

〔総 説〕

G2A 受容体のリガンドと活性化機構

一條 祐太¹⁾・戸村 秀明^{1,2,3)*}

(2014年9月22日受理)

Activation mechanisms and ligands of G2 accumulation (G2A)

Yuta ICHIJO and Hideaki TOMURA*

Abstract

To maintain homeostasis in the body, receptors sense internal and external environmental stimuli. G-protein-coupled receptors (GPCRs) mediate various cellular functions including its proliferation, adhesion and migration. They also play pivotal roles in development, homeostasis, inflammation and immunity. G2A was reported as a stress-inducible GPCR that prompts the cell cycle arrest at G2/M periods in murine bone marrow B lymphoid cells when serum-starved or DNA-damaged. In this review, we will discuss about ligands and functions of G2A.

要 旨 生物は恒常性を維持するために、生体内外の情報を伝達する受容体を発達させてきた。受容体のうち G タンパク質共役型受容体 (GPCR) は、細胞増殖・遊走・接着など多様な細胞機能に関与しており、発生・代謝・炎症・免疫の中心的な役割を担っている。

GPCR に属する G2A 受容体は、細胞の飢餓状態や DNA 損傷時に、B リンパ球の G2/M 期の移行を抑制するストレス誘導性 GPCR として報告された。本稿では、G2A 受容体のリガンドとその機能を中心に紹介する。

キーワード：G タンパク質共役型受容体，シグナル伝達，G2A，LPC，プロトン

1. はじめに

多細胞生物は体を構成する細胞間で緊密な情報伝達 (シグナル伝達) を行うことで、恒常性を保っている。シグナル伝達系の異常は免疫疾患，がん，代謝性疾患，神経変性疾患などを発症することから，多細胞生物においてシグナル伝達は重要な役割を担っていることがわかる。

シグナル伝達は細胞外からの情報を細胞内に伝え，最終的には核内の転写因子による特定遺伝子の転写調節や，増殖・分化・遊走などの各種細胞応答を引き起こす。細胞外からの情報を感知する受容体のうち，細胞膜上の受容体は大きく分けて3種類が存在する。三量体 G タンパク質を介する G-protein-coupled receptor (GPCR) と，イオンチャンネル型受容体，そして酵素連結型受容体である。このうち GPCR はその種類が多く，多様な刺激を受け取れること，また各々の受容体に対するリガンド特異性が高いという特徴を有する受容体群である。これらの特徴から，現在開発されている医薬品の約30%が GPCR を標的としているともいわれている (Chalmers et al, 2002)。し

¹⁾ 明治大学大学院農学研究科，²⁾ 明治大学農学部，³⁾ 明治大学生殖内分泌学研究所

214-8571 神奈川県川崎市多摩区東三田 1-1-1

* E-mail: tomurah@meiji.ac.jp;

TEL:[044]-934-7825 ; FAX : 044-934-7825

たがって GPCR の研究は、新規の創薬の標的を考えると非常に重要なものとなっている。本稿では、現在研究を行っている GPCR に属する G2A 受容体のリガンドとその機能について、GPCR 一般の研究の背景を含めて紹介する。

2. G2A とは

GPCR は細胞膜を 7 回貫通し、細胞外に N 末端、細胞内に C 末端を突き出した構造となっている。GPCR は、光・匂い・味などの外来の刺激や、神経伝達物質・ホルモン・イオンなどの内因性の刺激を感知し、細胞内に情報を伝達する働きをしており、ヒトでは約 800 種類の GPCR が存在するとされている (Beukers et al, 2005)。

G2A は最初、細胞の飢餓状態や DNA 損傷時においてリンパ球の G2/M 期への細胞周期の進行を抑制するストレス誘導性 GPCR として報告された (Weng et al, 1998)。実際、G2A の発現はストレス刺激により ProB 細胞や T 細胞などのリンパ球で誘導される。また、G2A は免疫細胞以外にも多種多様な細胞に発現している。たとえば、繊維芽細胞において G2A は、G₁₃ を介して、RhoA の活性化やアクチンストレスファイバーの形成を促すという報告がなされている (Kabarowski et al, 2000)。これらの知見は、G2A が細胞増殖や細胞骨格の再編成に関与していることを示唆している。最近、G2A がアテローム性動脈硬化に関わる貪食細胞 (マクロファージ) に過剰に発現していることが観察された (Rikitake et al, 2009)。アテローム性のプラーク発生は、慢性炎症応答の一種である。G2A を欠損させたマウスは、発生過程で自己免疫性症候群の一種である Systemic Lupus Erythematosus (SLE) の症状を呈する (Le et al, 2001)。さらに、NIH-3T3 細胞に G2A を過剰発現させるとフォーカス形成を引き起こす (Zohn et al, 2000)。細胞が癌化すると、正常細胞の性質の一つである細胞同士の接触阻止が消失するが、フォーカス形成はこの性質が消失したことにより引き起こされる。これらの結果は、G2A は炎症反応や免疫機能、がんの発生・進展に関与する可能性を示唆している。

3. G2A のリガンド

3-1. リガンド候補としての lysophosphatidylcholine

Lysophosphatidylcholine (LPC) は、phospholipase A2 (PLA2) によって細胞膜から、また悪玉コレステロールである low density lipoprotein (LDL) が酸化変性を受ける際に、産生される。LPC は生体内で、polymorphonuclear leucocyte (PMN) を介した acute lung injury (ALI) を引き起こす (Silliman et al, 1998)。LPC はまた、PMN を介した内皮細胞への障害活性を示した (Wyman et al, 2002)。さらに、LPC は内皮細胞における intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 や monocyte chemotactic protein (MCP)-1 の発現や産生を促し (Kume et al, 1995; Murugesan et al, 2003)、マクロファージと T 細胞の走化性を刺激した (Quinn et al, 1988)。このように LPC はアテローム性動脈硬化の発症、進展に関与している可能性がある。その他 LPC は、G2A を介してアクチン骨格の再編成や接着点の構築 (Kabarowski et al, 2000; Zohn et al, 2000)、マクロファージと T 細胞の走化性の刺激 (Radu et al, 2004; Han et al, 2004; Yang et al, 2004; Wang et al, 2005)、炎症性サイトカインである interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-12, tumor necrosis factor (TNF)- α の分泌の促進 (Qin et al, 2014)、mitogen-activated protein kinase (MAPK) の活性化 (Wang et al, 2005; Kabarowski et al, 2001)、細胞内セカンドメッセンジャーの一つである cyclic adenosine monophosphate (cAMP) の蓄積 (Lin et al, 2003) や、アポトーシスの誘導 (Lin et al, 2003) を引き起こすといった報告がなされている。

このように、LPC が G2A を介して各種細胞応答に関与するとの報告は多い。しかしながら現在までに、LPC が直接 G2A に結合する、すなわちリガンドであるとの確証はない。実際、G2A を安定的に発現させた chinese hamster ovary (CHO)-K1 細胞では LPC による細胞内 Ca²⁺ の上昇は観察されなかった (Obinata et al, 2005)。また、Jurkat T cells の細胞内 Ca²⁺ の変化に関して、2 つのグループ間の報告が異なっている (Legradi et al, 2004; Im et al, 2006) な

ど、LPC が G2A の直接のリガンドであることに関しては議論の余地がある。これに関連して、LPC が G2A を細胞膜上に再編成させるという報告がなされた (Wang et al, 2005)。LPC による G2A の活性化機構の一部を説明するものとして、興味深い。

LPC による G2A を介したシグナル伝達様式の概略を図 1 に示す。

3-2. リガンド候補としてのプロトン

哺乳類体内の pH は 7.4 前後で厳密に調節されている。しかし、pH の局所的な低下は種々の場所で生じている。この局所的な pH の低下が周辺細胞の機能に多彩な影響を及ぼす。生体が各種ストレスにさらされると、免疫細胞がその部位に遊走・浸潤し、プロスタグランジン類や炎症性サイトカインなどを産生する。その結果、炎症反応が引き起こされる。炎症部位は、炎症周囲の細胞や免疫細胞の解糖系の亢進に伴う乳酸

産生の増加により pH が低下しているため、免疫細胞の機能は pH の低下により影響を受けるものと予想される (Lardner et al, 2001)。

ヒト G2A は 2004 年に、細胞外 pH の低下に伴い活性化される、プロトン感知性受容体であるとの報告がなされた (Murakami et al, 2004)。プロトン感知性受容体のプロトン感知には、細胞外領域に存在するヒスチジン残基 (H) が関与していることが報告されている (Ludwig et al, 2003)。実際にヒト G2A の N 末から 174 番目に位置するヒスチジンをフェニルアラニンに置換した変異体は、pH の低下によるイノシトールリン酸の産生が減弱することから、G2A のプロトン感知にもヒスチジン残基が関与していることが示されている (Murakami et al, 2004)。一方 G2A は、pH 7.4 においてもすでに受容体の活性化が観察されている (Murakami et al, 2004)。すなわち生体内で、この受容体はある程度、恒常的に活性化しているものと

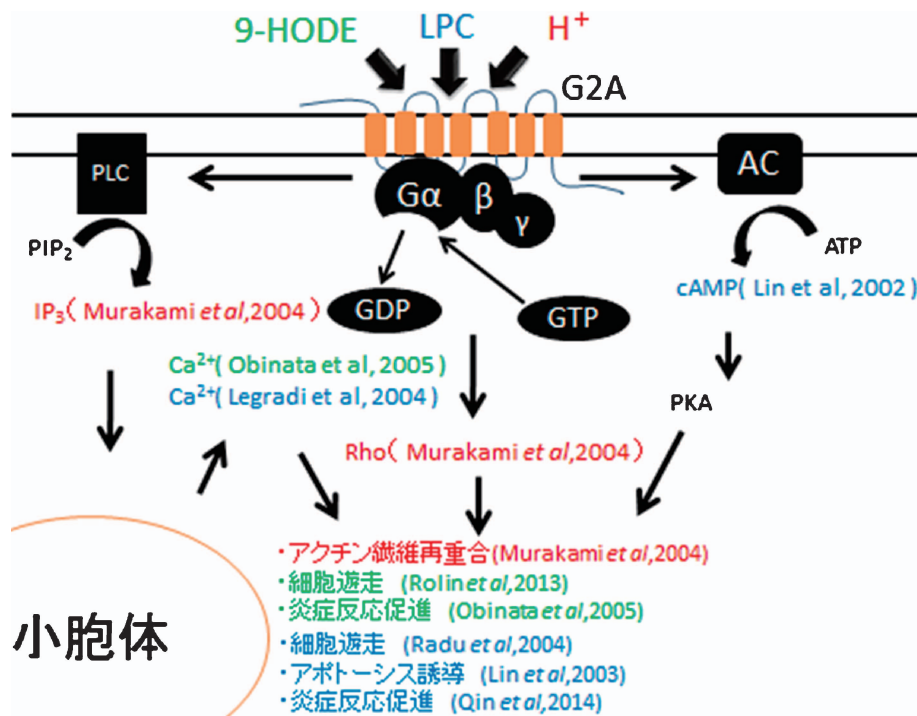


図 1 G2A 受容体の各種リガンド候補を介した細胞内シグナル伝達と細胞応答

各リガンド候補刺激を介して活性化されるシグナル伝達、細胞応答を参考文献とともに LPC(青)、H⁺(赤)、9-HODE(緑)で示した。

Gα: 三量体 G タンパク質 α サブユニット, β: 三量体 G タンパク質 β サブユニット, γ: 三量体 G タンパク質 γ サブユニット, PLC: phospholipase C, AC: adenylyl cyclase, PIP₂: phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate, DAG: diacylglycerol, IP₃: phosphatidylinositol 1, 4, 5-trisphosphate, GTP: guanosine triphosphate, GDP: guanosine diphosphate, ATP: adenosine triphosphate, cAMP: cyclic adenosine monophosphate

考えられる。そこでヒスチジンの側鎖の pKa (~6.0) よりアルカリ側に pKa を持つアミノ酸が、この恒常的な活性化に関与する可能性を検証するため、ヒト G2A の N 末から42番目に存在するアルギニン残基 (R) と31番目に存在するリジン残基 (K) をアラニン (A) に置換した変異体を利用された。その結果、これらの変異体で受容体活性化の低下が観察された (Ogawa et al, 2010)。これらの結果は、G2A は生体内において (pH7.4の状態) すでに一部が活性化しているが、アシドーシス時にはその活性化が促進されることを示している。一方、上記ヒト G2A のプロトン感知に関与するヒスチジン残基は、マウス G2A では保存されていない。実際、マウス G2A はプロトン感知性が欠如していること (Radu et al, 2004) から、G2A がプロトン感知性の受容体であるとの解釈には議論の余地がある。この点に関して LPC の場合と同様に、細胞外 pH の低下に伴い G2A が細胞膜へ再編成されるとの報告がなされた (Lan et al, 2014)。

プロトンによる G2A を介したシグナル伝達様式の概略を図 1 に示す。

3-3. リガンド候補としての 9-HODE

G2A はまた、9-hydroxyoctadecadienoic acid (9-HODE) で活性化されるとの報告がなされた (Obinata et al, 2005)。9-HODE は、リノール酸や LDL が酸化されることで生成される。G2A を過剰発現させた CHO 細胞において、9-HODE は濃度依存的に細胞内 Ca^{2+} を上昇させた。さらにその上昇は $G_{i/o}$ 阻害薬である百日咳毒素 (PTX) により、部分的に阻害された (Obinata et al, 2005) ことから、この応答は G2A- $G_{i/o}$ を介したものであることが示唆された。9-HODE の G2A への直接的な結合はまだ報告されていないが、Human embryonic kidney 293 (HEK293) 細胞に G2A と G_i を共発現させたのち、guanosine triphosphate (GTP) γ S の結合活性を調べたところ、9-HODE の濃度依存的に G_i への GTP γ S の結合が促進した (Obinata et al, 2005)。すなわち、膜レベルで 9-HODE 依存的な G_i の活性化が起こることが確認された。これらの結果は、9-HODE は G2A

のリガンドである可能性を示唆している。

G2A が発現しているナチュラルキラー (NK) 細胞では、LPC と 9-HODE は細胞内 Ca^{2+} を上昇させる (Rolin et al, 2012)。また、9-HODE は NK 細胞の走化性を促進すると同時に、interferon (IFN)- γ の産生も促進した (Rolin et al, 2012)。これらの結果は、9-HODE が G2A を介して免疫機能を調節する可能性を示している。

免疫系細胞以外に、normal human epidermal keratinocytes (NHEK) 細胞において 9-HODE は、IL-6, IL-8, GM-CSF の分泌を促進した (Hattori et al, 2008)。この分泌の促進は G2A の siRNA により抑制されたことから、G2A を介したものと考えられる。

G2A はまた皮膚表皮細胞から産生される 9-HODE に応答して、IL-6, IL-8 といった炎症性サイトカインの分泌を促し、周囲の細胞に炎症反応を引き起こす可能性も示されている (岸本 et al, 2011)。

9-HODE による G2A を介したシグナル伝達様式の概略を図 1 に示す。

4. G2A 欠損マウス

G2A 欠損マウスに関して、その成長、繁殖、形態に関して大きな異常はこれまでに報告されていない。これまで述べてきたように、G2A は免疫系の細胞に多く発現していること、また炎症性サイトカインの産生に関与していることなどから、欠損マウスは免疫、炎症反応に異常が観察されるものと予想される。

実際、G2A 欠損マウスは、全身性エリテマトーデス様の遅発性自己免疫疾患症状を呈することが最初に報告された (Le et al, 2001)。しかしながらその後、このような自己免疫疾患症状は呈しないとの報告もなされた (Osmers et al, 2009)。これら 2 つの相反する結果の解釈として、実験に用いた欠損マウスの遺伝的背景が異なっている点が挙げられている。すなわち、自己免疫疾患様の症状を呈したマウスは Balb/C と 129sv 系統の交雑種であるのに対し、呈さなかったマウスは C57BL6J 系統であった。G2A の生体内での機能は、遺伝的背景の違いにより異なることが示唆される。

表 1 G2A 欠損マウスの報告

発表年	雑誌名	第一著者	論文名	概要
2001	Immunity	Lu Q. Le	Mice Lacking the Orphan G Protein-Coupled Receptor G2A Develop a Late-Onset Autoimmune Syndrome	T 細胞が過剰に増殖 遅発的な自己免疫疾患
2005	Lipid Research	Brian W. Parks	Loss of G2A promotes macrophage accumulation in atherosclerotic lesions of low density lipoprotein receptor-deficient mice	マクロファージと T 細胞の数は変化なし 動脈硬化病変の安定性に関係
2006	Arterioscler Thromb Vasc Biol	Brian W. Parks	Loss of the Lysophosphatidylcholine Effector, G2A, Ameliorates Aortic Atherosclerosis in Low-Density Lipoprotein Receptor Knockout Mice	G2A と LDL の二重欠損マウス 動脈硬化巣の発生を抑制する
2007	Circ Res	David T. Bolick	Absence of the G Protein-Coupled Receptor G2A in Mice Promotes Monocyte/Endothelial Interactions in Aorta	炎症性サイトカインの上昇を促進 大動脈壁と単球との相互作用に影響
2008	Circ Res	David T. Bolick	G2A Deficiency in Mice Promotes Macrophage Activation and Atherosclerosis	ApoE と G2A の二重欠損マウスは アテローム性動脈硬化発生を促進
2009	Arterioscler Thromb Vasc Biol	Brian W. Parks	ApoE-Dependent Modulation of HDL and Atherosclerosis by G2A in LDL Receptor-Deficient Mice Independent of Bone Marrow-Derived Cells	ApoE 依存的に G2A 欠損マウスは 動脈壁のアテローム動脈硬化発生を阻害
2009	Neuroimmunology	Osmers I.	Deletion of the G2A receptor fails to attenuate experimental autoimmune encephalomyelitis	C57BL6J マウスでは、自己免疫疾患が観察されず

炎症応答に関しては、G2A 欠損マウスではアテローム性の動脈硬化発症が抑制されるとの報告がなされている (Parks et al, 2005)。アテローム性の動脈硬化症は慢性炎症性疾患の一種である。G2A と LDL 受容体の二重欠損マウスは、LDL 受容体欠損マウスと比較して動脈硬化病変の初期形成には大きな変化が観察されないが、その後の進展が顕著に抑制されていた (Parks et al, 2006)。また G2A と ApoE を欠損させた二重欠損マウスでは、マクロファージのアポトーシスを抑制することで、アテローム性の動脈硬化発症を促進する (Bolick et al, 2008)。したがって G2A 欠損によるアテローム性の動脈硬化発症の抑制は、ApoE 依存的であることがわかる (Parks et al, 2009)。G2A /ApoE 欠損マウスの大動脈では、正常マウスと比較して、単球が約10倍以上接着し、さらにその血管内皮細胞においては、接着因子の ICAM や E-selectin の発現が 2 倍、IL-6 や MCP の発現が 3 倍程度増加していた (Bolick et al, 2007)。泡沫化したマクロファージに高い G2A の発現が観察されるという報告 (Rikitake et al, 2002) を合わると、G2A が動脈硬化発症、進展に大きな役割を果たしている事が示唆される。

これまで述べた 3 種の刺激により引き起こされる

応答の概略を図 1 にまとめた。また G2A 欠損マウスのこれまでの報告と、その概要を表 1 に示した。

5. おわりに

G2A を活性化する物質として LPC, プロトン, 9-HODE がこれまでに報告されている。しかしながら、これら 3 種の活性化刺激が直接、G2A に作用するとの報告はまだない。G2A の真のリガンドはまだみつかっていない可能性がある。LPC, プロトンは G2A の直接のリガンドとしてではなく、G2A の細胞膜への発現の安定化に関与し、結果として G2A の活性化に寄与しているのかもしれない。G2A 欠損マウスの知見から、G2A は自己免疫疾患や、動脈硬化の発症や進展に関与する可能性がある。G2A の真のリガンドの探索や活性化機構のさらなる解析は、上記疾患に対する新たな創薬の開発につながる可能性を秘めている。

参考文献

- Beukers MW, Ijzerman AP. (2005): Techniques: how to boost: GPCR mutagenesis studies using yeast. Trends Pharmacol Sci, 26: 533-539.
- Bolick DT, Whetzel AM, Skafren M, Deem TL, Lee J & Hedrick CC. (2007): Absence of the G protein-coupled recep-

- tor G2A in mice promotes monocyte/endothelial interactions in aorta. *Cir. Res*, 100: 572–580.
- Bolick DT, Skafien MD, Johnson LE, Kwon SC, Howatt D, Daugherty A, Ravichandran KS, Hedrick CC. (2008): G2A deficiency in mice promotes macrophage activation and atherosclerosis. *Cir. Res*, 104: 318–327.
- Chalmers DT, Behan DP. (2002): The use of constitutively active GPCRs in drug discovery and functional genomics. *Nature Reviews Drug Discovery*, 1: 599–608.
- Hattori T, Obinata H, Ogawa A, Kishi M, Tatei K, Ishikawa O, & Izumi T (2008): G2A plays proinflammatory roles in human keratinocytes under oxidative stress as a receptor for 9-hydroxyoctadecadienoic acid. *Invest. Dermatol*, 128: 1123–1133.
- Han KH, Hong KH, Ko J, Rhee KS, Hong MK, Kim JJ, Kim YH, Park SJ. (2004): Lysophosphatidylcholine up-regulates CXCR4 chemokine receptor expression in human CD4 T cells. *J. Leukoc. Biol*, 76: 195–202.
- Im YJ, Lee YK, Chung HY, Im DS. (2006): Multiple actions of lysophosphatidylcholine in human Jurkat T cells. *Acta Pharmacol Sin*, 27: 700–707.
- Kabarowski JHS, Feramisco JD, Le LQ, Gu JL, Luoh SW, Simon MI, and Witte ON. (2000): Direct genetic demonstration of G alpha 13 coupling to the orphan G protein-coupled receptor G2A leading to Rho-A-dependent actin rearrangement. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 12109–12114.
- Kabarowski JH, Zhu K, Le LQ, Witte ON, Xu Y. (2001): Lysophosphatidylcholine as a ligand for the immunoregulatory receptor G2A. *Science*, 293: 702–705 (retracted).
- Kume N, Ochi H, Nishi E, Gimbrone MA Jr, Kita T. (1995): Involvement of protein kinase C-independent mechanisms in endothelial ICAM-1 up-regulation by lysophosphatidylcholine. *Ann. N. Y. Acad. Sci*, 748: 541–542.
- Lardner A. (2001): The effects of extracellular pH on immune function. *J. Leukoc. Biol*, 69: 522–530.
- Lan W, Yamaguchi S, Yamamoto T, Yamahira S, Tan M, Murakami N, Zhang J, Nakamura M, Nagamune T. (2014): Visualization of the pH-dependent dynamic distribution of G2A in living cells. *Faseb*, 28: 3965–3974.
- Légrédi A, Chitu V, Szukacsov V, Fajka-Boja R, Székely Szücs K, Monostori E. (2004): Lysophosphatidylcholine is a regulator of tyrosine kinase activity and intracellular Ca(2+) level in Jurkat T cell line. *immunology*, 91: 1–21.
- Lin P, Ye RD. (2003): The lysophospholipid receptor G2A activates a specific combination of G proteins and promotes apoptosis. *Biol. Chem*, 278: 14379–14386.
- Le LQ, Kabarowski JH, Zhigang Weng, Satterthwaite AB, Harvill ET, Jensen ER, Miller JF, and Witte ON. (2001): Mice Lacking the Orphan G Protein-Coupled Receptor G2A Develop a Late-Onset Autoimmune Syndrome. *immunity*, 14, 561–571.
- Ludwig MG, Vanek M, Guerini D, Gasser JA, Jones CE, Junker U, Hofstetter H, Wolf RM, Seuwen K. (2003): Proton-sensing G-protein-coupled receptors. *nature*, 425: 93–98.
- Murakami N, Yokomizo T, Okuno T, Shimizu T. (2004): G2A is a proton-sensing G-protein-coupled receptor antagonized by lysophosphatidylcholine. *Biol Chem*, 279: 42484–42491.
- Murugesan G, Sandhya Rani MR, Gerber CE, Mukhopadhyay C, Ransohoff RM, Chisolm GM, and Kottke-Marchant. (2003): Lysophosphatidylcholine regulates human microvascular endothelial cell expression of chemokines. *Mol. Cell. Cardiol*, 35: 1375–1384.
- Obinata H, Hattori T, Nakane S, Tatei K, Izumi T. (2005): Identification of 9-Hydroxyoctadecadienoic Acid and Other Oxidized Free Fatty Acids as Ligands of the G Protein-coupled Receptor G2A. *Biol Chem*, 280: 40676–40683.
- Ogawa A, Obinata H, Hattori T, Kishi M, Tatei K, Ishikawa O, Izumi T. (2010): Identification and analysis of two splice variants of human G2A generated by alternative splicing. *pharmacology*, 332: 469–478.
- Osmers I, Smith SS, Parks BW, Yu S, Srivastava R, Wohler JE, Barnum SR, Kabarowski JH. (2009): Deletion of the G2A receptor fails to attenuate experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuroimmunol*, 1–2: 18–23.
- Parks BW, Gambill GP, Lusic AJ, Kabarowski JH. (2005): Loss of G2A promotes macrophage accumulation in atherosclerotic lesions of low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Lipid Res*, 46: 1405–1415.
- Parks BW, Lusic AJ & Kabarowski JH. (2006): Loss of the lysophosphatidylcholine effector, G2A, ameliorates aortic atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*, 26: 2703–2709.
- Parks BW, Srivastava R, Yu S, Kabarowski JH. (2009): ApoE-dependent modulation of HDL and atherosclerosis by G2A in LDL receptor-deficient mice independent of bone marrow-derived cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29: 539–547.
- Quinn MT, Parthasarathy S, Steinberg D. (1988): Lysophosphatidylcholine: a chemotactic factor for human monocytes and its potential role in atherogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85: 2805–2809.
- Qin X, Qiu C, Zhao L. (2014): Lysophosphatidylcholine perpetuates macrophage polarization toward classically activated phenotype in inflammation. *Cell Immunol*, 289: 185–190.
- Radu CG, Yang LV, Riedinger M, Au M, and Witte ON. (2004): T cell chemotaxis to lysophosphatidylcholine through the G2A receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101: 245–250.
- Rikitake Y, Hirata K, Yamashita T, Iwai K, Kobayashi S, Itoh H, Ozaki M, Ejiri J, Shiomi M, Inoue N, Kawashima S, and Yokoyama M. (2002): Expression of G2A, a receptor for lysophosphatidylcholine, by macrophages in murine, rabbit, and human atherosclerotic plaques. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*, 22: 2049–2053.
- Rolin J, Al-Jaderi Z, Maghazachi AA. (2012): Oxidized lipids and lysophosphatidylcholine induce the chemotaxis and intracellular calcium influx in natural killer cells. *immunobiology*, 218: 875–883.
- Silliman CC, Voelkel NF, Allard JD, Elzi DJ, Tuder RM, Johnson JL and Ambruso DR. (1998): Plasma and lipids from stored packed red blood cells cause acute lung injury in an animal model. *J. Clin. Invest*, 101: 1458–1467.
- Wang L, Radu CG, Yang LV, Bentolila LA, Riedinger M, and Witte ON. (2005): Lysophosphatidylcholine-induced surface redistribution regulates signaling of the murine G-protein-coupled receptor G2A. *Mol. Biol. Cell*, 16: 2234–2247.
- Weng Z, Fluckiger AC, Nisitani S, Wahl MI, Le LQ, Hunter CA, Fernal AA, Le Beau MM, Witte ON. (1998): A DNA

- damage and stress inducible G protein-coupled receptor blocks cells in G2/M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95: 12334–12339.
- Wyman T. H., Bjornsen, A. J., Elzi, D. J., Smith, C. W., England, K. M., Kelher, M. and Silliman, C. C. (2002): A two-insult in vitro model of PMN-mediated pulmonary endothelial damage: requirements for adherence and chemokine release. *Am. Physiol. Cell. Physiol*, 283: C1592–C1603.
- Yang LV, Radu CG, Wang L, Riedinger M, Witte ON. (2004): Gi-independent macrophage chemotaxis to lysophosphatidylcholine via the immunoregulatory GPCR G2A. *Blood*, 105: 1127–1134.
- Zohn, I. E., Klinger, M., Karp, X., Kirk, H., Symons, M., Chrzanowska-Wodnicka, M., Der, C. J., and Kay, R. J. (2000): G2A is an oncogenic G protein-coupled receptor. *Oncogene*, 19: 3866–3877.
- 岸本幸治・大日方英・岸美紀子・大嶋紀安・立井一明・和泉考志 (2011) : 脂質メディエーターとしての酸化遊離脂肪酸. *生化学誌*, 83: 545–554.