

# Molecular dissection of the physiological role of bioactive sphingosine-1-phosphate and Edg receptors

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-05-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Takuwa, Yoh メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.24517/00050720">https://doi.org/10.24517/00050720</a>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



生理活性脂質スフィンゴシン-1-リン酸・Edg 受容体  
システムの分子生理学的研究

(15390063)

平成 15、16 年度科学研究費補助金( 基盤研究 (B) (2) )  
研究成果報告書

平成 17 年 3 月

研究代表者 多久和 陽

(金沢大学大学院医学系研究科 教授)

# はしがき

## 研究組織

研究代表者：多久和 陽(金沢大学医学系研究科 教授)  
研究分担者：杉本 直俊(金沢大学医学系研究科 講師)  
多久和典子(金沢大学医学系研究科 助手)  
吉岡 和晃(金沢大学医学系研究科 助手)

交付決定額 (配分額) (金額単位：千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成15年度	8,400	0	8,400
平成16年度	6,400	0	6,400
総計	14,800	0	14,800

## 研究発表

### (1)原著論文

1. Y. Banno, Y. Takuwa, M. Yamada, N. Takuwa, K. Ohguchi, A. Hara and Y. Nozawa. Involvement of phospholipase D in insulin-like growth factor-I-induced activation of extracellular signal-regulated kinase, but not phosphatidylinositol 3-kinase or Akt, in chinese hamster ovary cells. *Biochem. J.* 369: 363-368, 2003.
2. H. Ikeda, H. Satoh, M. Yanase, Y. Inoue, T. Tomiya, M. Arai, K. Tejima, K. Nagashima, H. Maekawa, N. Yahagi, Y. Tamtomi, S. Sakurada, Y. Takuwa, I. Ogara, S. Kimura and K. Fujiwara. Antiproliferative action of sphingosine 1-phosphate in rat hepatocytes involves activation of Rho via Edg-5. *Gastroenterology.* 124: 459-469, 2003.

3. N. Sugimoto, N. Takuwa, H. Okamoto, S. Sakurada and Y. Takuwa. Inhibitory and stimulatory regulation of Rac and cell motility by the G12/13-Rho and the Gi-pathways integrated downstream of a single G protein coupled sphingosine-1-phosphate receptor isoform. *Mol. Cell. Biol.* 23: 1534-1545, 2003.
4. D. Shida, J. Kitayama, H. Yamaguchi, Y. Okaji, NH. Tsuno, T. Watanabe, Y. Takuwa and H. Nagawa. Lysophosphatidic acid enhances metastatic potential of human colon carcinoma DLD1 cells through LPA1. *Cancer Res.* 63: 1706-1711, 2003.
5. J. Xu, F. Wang, A. V. Keymeulen, P. Herzmark, A. Straight, K. Kelly, Y. Takuwa, N. Sugimoto, T. Mitchison, and H. R. Bourne. Divergent signals and cytoskeletal Assemblies regulate self-organizing polarity in neutrophils. *Cell* 114: 201-214, 2003.
6. K. Arikawa, N. Takuwa, H. Yamaguchi, N. Sugimoto, J. Kitayama, H. Nagawa, K. Takehara and Y. Takuwa. Ligand-dependent inhibition of B16 melanoma cell migration and invasion via endogenous S1P2 G protein-coupled receptor requirement of inhibition of cellular Rac activity. *J. Biol. Chem.* 278: 32841-32851, 2003.
7. H. Yamaguchi, J. Kitayama, N. Takuwa, K. Arikawa, I. Inoki, K. Takehara, H. Nagawa and Y. Takuwa. Sphingosine-1-phosphate receptor subtype-specific positive and negative regulation of Rac and hematogenous metastasis of melanoma cells. *Biochem. J.* 374: 715-722, 2003.
8. S. Usui, N. Sugimoto, N. Takuwa, S. Sakagami, S. Takata, S. Kaneko and Y. Takuwa. Blood lipid mediator sphingosine-1-phosphate potently stimulates platelet derived growth factor-A and -B chain expression through S1P1-Gi-Ras-MAPK-dependent induction of krüppel-like factor 5. *J. Biol. Chem.* 279: 12300-12311, 2004.
9. M. Yamada, Y. Banno, Y. Takuwa, M. Koda, A. Hara and Y. Nozawa. Overexpression of phospholipase D prevents actinomycin D induced apoptosis through potentiation of phosphoinositide 3-kinase signaling pathways in Chinese hamster ovary cells. *Biochem. J.* 378: 649-656, 2004.

10. D. Shida, J. Kitayama, H. Yamaguchi, K. Hama, J. Aoki, H. Arai, H. Yamashita, K. Mori, A. Sako, T. Konishi, T. Watanabe, T. Sakai, R. Suzuki, H. Ohta, Y. Takuwa and H. Nagawa. Dual mode regulation of migration by lysophosphatidic acid in human gastric cancer cells. *Exp Cell Res.* 301:168-178, 2004.
11. S. Nagasawa, N. Takuwa, N. Sugimoto, H. Mabuchi and Y. Takuwa. Inhibition of Rac activation as a mechanism for negativeregulation of actin cytoskeletal reorganization and cell motility by cyclic AMP. *Biochem J.* 385:737-744, 2005.
12. M. Philippova, D. Ivanov, R. Allenspach, Y. Takuwa, P. Erne and T. Resink. RhoA and Rac mediate endothelial cell polarication and detachment induced by T-cadherin. *FASEB J.* 19:588-590. 2005.
13. T. Senokuchi, T. Matsumura, M. Sakai, M. Yano, T. Taguchi, K. Sonoda, D. Kukidome, K. Imoto, T. Nishikawa, S. Kim-Mitsuyama, Y. Takuwa, E. Araki. Statins suppress oxidized low-density lipoprotein-induced macrophage proliferation by inactivation of small G protein  $\gamma$ -p38 MAPK pathway. *J. Biol. Chem.* 280:6627-6633. 2005
14. H. Ohkawara, T. Ishibashi, T. Sakamoto, K. Sugimoto, K. Nagata, K. Yokoyama, N. Sakamoto, M. Kamioka, I. Matsuoka, S. Fukuhara, N. Sugimoto, Y. Takuwa and Y. Maruyama. Thrombin-induced rapid geranylgeranylation of RhoA as an essential process for RhoA activation in endothelial cells. *J Biol Chem.* 280:10182-10188. 2005.
15. 杉本 直俊, 多久和 典子, 多久和 陽 化学遊走抑制性Gタンパク質共役型受容体 S1P<sub>2</sub>/Edg5 による低分子量Gタンパク質 Rac の抑制とその分子機構 *生化学* 75 : 597-600, 2003.
16. 多久和 典子, 杉本 直俊, 多久和 陽 スフィンゴシン1リン酸受容体による癌浸潤・転移の制御とその分子構造 *実験医学* 23: 218-223, 2005.

## (2) 口頭発表

1. 杉本直俊、多久和典子、多久和 陽 G蛋白質共役型スフィンゴシン-1-

10. D. Shida, J. Kitayama, H. Yamaguchi, K. Hama, J. Aoki, H. Arai, H. Yamashita, K. Mori, A. Sako, T. Konishi, T. Watanabe, T. Sakai, R. Suzuki, H. Ohta, Y. Takuwa and H. Nagawa. Dual mode regulation of migration by lysophosphatidic acid in human gastric cancer cells. *Exp Cell Res.* 301(2):168-78, 2004.
11. S. Nagasawa, N. Takuwa, N. Sugimoto, H. Mabuchi and Y. Takuwa. Inhibition of Rac activation as a mechanism for negativeregulation of actin cytoskeletal reorganization and cell motility by cyclic AMP. *Biochem J.* 385:737-744, 2005.
12. M. Philippova, D. Ivanov, R. Allenspach, Y. Takuwa, P. Erne and T. Resink. RhoA and Rac mediate endothelial cell polarication and detachment induced by T-cadherin. *FASEB J.* 19(6):588-90. 2005.
13. T. Senokuchi, T. Matsumura, M. Sakai, M. Yano, T. Taguchi, K. Sonoda, D. Kukidome, K. Imoto, T. Nishikawa, S. Kim-Mitsuyama, Y. Takuwa, E. Araki. Statins suppress oxidized low-density lipoprotein-induced macrophage proliferation by inactivation of small G protein  $\gamma$ -p38 MAPK pathway. *J. Biol. Chem.* 25:280(8):6627-33. 2005
14. H. Ohkawara, T. Ishibashi, T. Sakamoto, K. Sugimoto, K. Nagata, K. Yokoyama, N. Sakamoto, M. Kamioka, I. Matsuoka, S. Fukuhara, N. Sugimoto, Y. Takuwa and Y. Maruyama. Thrombin-induced rapid geranylgeranylation of RhoA as an essential process for RhoA activation in endothelial cells. *J Biol Chem.* 18;280(11):10182-8. 2005.
15. 杉本 直俊, 多久和 典子, 多久和 陽 化学遊走抑制性Gタンパク質共役型受容体 S1P<sub>2</sub>/Edg5 による低分子量Gタンパク質 Rac の抑制とその分子機構 *生化学* 75 : 597-600, 2003.
16. 多久和 典子, 杉本 直俊, 多久和 陽 スフィンゴシン1リン酸受容体による癌浸潤・転移の制御とその分子構造 *実験医学* 23: (増刊) 218-223, 2005.

## (2) 口頭発表

1. 杉本直俊、多久和典子、多久和 陽 G蛋白質共役型スフィンゴシン-1-

- リン酸受容体 S1P/Edg5 による Rac 活性および細胞遊走の抑制は  $G_{12/13}$ -Rho 情報伝達経路を介する。 第 45 回日本脂質生化学会 2003 年 6 月 20 日
2. 坂野喜子、山田桃子、原 明、多久和 陽、大口健司、野澤義則 ホスホリパーゼ D によるアポトーシス抑制機構。 第 45 回日本脂質生化学会講演旨集 2003 年 6 月 21 日
  3. N. Takuwa, K. Arikawa, H. Yamaguchi, N. Sugimoto, J. Kitayama, K. Nagawa, K. Takehara, Y. Takuwa. Ligand-dependent inhibition of B16 melanoma cell migration and invasion via endogenous S1P<sub>2</sub>/Edg5 G protein-coupled receptor. FASEB summer research conferences. 2003 年 7 月 28 日
  4. N. Sugimoto, N. Takuwa, Y. Takuwa.  $G_{12/13}$ -Rho signaling mediates downregulation of Rac and cell motility by the G protein-coupled sphingosine-1-phosphate receptor S1P<sub>2</sub>/Edg5. FASEB summer research conferences. 2003 年 7 月 28 日
  5. Y. Takuwa, N. Sugimoto, N. Takuwa. Inhibitory and stimulatory regulation of Rac and cell motility by the  $G_{12/13}$  and  $G_i$  signaling pathways integrated downstream of a single Edg receptor. 第 76 回日本生化学会大会 2003 年 10 月 16 日
  6. N. Sugimoto, N. Takuwa, Y. Takuwa. Rho but not Rho kinase, mediates inhibition of Rac and cell migration by the G protein-coupled receptor S1P<sub>2</sub>/EDG5 第 76 回日本生化学会大会 2003 年 10 月 17 日
  7. N. Takuwa, K. Arikawa, N. Sugimoto, K. Takehara, Y. Takuwa. Ligand-dependent inhibition of B16 melanoma cell migration and invasion via endogenous S1P<sub>2</sub> G protein-coupled receptor. 第 76 回日本生化学会大会 2003 年 10 月 18 日
  8. S. Takashima, N. Sugimoto, N. Takuea, Y. Takuwa. The small GTPase Rho mediates sphingosine-1-phosphate induced inhibition of chemotaxis toward PDGF through inhibiting Rac in vascular smooth muscle cells. 第 76 回日本生化学会大会 2003 年 10 月 16 日
  9. 杉本直俊、多久和典子、多久和 陽 スフィンゴシン-1-リン酸受容体による細胞運動制御-- $G_{12/13}$ -Rho シグナルと  $G_i$  シグナルによる Rac 活性化の二方向性調節--。第 26 回日本分子生物学会年会 2003 年 12 月 13 日
  10. Inoki, N. Takuwa, N. Sugimoto, S. Sakagami, S. Takata, S. Kaneko, Y. Takuwa. Sphingosine-1-Phosphate Inhibits the Formation of Tube-Like Structures via Its

- Receptor Edg5 in Vascular Endothelial Cells. 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会 2004 年 3 月 28 日
11. S. Nagasawa, N. Takuwa, N. Sugimoto, H. Mabuchi, Y. Takuwa. CyclicAMP-mediated Inhibitory Regulation of Rac Activation and Cell Migration by the EP2subtype of ProstagalandinE2(PGE2) Receptors in Vascular Smooth Muscle. 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会 2004 年 3 月 28 日
  12. S. Takashima, N. Sugimoto, N. Takuwa, S. Takata, Y. Takuwa. G<sub>q</sub>- and G<sub>12/13</sub>-coupled activation of Rho mediates inhibitory regulation of cellular Rac and chemotaxis in VSMCs. 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会 2004 年 3 月 29 日
  13. S. Usui, N. Sugimoto, N. Takuwa, S. Sakagami, S. Kaneko, S. Takata, Y. Takuwa. Knockdown of Edg1 Gene Expression by RNA Interference Abolishes Sphingosine-1-Phosphate-Induced Platelet-Derived Growth Factor-B Chain Expression in Vascular Smooth Muscle Cells. 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会 2004 年 3 月 27 日
  14. T. Ishibashi, H. Ohkawara, M. Kamioka, T. Sakamoto, K. Sugimoto, N. Sakamoto, K. Yokoyama, Y. Takuwa, Y. Maruyama. Mechanism and role of geranylgeranylation in RhoA activation in endothelial dysfunction. 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会 2004 年 3 月 28 日
  15. H. Ohkawara, T. Ishibashi, T. Sakamoto, K. Sugimoto, K. Yokoyama, Y. Takuwa, Y. Maruyama. Intravenous administration of statin prevents RhoA activation-triggered eNOS downregulation and reactive oxygen species induced by thrombin in rats. 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会 2004 年 3 月 29 日
  16. K. Sugimoto, T. Ishimashi, T. Sakamoto, H. Ohkawara, N. Sakamoto, K. Yokoyama, M. Kamioka, T. Teramoto, Y. Takuwa, Y. Maruyama. Inhibition of matrix, metalloproteinases(MMPs) suppresses the RhoA-dependent eNOS downregulation induced by oxidized LDL in endothelial cells. 第 68 回日本循環器学会総会・学術集会 2004 年 3 月 27 日
  17. 「New Aspect of Phospholipid Biology 2004」 シンポジウム
  18. 多久和 陽 低分子量 G 蛋白質による血管機能制御の新展開
  19. N. Sugimoto, N. Takuwa, Y. Takuwa. Rho, but not Rho kinase, mediates

- inhibition of IGF I-induced Rac activation and chemotaxis by the G protein-coupled receptor EDG5. 第 81 回日本生理学会大会 2004 年 6 月 2 日
20. Inoki, N. Takuwa, N. Sugimoto, Y. Takuwa. Sphingosine-1-Phosphate Inhibits Formation of Tube-Like Structures via Its Receptor Edg5 in Vascular Endothelial Cells. 第 81 回日本生理学会大会 2004 年 6 月 2 日
  21. S. Usui, N. Sugimoto, N. Takuwa, Y. Takuwa. Knockdown of Edg1 gene expression by RNA interference abolishes sphingosine 1 phosphate induced PDGF B chain expression in VSMCs. 第 81 回日本生理学会大会 2004 年 6 月 2 日
  22. S. Takashima, N. Sugimoto, N. Takuwa, Y. Takuwa. Gq-and G<sub>12/13</sub>-coupled activation of Rho mediates inhibitory regulation of cellular Rac and chemotaxis in VSMCs. 第 81 回日本生理学会大会 2004 年 6 月 2 日
  23. 平成 16 年度第 1 回研究者代表者会議及び国際シンポジウム 2004
  24. Y. Takuwa. Receptor subtype-specific S1P signaling and biological activities. —Negative regulation of cell motility— Glycolipid and Sphingolipid Biology Gordon Conference 2004
  25. Y. Takuwa. Sphingosine-1-phosphate signaling in vascular cells. スフィンゴ脂質国際シンポジウム 2004 年 11 月 4 日
  26. Y. Takuwa. Sphingosine-1-phosphate receptor signaling: regulation of small G-proteins and cell functions. 2<sup>ND</sup> International Conference on Phospholipases A2 & 8<sup>TH</sup> International Congress on Platelet-Activating Factor and Related Lipid Mediators. Berlin 2004 年
  27. N. Sugimoto, N. Takuwa, Y. Takuwa. Lysophosphatidic acid (LPA) receptor LPA1/Edg2 generates both the stimulatory and inhibitory signals for Rac and cell migration. 第 77 回日本生化学会大会 2004 年 10 月 15 日
  28. N. Takuwa, N. Sugimoto, K. Arikawa, H. Yamaguchi, S. Usui, Y. Takuwa. S1P receptor subtype-specific bidirectional regulation of cell migration, invasion and hematogenous metastasis. 第 77 回日本生化学会大会 2004 年 10 月 15 日
  29. Inoki, I, Takuwa, N, Sugimoto, N, Takuwa, Y. Sphingosine-1-Phosphate Inhibits Formation of Tube-Like Structures via Its Receptor Edg5 in Vascular Endothelial Cells. 第 1 回日本血管生物医学会・Japan-Korea Joint Symposium on Vascular Biology 2004

30. 杉本 直俊、多久和 典子、多久和 陽 リゾフォスファチジン酸受容体 LPA1/Edg2 による低分子量 G 蛋白質 Rac 及び細胞遊走の制御 第 27 回  
日本分子生物学会年会 2004 年 12 月 8 日

(3) 出版物

1. 多久和 陽 血小板と生理活性脂質 「EDG 受容体による細胞運動制御とそのシグナル伝達」 p111-122 尾崎由基男他 金芳堂
2. 多久和 陽 KEY WORD 分子高血圧 「プロテインキナーゼ C」 p154-155 荻原敏明他 先端医学社