

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590207

研究課題名（和文） K0 マウスを用いたクラス II 型 PI3 キナーゼ C2 α の血管形成における役割の解明研究課題名（英文） Mechanistic analysis of blood vessel formation in class II PI3 kinase C2 α knockout mouse

研究代表者

吉岡 和晃 (YOSHIOKA KAZUAKI)

金沢大学・医学系・助教

研究者番号：80333368

研究成果の概要（和文）：本研究では、“クラス II 型 PI3 キナーゼ C2 α ” の機能、特に血管恒常性における役割を明らかにするために、C2 α 遺伝子 K0 マウスを用いて C2 α の生理機能と血管障害における役割を解析することを目的として実施した。K0 マウスの表現型解析から、胎生期血管形成プロセスの異常は血管新生、特に血管成熟過程に起因する可能性が高いと考えられた。また、C2 α ヘテロ K0 マウス血管障害モデルでは、解離性大動脈瘤が高頻度に観察された。C2 α はこれまで全く生理機能が知られてなく、クラス I 型 PI3 キナーゼとは異なる基質特異性、細胞内分布を示すことから、血管恒常性維持に必須の新たな機能的役割を持つ細胞内制御因子でありことが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：Phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI3K) family, which comprises three classes, regulates a diverse array of cellular processes through the generation of 3-phosphoinositides. Although class I PI3Ks including p110 α , p110 β , p110 δ and p110 γ isoforms were well characterized among three classes, the *in vivo* physiological functions of class II PI3Ks, which comprise three members PI3K-C2 α (C2 α), C2 β and C2 γ , remain largely unknown. We found that *Pik3c2a* gene-global disruption (C2 α KO) and conditional loss of C2 α in endothelial cells (ECs) in mice, but not in vascular smooth muscles (VSMCs) and cardiomyocytes, caused embryonic lethality due to impairment of developmental angiogenesis characterized by incomplete EC sprouting and mural-cell (VSMCs and pericytes) coverage. Finally, C2 α -haploinsufficient mice are alive, but exhibit vascular hyperpermeability and a higher incidence of dissecting aortic aneurysms with rupture on angiotensin-II (AngII) infusion. These results provide the first evidence that C2 α plays a novel essential role in endothelial physiology, particularly angiogenesis and barrier integrity, through regulating endosomal trafficking and underscore broader roles for PI3K family members in vascular physiology.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| 2008 年度 | 1,400,000 | 420,000 | 1,820,000 |
| 2009 年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 2010 年度 | 1,100,000 | 330,000 | 1,430,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,700,000 | 1,110,000 | 4,810,000 |

研究分野：分子生理学

科研費の分科・細目：基礎医学・生理学一般

キーワード：血管新生、血管障害、PI3 キナーゼ、血管透過性、解離性大動脈瘤、ノックアウトマウス、モデル動物

1. 研究開始当初の背景

今日、先進国において「メタボリック・シンドローム」の問題は大きな関心を集めている。癌、心臓病、脳卒中は我が国における3大死因であるが、その内、心臓病と脳卒中の基礎疾患として高血圧は重要である。我々はこれまでに高血圧の発症機序を明らかにする一環として血管平滑筋収縮の調節メカニズムに関する一連の研究を行ってきた。その結果、平滑筋の持続的な強い収縮には、低分子量Gタンパク質 Rho を介した Rho キナーゼの活性化が必要であり、我々の詳細な解析により平滑筋での Rho 活性化メカニズムに Ca^{2+} による調節経路が存在、この過程に $C2\alpha$ が関与することを明らかにした。PI3K は、現在哺乳類において、3つのクラス (I, II 及び III)、8つのアイソフォームが存在し、その生成物である $PI(3)P$, $PI(3,4)P_2$ 及び $PI(3,4,5)P_3$ を介して多岐に渡る生理作用を発揮する。我々は RNA 干渉法を用いて、培養血管平滑筋細胞の $C2\alpha$ を特異的にノックダウンした結果、ノルアドレナリン刺激や KCl による膜脱分極を介した収縮応答が有意に阻害されることを見出した。また、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) に高発現する $C2\alpha$ を同様にノックダウンすると、VE カドヘリン分布の異常が生じ、血管透過性が亢進することを見出した (未発表)。これらの観察に基づいて我々は、 $C2\alpha$ が血管恒常性を維持する上で重要な細胞内制御因子であると考え、その遺伝子 KO マウスを作製し、 $C2\alpha$ の血管における役割を明らかにする本実験計画を立案した。

2. 研究の目的

本研究では、“クラス II 型 PI3 キナーゼ $C2\alpha$ ” の機能、特に血管ホメオスタシスにおける役割を明らかにするために、当研究グループが作製した $C2\alpha$ 遺伝子ノックアウト (KO) マウスを用いて $C2\alpha$ の生理機能と血管障害における役割を細胞・分子レベルで解析した。興味深いことに、 $C2\alpha$ KO マウスは発生中期 E9.5 ~ E11.5 において致死となり、マウスの発生・成長過程において必須の分子であることが明らかとなった (未発表)。その表現型は著しい胎児の発育不全であり、血管内皮細胞マーカー CD31 染色等により血管網の著しい未発達を観察されたことから、その死因は血管形成不全であることが示唆された。胎生期の血管形成過程において、初期の脈管形成 (Vasculogenesis)、すなわち内皮細胞の分化、増殖、管腔形成による原始血管叢の構築は $C2\alpha$ KO マウス胎児では野生型と比べて大差はなかったが、その後の血管新生 (Angiogenesis) 過程である「発芽・分岐」と成熟した血管を構築する「血管成熟」の両プロセスが $C2\alpha$ KO マウスでは著しく傷害されて

いた。また、 $C2\alpha$ はマウス及びヒト組織において血管を構成する血管内皮及び平滑筋細胞の両者に発現していた。これらのことから本研究課題では、以下の仮説を立て研究計画の立案を行った。

仮説) クラス II 型 PI3K- $C2\alpha$ はマウス発生過程において必須な PI3 キナーゼであり、血管形成過程のうち特に血管成熟プロセスを調節する細胞内制御因子である。

この $C2\alpha$ の機能は、他の PI3 キナーゼ (クラス I, クラス II ($C2\beta$, $C2\gamma$) 及びクラス III) では代償されず、全く新規な PI3 キナーゼの生理機能である。本研究では、この仮説に対して、全身欠損型 $C2\alpha$ KO マウス、更には血管内皮特異的コンディショナル KO (CKO) 及び血管平滑筋特異的 CKO マウスを用いて、血管形成におけるマウス個体レベルでの $C2\alpha$ の生理的役割を明確にした。

3. 研究の方法

$C2\alpha$ の血管ホメオスタシスにおける役割を明らかにする為に、既に我々独自に作製した以下の3系統の KO マウスを使用した。

1. 全身欠損型 $C2\alpha$ KO マウス ($C2\alpha$ KO) – “Embryonic lethal” (ホモ KO は胎生致死、ヘテロ KO は正常に発育)
2. 血管内皮特異的 $C2\alpha$ KO マウス ($C2\alpha$ - \square KO) – “Perinatal death” (出生前後死亡)
3. 血管平滑筋特異的 $C2\alpha$ KO マウス ($C2\alpha$ -sm \square KO) – “Healthy” (正常に出生、発育)

$C2\alpha$ KO マウス胎児の解析 [平成 20 年度]

$C2\alpha$ KO マウスを用いて、一般染色、免疫組織染色 (組織切片及びホールマウント)、電子顕微鏡による微細細胞構造の観察等により $C2\alpha$ の胎生期血管形成における表現型を解析した。CKO マウスの表現型のこれまでの検討から、内皮細胞の $C2\alpha$ の寄与が大きいと考えられるので、 $C2\alpha$ -eCKO マウスと比較しながら、検討した。

$C2\alpha$ ヘテロ KO マウスの血管障害モデル [平成 21-22 年度]

ヘテロ KO マウスは正常に出生し、発育する。ヘテロ KO マウスでは血管障害ペプチド ATII 慢性投与により野生型 (WT) マウスに比較してより顕著な冠動脈および大動脈の病変が見られた。この病変発症機序を明らかにするために、心臓、大血管組織における血管リモデリング関連遺伝子群の遺伝子発現変化 (RT-PCR, IHC)、炎症性サイトカインの関与、炎症性細胞の浸潤、マトロプロテアーゼ MMP の活性化等について調べた。また、血管内皮及び平滑筋細胞の微細形態、血管組織

の構築、あるいは基底膜、弾性板や外膜の形態の異常の有無を電子顕微鏡により検討した。更に、これらの血管病変発症に関与するC2 α が内皮細胞、平滑筋いずれのC2 α であるかを、C2 α -eCKO及びC2 α -smCKOマウスの比較検討により解明した。

4. 研究成果

平成20年度に行ったC2 α K0マウスの表現型解析から明らかになったことは、

- a. 胎生E9.5~E11.5で致死、
- b. 初期の内皮細胞増殖、初期管腔（原始血管叢）形成、胎盤形成、造血能は正常、
- c. 血管壁への壁細胞（血管平滑筋細胞及びペリサイト）の集積の完全欠失、
- d. 神経管における血管新生（発芽機序による）の欠失、
- e. 内皮細胞間接着の低下、等が観察された。

これらのことから、C2 α K0マウスの胎生期血管形成プロセスの異常は血管新生、特に血管成熟過程に起因する可能性が高いと考えられた。

平成21年度は、C2 α K0マウスにおける血管障害の発生機序を明らかにするために、アンジオテンシンII（AngII）慢性投与モデルを用いて詳細な病態生理解析を行い、以下の事項を明らかにした。

- a. AngIIを慢性投与したところ、約48%のヘテロK0マウスにおいて大動脈瘤の形成が認められ、約30%で大動脈瘤の破裂による出血死した。
- b. 大動脈瘤の多くは、偽腔を伴う解離性大動脈瘤であり、Mac3陽性マクロファージが血管外膜へ動員され、炎症が惹起されていた。
- c. AngII投与により動脈壁のタンパク質分解酵素Matrix Metalloproteinase（MMP）酵素活性が野生型マウスと比較して、顕著に増強されていた。
- d. 更に、ヘテロK0マウスにおいて、VE-cadherinからなる内皮細胞間接着構造の異常がみられ、これを裏付けるように血管透過性が野生型と比較して有意に亢進していた。

以上の結果から、C2 α 発現低下は、血管内皮細胞の機能異常、特に血管透過性亢進、炎症反応の惹起、しいては血管構造の破綻を招くことになり、動脈瘤、動脈硬化、浮腫等多くの血管病発症に関与する可能性が高いことが示された。また、C2 α ヘテロK0マウスで発症する解離性大動脈瘤形成は、血管内皮細胞の障壁機能異常を起因とする血管炎を呈してい

る点で、非常にヒト疾患と類似している。C2 α はこれまで全く生理機能が知られてなく、クラスI型酵素とは異なる基質特異性、細胞内分布を示すことから、血管恒常性維持に必須の新たな機能的役割を持つ分子であり、多くの血管病（動脈硬化、血管閉塞、動脈瘤等）共通の鍵となる分子である可能性が大きい。C2 α の発現、活性を特異的に調節できる薬剤・手法の開発はこれら血管病の有益な治療法となりうることを示唆している。

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16件）

1. Wang F, Okamoto Y, Inoki I, Yoshioka K, et al. (他13名) Sphingosine-1-phosphate receptor-2 deficiency leads to inhibition of macrophage proinflammatory activities and atherosclerosis in Apoe-deficient mice. *J. Clin. Invest.* **120**, 3979-3995 (2010) 査読有
2. Du W, Takuwa N, Yoshioka K, et al. (他6名) S1P(2), the G protein-coupled receptor for sphingosine-1-phosphate, negatively regulates tumor angiogenesis and tumor growth in vivo in mice. *Cancer Res.* **70**, 772-781 (2010) 査読有
3. Young M-S, Azam MA, Okamoto Y, Sato A, Yoshioka K, et al. (他3名) Enhanced Ca²⁺-Dependent Activation of Phosphoinositide 3-Kinase Class II α Isoform-Rho Axis in Blood Vessels of Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension* **56**, 934-941 (2010) 査読有
4. Takuwa N, Ohkura S, Takashima S, Ohtani K, Okamoto Y, Tanaka T, Hirano K, Usui S, Wang F, Du W, Yoshioka K, et al. (他15名) S1P3-mediated cardiac fibrosis in sphingosine kinase 1 transgenic mice involves reactive oxygen species. *Cardiovasc. Res.* **85**, 484-493 (2010) 査読有
5. Qi X, Okamoto Y, Murakawa T, Wang F, Oyama O, Ohkawa R, Yoshioka K, et al. (他5名) Sustained delivery of sphingosine-1-phosphate using poly(lactic-co-glycolic acid)-based microparticles stimulates Akt/ERK-eNOS mediated angiogenesis and vascular maturation restoring blood flow in ischemic limbs of mice. *Eur. J. Pharmacol.* **634**, 121-131(2010) 査読有
6. Takuwa Y, Du W, Qi X, Okamoto Y, Takuwa N, Yoshioka K. Roles of sphingosine-1-phosphate signaling in angiogenesis. *World J Biol Chem.* **1**, 298-306 (2010) 査読有
7. Y Okamoto, F Wang, K Yoshioka, N Takuwa Y Takuwa. Sphingosine-1-Phosphate-Specific G Protein-Coupled Receptors as Novel Therapeutic

- Targets for Atherosclerosis. *Pharmaceuticals* **4**, 117-137 (2010) 査読有
8. Takuwa N, Du W, Kaneko E, Okamoto Y, **Yoshioka K**, Takuwa Y. Tumor-suppressive Sphingosine-1-phosphate Receptor-2 Counteracting Tumor -promoting Sphingosine-1-phosphate Receptor-1 and Sphingosine Kinase 1. *Am J Cancer Res.* **1**, 460-481 (2010) 査読有
 9. **吉岡和晃**, 多久和 陽 [PI3 キナーゼ・ファミリーの細胞内情報伝達機構] 金沢大学十全医学学会雑誌 **119**, 51-55 (2010) 査読無
 10. Takuwa Y., **Yoshioka K**., Okamoto Y. and Takuwa N. The role of class II PI3-kinase signaling pathway in physiology and diseases. *Curr Biodata Targeted Proteins Database1*, [22910], 10.2970/tpdb.2009.246. (2009) 査読有
 11. 多久和 陽, 岡本安雄, 杜 娃, 戚 勳, **吉岡和晃**, 多久和 典子 実験医学 特集 情報伝達をつかさどる生理活性物質 脂質メディエーターの機能「生体におけるスフィンゴシン-1-リン酸シグナル系の機能」**27**(13), 2068-2073 (2009)
 12. **吉岡和晃**, 多久和 陽, 岡本安雄(メディカルレビュー社) 血管医学 特集: 血管収縮制御の分子機構 「カルシウムによる Rho-Rho キナーゼを介したミオシン軽鎖ホスファターゼ制御におけるクラス II 型 PI3 キナーゼ C2 α の役割」**9**(2), 223-230(2008) 査読無
 13. 多久和 陽, **吉岡和晃**, 岡本安雄 シンポジウム I 緑内障薬物治療の未来「Rho-ROCK と平滑筋収縮」眼薬理 **22**, 34-36 (2008) 査読無
 14. 多久和 陽, **吉岡和晃**, 岡本安雄(メディカルレビュー社) 血管医学 特集: 血管収縮制御の分子機構 「脳血管攣縮と活性酸素」**9**(2), 269-274 査読無
 15. Takuwa Y, Okamoto Y, **Yoshioka K**, Takuwa N. Sphingosine-1-phosphate signaling and biological activities in the cardiovascular system. *Biochem. Biophys. Acta*, **1781**, 483-488 (2008). 査読有
 16. Takashima S, Sugimoto N, Takuwa N, Okamoto Y, **Yoshioka K**, et al., (他 4 名)) G_{12/13} and G_q mediate S1P2-induced inhibition of Rac and migration in vascular smooth muscle in a manner dependent on Rho but not Rho kinase. *Cardiovas. Res.* **79**, 689-697 (2008). 査読有
- [学会発表] (計 21 件)
1. **吉岡和晃**, 吉田耕太郎, 崔 弘, 安藝 翔, Kuntal Biswas1, 多久和典子, 岡本安雄, 多久和 陽 [クラス II 型 PI3 キナーゼ C2 α は血管新生と障壁機能に必須である] 第 88 回日本生理学会大会 2011 年 3 月 28-30 日 パシフィコ、横浜 (神奈川、誌上開催)
 2. **吉岡和晃**, 多久和 典子, 岡本 安雄, 多久和 陽 「クラス II α 型 PI3 キナーゼ C2 α は血管新生及びバリアー機能に必須である」 第 18 回日本血管生物医学学会 2010 年 12 月 1-2 日 大阪スカイビル (大阪)
 3. 王 飛, 岡本 安雄, 居軒 功, **吉岡和晃**, 多久和 典子, 多久和 陽 [Sphingosine-1-phosphate receptor-2 deletion inhibits macrophage pro-inflammatory activities and atherosclerosis in mice] 第 18 回日本血管生物医学学会 2010 年 12 月 1-2 日 大阪スカイビル (大阪)
 4. **Yoshioka K**, Yoshida K, Aki S, Biswas K, □ Du W, Qi X, Wang F, Takuwa N, Okamoto Y, Takuwa Y. [Physiological role of class II PI3K-C2 α for vascular formation: conditional knockout mouse study] 第 87 回日本生理学会大会 2010 年 5 月 19-21 日 盛岡市民文化ホール (岩手)
 5. Aki S, **Yoshioka K**, Okamoto Y, Takuwa Y. [Class II PI3K-C2 α regulates angiogenesis via TGF β 1-Smad2/3 signaling in endothelial cell.] 第 87 回日本生理学会大会 2010 年 5 月 19-21 日 盛岡市民文化ホール (岩手)
 6. Okamoto Y, Seok YM, Azam MA, Sato A, **Yoshioka K**, Wang F, Cui H, Takuwa N, Takuwa 「The role of vascular Ca²⁺-PI3KC2 α -Rho axis in hypertension of spontaneously hypertensive rats シンポジウム (血管トーン調節の分子機構とその異常)」 第 87 回日本生理学会大会 2010 年 5 月 19-21 日 盛岡市民文化ホール (岩手)
 7. Takuwa N, Ohkura S, Takashima S, Ohtani K, Usui S, Okamoto Y, Wang F, Du W, **Yoshioka K**, Takuwa Y. “□Bimodal actions of the cardiac sphingosine-1-phosphate signaling revealed in sphingosine kinase 1 transgenic mice: S1P3-mediated, Rho- and active oxygen-dependent, chronic progression of spontaneous cardiac remodeling and cardioprotection against acutely imposed ischemia reperfusion injury in sphingosine kinase 1 transgenic mice.” 第 87 回日本生理学会大会 2010 年 5 月 19-21 日 (岩手)
 8. 杜 娃, 多久和 典子, **吉岡和晃**, 岡本 安雄, 多久和 陽 [スフィンゴ脂質メディエーター情報伝達系(G 蛋白共役型受容体 S 1 P2)を標的としたがん治療の新戦略] 第 69 回日本癌学会学術総会 2010 年 9/22-24 大阪国際会議場(大阪)
 9. Takuwa, Y., **Yoshioka K**., Okamoto, Y., Takuwa N. [A novel mechanism of Ca²⁺ regulation of vascular smooth muscle contraction involving class II PI3 kinase-dependent inhibition of myosin light chain phosphatase] 1st International Symposium of Biorheology 2010 年 6 月 2-4 日 理化学研究所 (埼玉)
 10. 多久和 陽, 岡本 安雄, 多久和 典子, 杜 娃, 戚 勳, **吉岡和晃** 「リゾリン脂質メ

- ディエータースフィンゴシン-1-リン酸受容体 (S1P₂) のシグナル伝達と血管新生制御作用」第7回GPCR研究会 2010年5月7-8日 日本科学未来館 (東京)
11. 多久和 陽、王 飛、岡本 安雄、**吉岡 和晃**、多久和 典子 シンポジウム「脂質メディエーターと動脈硬化」“Role of sphingosine-1-phosphate receptor-2 in atherosclerosis” 第42回日本動脈硬化学会 2010年7月15-16日 長良川国際会議場(岐阜)
 12. 多久和 典子、杜 娃、**吉岡 和晃**、岡本 安雄、多久和 陽 「シンポジウム (リゾ脂質受容体研究の新展開) S1P₂ 受容体によるがん血管新生抑制とそのメカニズム」 第52回日本脂質生化学会 2010年6月14-15日 伊香保会館 (群馬)
 13. Takuwa N, Ohkura S, Takashima S, Ohtani K, Okamoto Y, Usui S, **Yoshioka K**, Takamura M, Kaneko S, Takuwa Y. □”Development of cardiac fibrosis in sphingosine kinase 1 transgenic mice through an S1P₃ receptor-mediated, reactive oxygen species-dependent process” 第74回日本循環器学会 2010年3月5日~7日 京都国際会議場 (京都)
 14. 威 勳、岡本 安雄、村川 智美、王 飛、尾山 治、杉本 直俊、**吉岡 和晃**、杜 娃、多久和 典子、多久和 陽 “マウス虚血後血管新生モデルにおける除酸化S1P製剤を用いた血管新生療法” 第17回日本血管生物医学会 2009年10月8-9日 東大・安田講堂(東京)
 15. Takuwa, Y., **Yoshioka, K.**, Okamoto, Y., Azam, MA., Seok, YM., Asano M., Takuwa N. “The pathophysiological roles of phosphoinositide 3-kinase (PI3K) classII α isoform, a Ca²⁺-dependent regulator of Rho in vascular smooth muscle, in vascular contraction and blood pressure regulation ”IUPS2009 Symposium 2009年7月23-25日名古屋市立大学病院(愛知県)
 16. Takuwa, Y., **Yoshioka, K.**, Okamoto, Y., Azam, M.A., Maeda M., Takuwa, N. “Role of phosphoinositide 3-kinase (PI3K) classII □ isoform, a novel Ca²⁺-dependent regulator of Rho in vascular smooth muscle, in hypertension” The 6th Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology 2009年5月25-28日 石川県立音楽堂 (石川県)
 17. Takashima S., Sugimoto N., Takuwa N., Okamoto Y., **Yoshioka K.**, Takamura M., Kaneko S., Takuwa Y., “G_{12/13} and G_q coordinately mediates S1P₂-induced inhibition of Rac and migration in vascular smooth muscle in Rho-dependent manner” 第73回日本循環器学会 2009年3月20日~22日 大阪国際会議場 (大阪)
 18. Takuwa, Y., Du W., Qi X., Okamoto, Y., Takuwa N., Asano M., **Yoshioka, K.** “S1P₂ is an angiogenesis-suppressive receptor” 4th International Conference on PhospholipaseA2 and Lipid Mediators 2008年12月3-5日 学士会館 (東京都)
 19. Du W, Takuwa N, **Yoshioka K**, Wang F, Nagakura C, Kaneko E, □ Takuwa Y. □”Sphingosine-1-phosphate receptor-2(S1P₂R) negatively regulates tumor angiogenesis, vascular □maturation and integrity in vivo.” 第85回日本生理学会大会 2008年3月25日~27日 京王プラザホテル (東京)
 20. 威 勳、村川 智美、尾山 治、杉本 直俊、王 飛、杜 娃、**吉岡 和晃**、岡本 安雄、多久和 典子、水岸 貴代美、多久和 陽 “除酸化S1P製剤による虚血後血管新生の促進” 第50回日本脂質生化学会 2008年6月5-6日 徳島県郷土文化会館(徳島)
 21. 杜 娃、多久和 典子、**吉岡 和晃**、岡本 安雄、多久和 陽 “リゾリン脂質メディエータースフィンゴシン-1-リン酸(S1P)はS1P₂受容体を介して腫瘍血管新生・成熟を抑制する” 第67回日本癌学会学術総会 2008年10月28-30日 名古屋国際会議場(愛知県)
- 〔図書〕 (計2件)
1. Takuwa Y, Wang F, Okamoto Y, **Yoshioka K**, Takuwa N., John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, U.S.A., Role of sphingosine-1-phosphate signaling in atherosclerosis, Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry (Edited by Chun J, Hla T, Spiegel S, Moolenaar W), 2011 in press.
 2. Wang F, Okamoto Y, **Yoshioka K**, Takuwa Y., Springer, New York, NY, U.S.A., Sphingosine-1-phosphate regulation of macrophages in atherosclerosis” in S-1-P Signaling Methods and Protocols edited by Pébay A and Turksen K. 2011 in press.
- 〔産業財産権〕
○出願状況 (計1件)
- 名称：「非ヒトノックアウト動物、並びにその用途およびその作製方法」
発明者：吉岡和晃、多久和 陽
権利者：金沢大学
種類：特許
番号：特願 2010-090078 号
出願年月日：2010/4/9
国内外の別：国内
- 〔その他〕
ホームページ
<http://web.kanazawa-u.ac.jp/%7Emed04/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉岡 和晃 (YOSHIOKA KAZUAKI)

金沢大学・医学系・助教

研究者番号：80333368