

## 研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		脂質メディエーターの輸送機構の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Molecular mechanism of transport system of a lipid mediator			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓) カワハラ	名) アツオ	研究期間 B	2009～ 2011年
	漢字 CB	川原	敦雄	報告年度 YR	2011年
	ローマ字 CZ	Kawahara	Atsuo	研究機関名	国立循環器病研究センター
研究代表者 CD 所属機関・職名		国立循環器病研究センター・室長			
概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。)					
<p>脂質は、糖質やタンパク質と並ぶエネルギー源であり、生体膜の主要構成成分である。加えて、近年、脂質が生体内でシグナル分子として機能することが示され、脂質メディエーターと定義されている。脂質メディエーターの合成や分解を担う酵素反応や受容体を介するシグナル伝達の分子機序は次第に明らかになってきているが、脂質メディエーターの分泌機構に関しては、十分な理解が得られていない。これまでに、心臓発生に異常を示すゼブラフィッシュ変異体の機能解析から、その原因遺伝子である新規の膜分子 Spns2 が、脂質メディエーターの一つであるスフィンゴシン-1-リン酸(S1P)の輸送体として機能していることを明らかとした。本研究では、Spnsファミリーに属するSpns2の機能解析を行った。</p> <p>Spnsファミリーは、Spns1-3から構成されるが、Spns1およびSpns3のmRNAをSpns2ゼブラフィッシュ変異体胚に注入しても表現型の回復が認められなかった。また、Spns1およびSpns3の発現抑制を誘導した場合、胚発生異常を引き起こすが、Spns2変異体に認められる心臓発生異常は認められなかった。これらの結果は、Spnsファミリーが、それぞれ異なる器官形成を制御していることを示唆していた。Spns2変異体の表現型は、S1P受容体-2(S1PR2)の変異体の表現型と類似するが、野生型、Spns2発現抑制胚およびS1PR2発現抑制胚からRNAを抽出しマイクロアレイ解析を行い、Spns2発現抑制胚とS1PR2発現抑制胚で特異的に発現が変動する遺伝子群(191遺伝子)を同定した。これらの候補遺伝子は、Spns2分子によるS1P分泌機構およびS1Pを介するシグナル伝達に関与していることが期待される。</p>					
キーワード FA	脂質メディエーター	輸送体	S1P	Spns2	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA									
研究機関番号 AC					シート番号									

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

欧文概要 EZ

Lipid is an energy source and is a main component of biomembrane. In addition, bioactive lipid is shown to function as a signaling molecule: that is defined as a lipid mediator. Although the molecular mechanism of the signal transduction pathway mediated by a lipid mediator gradually become clear, the secretion mechanism of a lipid mediator is not fully understood. From the analysis of the zebrafish mutant defective in cardiac development, we have isolated a transmembrane protein Spns2 that functions as a transporter of sphingosine-1-phosphate (S1P). In this study, we have analyzed the functional roles of Spns2.

Spns family proteins consist of Spns1-3. Injection of Spns1 or Spns3 mRNA in the Spns2 mutant could not rescue the cardiac defects of the mutant. Further, the knockdown of Spns2 and Spns3 resulted in embryonic abnormalities quite different to the Spns2 mutant phenotype, suggesting that individual Spns proteins possess distinct functions. We isolated total RNA from wild-type, Spns2-deficient embryo and S1PR2- deficient embryo, and performed the microarray analysis. We identified the candidate genes (191 genes) that are specifically affected in both Spns2- and S1PR2-deficient embryos. We will perform the functional analysis of the candidate genes in the context of S1P secretion and S1P signaling pathway.