice contained significantly fewer lymphocytes. However, lymphocytes in SPNS2-deficient mice thymus express more S1p1 and show a high migration activity at a lower S1P concentration. These results suggested that S1P at microenvironments around the thymus endothelial cells is rather important for the lymphocytes egress from the thymus than overall S1P concentration in plasma.

Among the constructed various ABC transporters knockout mice, ABCA5 deficient macrophage decrease cholesterol efflux and enhance the atherosclerosis. These results suggested various orphan transporters play physiological important lipids modulators.

### 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
2010年度	7,300,000	2,190,000	9,490,000
2011年度	7,300,000	2,190,000	9,490,000
総計	22,100,000	6,630,000	28,730,000

研究代表者の専門分野：生化学

科研費の分科・細目：基礎生物学・機能生物学

キーワード：輸送体、脂質メディエーター、スフィンゴシン1リン酸、ABCトランスポーター  
 免疫抑制剤、リンパ球、細胞遊走、動脈硬化、オーファン輸送体

## 1. 研究開始当初の背景

細胞内において脂質は細胞膜の構成成分であり、細胞の恒常性の維持などに重要であると共に、何らかの刺激に反応して細胞内外で情報伝達物質としても働いている。このような脂溶性情報伝達物質は開口放出ではなく、その物理化学的な性質から細胞膜を単純拡散で透過すると考えられている。そのため、このような生理活性脂質類の膜を介した放出機構についてはほとんど解析が進んでいなかった。しかしながら、このように微量で重要な生理活性を示す物質が細胞から自由に放出されるとは考えにくく、何らかの調節的な機構が存在すると考えられる。我々はこのような生理活性脂質放出機構解析のモデルとして、血小板に蓄積し、血小板の活性化に伴って細胞外へ放出されるスフィンゴシン1リン酸 (S1P) に着目し解析を進めてきた。血小板の細胞膜に特異的に異なる大きさの穴を開けたセミインタクト細胞を用いることで、S1P が血小板の細胞膜に局在する ABC 輸送体によって放出されている可能性を見いだした。そこで本研究ではこの研究を発展させ、S1P をはじめとする脂溶性情報伝達物質の輸送機構の生化学的な解明を進め輸送体を同定することで、細胞間情報伝達の missing-link ともいえる生理活性脂質の細胞外放出機構の全体像の解明を目指す。

## 2. 研究の目的

これまでに、細菌の異物排出蛋白質が如何にして異物を認識するかは不明であった。しかし、異物排出タンパク質の X 線結晶構造決定により、この輸送体が側面に開口部を持ち、細胞質膜の脂質二重層から基質を取り込んで排出していることが明らかになった。これは、多くの毒物・薬物が脂質二重層を通過して細胞内へと侵入するとき、水際で異物を排除できるきわめて巧妙な仕組みであった。ところで、この仕組みはまさに、両親媒性の情報伝達分子が分泌されるときに予想される分子機構と全く同じでと考えた。つまり、両親媒性情報伝達分子分泌輸送体は、異物排出輸送体ファミリーの中で、基質未知のオーファン輸送体の中にあるのではないかという着想に至った。

そこで本研究期間中に特定の基質 (まずはスフィンゴシン1リン酸) に着目した輸送体蛋白質の解析からの手法と、発現細胞やノックアウトマウスを用いた遺伝子情報からオーファン輸送体の生理的基質を明らかにする手法を平行して用いることで、その個体の生理的な役割を明らかにする。近年のゲノムプロジェクトの進展によってオーファン受容体が数多く見いだされ、機能解析の標的となっている。それと同時に、オーファン輸

送体というべき分子も数多く見いだされてきており、これらの中に情報伝達物質の輸送体となるべきものが隠れている可能性がある。しかしながら、これらがまだ機能解析が進んでいないのには系統だった解析が行われていなかったことと、輸送体の基質を明らかにする方法が確立していなかったことがあげられる。我々はこれまで ABC 輸送体の A サブファミリーに属するオーファン ABCA 輸送体群に着目してノックアウトマウスなどを用いてそれら輸送体の研究を進めてきた。これに近年輸送体研究に応用されつつある LC-MS/MS を用いたディフェレンシャルメタボローム法などの網羅的手法を導入することで、解析が困難で見送ってきた基質を同定することが出来ると考えている。一方、特定の生理活性脂質に着目し、細胞を用いたスクリーニング系の構築も進めている。この細胞に網羅的に細胞や組織から抽出した cDNA やオーファン輸送体遺伝子を導入することで、目的の生理活性脂質の輸送にかかわる輸送体を同定する。最近我々は、国立循環器病センターの川原らのグループとの共同研究で見出したオーファン輸送体の 1 つ SPNS2 を細胞に発現させることで、生理活性脂質である S1P が細胞から放出されることを世界で初めて明らかにした。この輸送体はこれまでまったく予想されていなかったものである。これは構築した測定系の有用性を示しており、本研究期間中にこの輸送体が S1P の生理的な輸送体であることが明らかに出来ると考えている。これをさらに他の輸送体の同定へと展開させることで、脂質メディエーター等の生理活性脂質の細胞外への放出に輸送体が関わっているという分泌輸送体介在型情報伝達というべき新しい概念の確立を目指す。

## 3. 研究の方法

### (1) 脂溶性情報伝達物質の放出輸送体の同定と生理機能の解析

我々はこれまで脂溶性情報伝達物質 (脂質メディエーター、ステロイドホルモンなど) の放出機構の解明を進めてきた。これまでに血小板内に高濃度に蓄積し、細胞外の刺激により放出される脂質メディエーターの 1 つである S1P が、血小板内に多く存在する分泌顆粒内に蓄積して開口放出により分泌されるのではなく、細胞膜の細胞質側に局在して、ABC 輸送体により放出される可能性を明らかにしている。本研究ではこの S1P をモデルとして解析を進め、エネルギー依存的な輸送活性を指標にして、膜から単離した輸送体の再構成により輸送体本体の同定を目指す。また我々は国立循環器病センター (現理研 QBiC) の川原らのグループとの共同研究で

哺乳類以外の脊椎動物の心臓の発生に異常を起す変異体の原因遺伝子として見出したオーファン輸送体 SPNS2 が、S1P の細胞からの放出に関与することを明らかにした。これは個体で S1P 輸送体として生理的に機能する世界で初めての蛋白質である。この遺伝子は大腸菌の多剤排出蛋白質の 1 つのグループである MFS 型と相同性があり、哺乳類で 3 種類の相同体を持つことが分かった。このうち 1 つは神経系での機能が推定されているが、他の 2 つについてはその局在や機能がまったく分かっていない。そこで、SPNS2 が哺乳動物においても S1P の輸送に関与することを調べ、その局在などを明らかにすることでその生理機能を明らかにする。

## (2) オーファン輸送体の網羅的検索による情報伝達物質輸送体の同定

近年の大規模ゲノムプロジェクトにより既知遺伝子産物の相同体として多数の機能未知の蛋白質をコードすると思われる遺伝子が同定されてきた。そのうちリガンドの不明なオーファン受容体が注目を浴びて解析されている。一方、輸送基質の分かっていないオーファン輸送体、特に細胞からの物質の放出に関わる輸送体はその解析の難しさからあまり理解が進んでいなかった。しかし、情報伝達物質などの分子の細胞外への放出には輸送体に関与している可能性が示され、これまであまり注目されていなかったこれらオーファン輸送体の中から、情報伝達物質を基質として排出している輸送体を見いだせる可能性がある。我々は MFS 型に属するオーファン輸送体の 1 つが S1P 輸送体として機能する可能性を明らかにしているが、それ以外に血小板などでは ABC 型輸送体の S1P 輸送への関与を明らかにしている。ABC 輸送体の A サブファミリーに属する ABCA1, A3 及び A4 は、コレステロールなどの脂質やその誘導体の細胞外への輸送に関与することが分かっている。そこで多数のオーファン輸送体の中から ABC 輸送体の A サブファミリーに着目して解析する。

オーファン輸送体の機能解析がこれまで進んでいなかった理由は系統的に輸送体の機能を評価できる系が存在しなかったためである。申請者らはこれまでにオーファン輸送体の遺伝子の機能発現や欠損を用いた系統立てた解析法の構築を進めており、その上 LC-MS/MS 等を用いた網羅的な手法を導入することでオーファン輸送体の生理機能及び輸送基質の同定を進める。これまでにオーファン輸送体では先に述べたように MFS 型輸送体の 1 つが S1P 輸送体として機能する可能性を明らかにしている。このような手法で、オーファン輸送体を網羅的に解析することで、主に解析を進めてきた S1P 以外の情報

伝達物質の輸送体をも明らかにすることができる。

我々は ABCA 型輸送体に対する抗体を作製しており、それを用いて ABCA7 輸送体が血小板に発現していることを Western blotting により確認した。そこで、ABCA7 のノックアウトマウスを用いて血小板からの S1P 輸送への関与を明らかにする。また、培養細胞に ABCA7 を発現させ、細胞内からの S1P の放出を測定する。我々は S1P キナーゼを大量発現させる事により細胞内に有為な量の S1P を蓄積させる系を作る事によって細胞外への S1P 放出を測定できる系を構築しており、ABCA7 以外で網羅的にオーファン輸送体を発現させることで S1P 輸送活性を持つ分子の同定を進める。

## (3) オーファン輸送体の網羅的結晶構造解析

これまでバクテリアにおいて多くの輸送体の 3 次元構造が明らかにされてきているが、高等生物の輸送体ではほとんど明らかになっておらず、その構造機能相関の解析にはバクテリアのホモログが用いられている。しかし、例えばバクテリアで構造を明らかにした RND 型輸送体とその哺乳類ホモログの間では非常に相同性が低く構造を推定するのは困難である。今後の基礎的な輸送体機能の解明と構造に基づく薬剤設計などには哺乳類の輸送体の高次構造が必須である。我々はこれまでのバクテリア輸送体の構造解析のバックグラウンドに立ち哺乳類オーファン輸送体の構造解析を進める。特に RND 型輸送体はバクテリアにおいても機能を持つことが示されており、まず大量調製の容易なバクテリアでの発現系を用いて蛋白質の精製を試みる。他のオーファン輸送体についてもクローンの得られているものから順次培養細胞、酵母などを用いた大量発現系の構築を進める。

## 4. 研究成果

### (1) 哺乳動物におけるスフィンゴシン 1 リン酸輸送体の同定と機能の解明

哺乳類における SPNS2 の生理的役割を明らかにするために、SPNS2 機能欠損マウスの解析を進めた。SPNS2 機能欠損マウスは正常に出生し、通常は閉じている目が出生児に開いているという表現型を示したが、他の臓器などに目立った異常は見られなかった。このことは心臓の発生に異常があったゼブラフィッシュとは SPNS2 の生理的役割が異なっていることを示している。

マウスにおいて血液に高濃度に S1P が存在することが明らかになっており ( $\sim 1 \mu\text{M}$ )、S1P 濃度の低い 2 次リンパ組織などとの間で形成される S1P の濃度勾配を認識してリ

ンパ球が血液中に移行することが示されている。S1P 輸送体として機能する SPNS2 の遺伝子欠損マウスでは血漿中の S1P 濃度が半分程度にまで減少していた。SPNS2 の組織分布を調べたところ血管内皮細胞に局在することを明らかにし、SPNS2 の機能が欠損することで血管内皮細胞からの S1P の放出が完全に消失していた。これまでに S1P 合成酵素の1つであるスフィンゴシンキナーゼ 1 の機能欠損マウスにおいて、血漿中の S1P 濃度が半分程度に減少することが報告されていたが、このマウスでは血中のリンパ球数などに異常は報告されていなかった。しかし、SPNS2 の遺伝子欠損マウスは血中へのリンパ球の移行が完全に阻害されており、リンパ球減少症となっていた。特に T リンパ球の血中数が大きく減少し、リンパ球の S1P 認識の能は正常であるにもかかわらず、胸腺からの T リンパ球の血中への移行が阻害されていた。S1P の輸送体である SPNS2 の機能がリンパ球の遊走に関わる S1P の供給にあることが明らかとなった。このことはこれまで血液中の S1P の主要な供給源であると考えられていた赤血球による血液全体の S1P 濃度ではなく、リンパ球などが血管内に出てこようとする部位に存在する血管内皮細胞の局所的な S1P 供給がリンパ球の血液中への移行を調節していることを示しており、この輸送体を標的とした副作用の少ない免疫抑制剤を開発できる可能性を示唆している。

また我々はヒト S1P 輸送体 SPNS2 が DH-S1P をはじめ phyto-S1P、C17-S1P を輸送することができるが、その脱リン酸化体は輸送できないことを明らかにした。さらに、S1P 受容体に作用する新しい免疫抑制剤である FTY720 のリン酸化体も SPNS2 が輸送活性を持つことを明らかにし、これら薬物の体内動態に重要な役割を果たすことを示した。

## (2) ABC 型オーファン輸送体の生理機能の解明

ABC 輸送は 49 種類が存在するがその約半数が機能未知のオーファン輸送体である。特に ABCA 型輸送体はコレステロール輸送体である ABCA1 など数種類は疾病との関わりを含め機能がよくわかっているが、多くのものはその働きはよくわかっていない。そこでまず、組織、細胞における発現を調べるために抗体を作成し、これまでに ABCA5、ABCA7、ABCA8b と ABCA9 の発現を Western blotting で確認できる抗体の作成に成功した。特に ABCA7 は血小板に特異的に発現していたため、ABCA7 ノックアウトマウスの血小板からの S1P 放出活性などを調べたが特に大きな機能の異常は見られなかった。他の輸送体のノックアウトマウスを

作成し、その表現型などの解析を進めたところ ABCA 型輸送体の 1 つである ABCA5 の欠損マウスから調製した骨髄を移植した雌の LDL 受容体欠損マウスにおいて有為にアテローム性動脈硬化になりやすくなることを見いだした。ABCA5 欠損のマクロファージからの ApoA1 依存的なコレステロールの放出が増加し、この細胞では ABCA1 の発現の増加が見られることから、ABCA5 は直接コレステロールの細胞外への輸送に関わっていないが、マクロファージでのコレステロールの調節に関わっていることを明らかとした。このことは、細胞内のコレステロールの調節に ABCA1 や ABCG5/8 以外にも ABC 輸送体が関わっていることを初めて明らかにした結果である。

また、血小板や赤血球における S1P 輸送体の同定を目指して、ABCA 型輸送体を培養細胞に強制発現させて細胞内に蓄積した S1P の細胞外への放出活性を測定したが、試したいずれの輸送体も単独で S1P 放出活性を示さなかった。このことは ABCA1、ABCA7、ABCC1 のノックアウトマウスで血中の S1P 濃度が野生型と同程度に維持されていた結果と一致し、これらの輸送体は少なくとも単独では S1P 輸送活性はなく他の因子と一緒に初めて機能する、もしくは他に機能を相補する輸送体があると考えられる。

## (3) 脂溶性情報伝達物質輸送体の機能構造 相関の解明

哺乳動物の脂溶性物質輸送体の構造を明らかにするために、まず我々が S1P 輸送体として機能することを見いだした SPNS2 の大量調製を試みた。哺乳動物培養細胞では大量調製に手間がかかる可能性があるため、大腸菌と酵母への発現系を構築した。この際、精製のために C 末端に His タグを導入し、種差によるコドン利用頻度の違いを考慮して遺伝子を改変したものをを用いた。しかし、様々なベクターを用いたが、全く蛋白質の発現が見られなかった。このことはこの蛋白質が大腸菌や酵母内では発現できない、もしくは発現しても不安定である可能性を示唆している。そこで発現が唯一観察できる培養細胞の系を用いて精製を試みた。現在のところ高度に精製することができていない。

現在、他の輸送体については一部酵母を用いて発現が確認できているものがあり、この輸送体のさらなる大量発現と精製を進めることで結晶構造解析まで進めることができると考えている。

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7件)

- ① Hisano Y., Nishi T. and Kawahara A., Functional roles of sphingosine-1-phosphate (S1P) in immunity, *J. Biochem.*, 査読有、**152**, 2012, 305-311、
- ② Hisano, Y., Kobayashi, N., Yamaguchi, A. and Nishi T., Mouse SPNS2 functions as a sphingosine 1-phosphate transporter in vascular endothelial cells, *PLoS ONE*、査読有、7, 2012, e38941
- ③ Takahashi, M., Kawamura, A., Kato, N., Nishi T., Hamachi, I. and Ohkanda, J., Phosphopeptide-dependent fluorescence labeling of 14-3-3 $\zeta$  by fusicoccins, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有、**51**, 2012, 509-512、
- ④ Hisano, Y., Kobayashi, N., Kawahara, A., Yamaguchi, A. and Nishi, T., The sphingosine 1-phosphate transporter, SPNS2 function as an exporter for the phosphorylated form of immunomodulating agent FTY720 from the cells., *J. Biol. Chem.*、査読有、286, 2011, 1758-1766、
- ⑤ Ye, D., Meurs, I., Ohgashi, M., Zhao, Y., Habets, K.L.L., Calpe-Berdiel, L., Kubo, Y., Yamaguchi A, van Beckel, T.J.C., Nishi T. and van Eck, M., Macrophage *Abca5* influences cellular cholesterol efflux and increases susceptibility to atherosclerosis in female Ldlr knockout mice., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*、査読有、**395**, 2010, 387-394、
- ⑥ Kobayashi N., Kobayashi N., Yamaguchi A. and Nishi T., Characterization of the ATP-dependent sphingosine-1-phosphate transporter in rat erythrocytes, *J. Biol. Chem.*, 査読有、**284**, 2009, 21192-21200、
- ⑦ 川原敦雄、西 毅、山口明人、望月直樹、スフィンゴシン-1-リン酸の輸送体 Spns2 は心臓前駆細胞の移動を制御する、細胞工学、査読無、**28**, 2009, 390-391、

[学会発表] (計29件)

- ① 西 毅、久野 悠、山口明人、輸送体による情報伝達物質の局所による量的制御が細胞の動きを調節する、日本生体エネルギー研究会 第37回討論会、平成23年12月22日、京都産業大学、
- ② 久野 悠、山口 明人、西 毅、脂質メダイエーター分泌輸送体SPNS2ノックアウトマウスの解析と生理的役割の解明、日本生体エネルギー研究会 第37回討論会、平成23年12月21日、京都産業大学
- ③ 西 毅、久野 悠、山口明人、哺乳類にお

けるスフィンゴシン1リン酸輸送体の同定と生理機能の解析、第33回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、平成23年11月25日、岡山大学、

- ④ Kobayshi N., Kobayashi N., Adachi H. Yamaguchi A. and Nishi T., Characterization of the ATP-dependent sphingosine 1-phosphate (S1P) transporter in rat erythrocyte, The 30<sup>th</sup> Naito conference on Membrane Dynamics and Lipid Biology [II], 平成23年6月30日、札幌市、
- ⑤ 久野 悠、山口明人、西 毅、哺乳類における新規スフィンゴシン1-リン酸(S1P)輸送体の同定及び解析、第58回日本生化学会近畿支部例会、平成23年5月21日、守口市、
- ⑥ Hisano, Y. Yamaguchi, A. Nishi, T., Functional analysis of a novel S1P transporter, SPNS2, BMB2010, 平成22年12月9日、神戸市、
- ⑦ 久野 悠、山口明人、西 毅、免疫抑制剤FTY720の作用機序におけるS1P輸送体SPNS2の役割、第32回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、平成22年11月29日、富山市、
- ⑧ 西 毅、久野 悠、山口明人、S1P輸送体SPNS2の生理機能の解析、第36回日本生体エネルギー研究会、平成22年11月19日、大阪、
- ⑨ Hisano, Y., Yamaguchi, A. Nish, T., The analysis of sphingosine 1-phosphate secretion from cells expressing Spns2., 51st International conference on the Bioscience of Lipids, 平成22年9月10日、Alhondiga Conference Center, Bilbao, Spain、
- ⑩ Nishi T., Hisano Y., Kobayashi N. Yamaguchi A., Analysis of the mammalian sphingosine 1-phosphate transporters, The 27th Naito Conference on Membrane Dynamics and Lipid Biology [I], 平成22年7月1日、札幌、
- ⑪ 西 毅、スフィンゴシン1リン酸の細胞外放出機構の解明に向けた取り組み、第3回「情報と細胞機能」研究会、平成22年3月5日、札幌、
- ⑫ 西 毅、小林直木、久野 悠、川原敦雄、山口明人、フィンゴシン1リン酸輸送体の同定と機能解析、日本生体エネルギー研究会 第35回討論会、平成21年12月19日、旭川大学、
- ⑬ 久野 悠、川原敦雄、山口明人、西 毅、新規S1P輸送体SPNS2の機能解析、日本生体エネルギー研究会 第35回討論会、平成21年12月19日、旭川、
- ⑭ 久野 悠、川原敦雄、山口明人、望月直樹、西 毅、スフィンゴシン1-リン酸(S1P)輸送体Spns2による心臓発生の制御機構、第

- 19回日本循環薬理学会、平成21年11月27日、京都、
- ⑮ 小林直木、**西 毅**、山口明人、スフィンゴシン1リン酸(S1P)の光反応性アナログを用いたS1P輸送体の探索、第82回日本生化学会大会、平成21年10月22日、神戸市、
  - ⑯ 久野 悠、山口明人、**西 毅**、スフィンゴシン1リン酸(S1P)の光反応性アナログを用いたS1P輸送体の探索、第82回日本生化学会大会、平成21年10月22日、神戸市
  - ⑰ Kobayashi N., Kobayashi, N., **Nishi T.** and Yamaguchi A., Characterization of the ATP dependent sphingosine-1-phosphate (S1P) transporter in rat erythrocytes, The 5th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences “Bioactive Lipid Molecules and Transporters”, 平成21年5月25日、グランドプリンスホテル高輪 (東京)
  - ⑱ Hisano Y., **Nishi T.** and Yamaguchi A., Platelet-like particles derived from MEG-01 cells release S1P with thrombin stimulus, The 5th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences “Bioactive Lipid Molecules and Transporters”, 平成21年5月25日、グランドプリンスホテル高輪 (東京)
  - ⑲ 久野 悠、**西 毅**、山口明人、血小板様分子を賛成するMEG-01細胞を用いたS1P輸送体の探索、第4回トランスポーター研究会、平成21年5月23日、東京大学弥生講堂、
  - ⑳ 久野 悠、**西 毅**、山口明人、血小板様分子を賛成するMEG-01細胞を用いたS1P輸送体の探索、第4回トランスポーター研究会、平成21年5月23日、東京大学弥生講堂
  - ㉑ 小林直木、小林伸好、**西 毅**、山口明人、ラット赤血球におけるATP依存的スフィンゴシン1リン酸輸送体の解析、第4回トランスポーター研究会、平成21年5月23日、東京大学弥生講堂

(招待講演)

- ㉒ **Tuyoshi Nishi**, Analysis of physiological functions of the sphingosine 1-phosphate transporter in mice, Gordon Research Conference “Glycolipid & Sphingolipid Biology”, 平成24年4月24日、Lucca, Italy
- ㉓ **西 毅**、久野 悠、山口明人、スフィンゴシン1リン酸輸送体の生理的な役割の解明、日本薬学会 第132年会、平成24年3月29日、札幌
- ㉔ **Nishi, T.** Hisano, Y. Kobayashi, N. and Yamaguchi, A., Physiological roles of sphingosine 1-phosphate transporters, “Symposium on Bioinspired Materials and Functionalities”, 平成23年6月21日、Hampshire Hotel Plaza, Groningen, Netherland

- ㉕ **西 毅**、久野 悠、小林 直木、山口 明人、スフィンゴシン1リン酸輸送体の同定と生理機能の解析、第52回日本脂質生化学会、平成22年6月14日、伊香保、群馬、
- ㉖ 川原敦雄、**西 毅**、久野 悠、山口明人、望月直樹、Sphingosine-1-phosphate transporter Spns2 regulates cardiac morphogenesis, 第32回日本分子生化学会年会、平成21年12月11日、横浜
- ㉗ **西 毅**、小林 直木、久野 悠、山口 明人、Characterization of the sphingosine 1-phosphate transporter, 第31回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、平成21年11月30日、大阪大学コンベンションセンター、大阪
- ㉘ 川原 敦雄、**西 毅**、久野 悠、山口 明人、望月 直樹、Spns2 functions as a sphingosine-1-phosphate (S1P) transporter, 第82回日本生化学会大会、平成21年10月23日、神戸
- ㉙ 川原 敦雄、**西 毅**、山口 明人、望月直樹、心臓前駆細胞の移動を制御するスフィンゴシン-1-リン酸(S1P)輸送体: Spns2, 第51回日本脂質生化学会、平成21年7月31日、名古屋市、

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

西 毅 (NISHI TSUYOSHI)  
大阪大学・産業科学研究所・准教授  
研究者番号: 60403002

### (2) 研究分担者

該当なし

### (3) 連携研究者

中島 良介 (NAKASHIMA RYOSUKE)  
大阪大学・産業科学研究所・助教  
研究者番号: 20379100