

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H05053

研究課題名（和文）新奇生理活性脂肪酸産生系によるマスト細胞クオリティーの制御

研究課題名（英文）Regulation of mast cell quality by an atypical bioactive fatty acid production system

研究代表者

河野 望（Kono, Nozomu）

東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部）・准教授

研究者番号：50451852

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 18,300,000円

研究成果の概要（和文）：エポキシ化 3脂肪酸などの生理活性脂肪酸が結合した酸化リン脂質の高感度定量系をLC-MS/MSを用いて構築し、エポキシ化 3脂肪酸含有リン脂質を産生する酵素を同定するとともに、PAF-AH2による酸化リン脂質からのエポキシ化 3脂肪酸の産生を証明することで、エポキシ化 3脂肪酸の産生機構を解明した。またエポキシ化 3脂肪酸の作用標的の候補分子を、核内受容体に着目したレポーターアッセイにより同定した。さらに、GW9662とエポキシ化 3脂肪酸で共通して発現変動する遺伝子の中から、IgE受容体の活性化に関わる分子を同定し、その作用機序を分子レベルで解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

エポキシ化 3脂肪酸の産生酵素や作用標的の候補が見つかったことで、酸化リン脂質から産生されるオメガ3系生理活性脂肪酸の産生・作用機構の全貌が見えてきた。GPCRを主な作用標的とするアラキドン酸カスケードと産生・作用機構が対照的であり、学術的意義は非常に大きい。エポキシ化 3脂肪酸の産生酵素や作用標的は、アレルギー疾患治療薬の有効な創薬ターゲットとなる可能性があり、社会的にも重要な成果である。

研究成果の概要（英文）：We established a highly sensitive quantitative method for oxidized phospholipids and oxidized fatty acids by using LC-MS/MS. Using this method, we identified enzymes that produce 3 epoxide-containing phospholipids and demonstrated that PAF-AH2 hydrolyzes oxidized phospholipids to release 3 epoxides. We identified a candidate nuclear receptor that could be a target for 3 epoxides. We found that the downregulation of Srcin1 by 3 epoxides is a molecular mechanism of 3 epoxide-mediated regulation of mast cell activation.

研究分野：脂質生物学

キーワード：エポキシ化オメガ3脂肪酸 マスト細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

リン脂質は生体膜の主要な構成成分であると同時に、脂質メディエーターの前駆体としての役割を果たしている。生体膜リン脂質中のアラキドン酸はホスホリパーゼ A<sub>2</sub> により切り出され、酵素的に酸化されることにより、プロスタグランジンやロイコトリエンなどのエイコサノイドへと変換される。エイコサノイドは、G タンパク質共役型受容体を介して多彩な生理活性を發揮する。一方、生体膜中のアラキドン酸や DHA などの高度不飽和脂肪酸鎖は活性酸素やある種のリポキシゲナーゼなどにより酵素的・非酵素的に酸化され、酸化リン脂質を生じる。特に最近、15-HETE や PGE<sub>2</sub> など生理活性を有する酸化脂肪酸が結合した酸化リン脂質が生体膜中に存在することが見いだされ、新たな生理活性脂質として注目を集めている (*Blood* 120:1985 (2012))。しかしながら、それら酸化脂肪酸が結合した酸化リン脂質が生理的にどのような意義をもつのか、その詳細は十分に解明されていない。

研究代表者は、これまでに酸化リン脂質に選択的なホスホリパーゼ A<sub>2</sub> である PAF-AH2 の生理的意義を探索する中で、PAF-AH2 が即時型アレルギー反応を司るマスト細胞に高発現しており、PAF-AH2 欠損マウスはマスト細胞機能が顕著に減弱していることを見いだした。PAF-AH2 欠損マウスのマスト細胞を詳細に調べたところ、マスト細胞の分化過程には異常はないが、抗原刺激 (IgE と抗原の暴露) を受けた時の IgE 受容体の活性化 (リン酸化) が減弱していることが分かった。さらにリピドミクス解析から、PAF-AH2 の欠損マウスのマスト細胞では EPA や DHA といった  $\omega$ 3 脂肪酸がエポキシ化された酸化脂肪酸 17,18-epoxy eicosatetraenoic acid、19,20-epoxy docosapentaenoic acid) が著減しており、これらの脂肪酸を PAF-AH2 欠損マウスに戻すとマスト細胞機能が回復することが明らかとなった。このように、PAF-AH2 はエポキシ  $\omega$ 3 脂肪酸の産生に関わり、エポキシ  $\omega$ 3 脂肪酸はマスト細胞機能を賦活化する内在性の生理活性脂肪酸であることが判明した。

エポキシ  $\omega$ 3 脂肪酸は、抗炎症、抗がん、血圧低下作用などの生理活性が最近報告されており (*PNAS* 112: 536 (2014); *PNAS* 110: 6530 (2013))、非常に注目されている生理活性脂肪酸である。しかしながら、その産生機構についてはシトクロム P450 の関与が示唆されているが責任酵素の同定には至っておらず、産生系の全体像は不明である。また作用機構に関して、BK $\alpha$  チャネルなどの活性化が示唆されているが、直接の標的分子は不明である。研究代表者は最近、PAF-AH2 欠損培養マスト細胞の表現型を回復させる低分子化合物を探索したところ、予想外にも PPAR $\gamma$  のアンタゴニストが表現型を完全に回復させることを見いだした。さらに、PAF-AH2 欠損マウスに PPAR $\gamma$  のアンタゴニストを投与しても、アレルギー反応の減弱が回復した。このことから、エポキシ  $\omega$ 3 脂肪酸が PPAR $\gamma$  経路を抑制することにより、マスト細胞の機能を賦活化していることが示唆された。

### 2. 研究の目的

以上のような背景および予備的データのもと、本研究では以下の点を明らかにすることを目的とした。

- (1) エポキシ  $\omega$ 3 脂肪酸の産生機構の解明: エポキシ  $\omega$ 3 脂肪酸が結合したリン脂質の検出・定量系を確立し、エポキシ  $\omega$ 3 脂肪酸が結合したリン脂質の代謝に関わる酵素を同定することにより、従来の生理活性脂肪酸の産生経路とは異なる新奇の生理活性脂肪酸の産生系を解明する。
- (2) エポキシ  $\omega$ 3 脂肪酸の作用標的の同定: エポキシ  $\omega$ 3 脂肪酸の作用標的を①PPAR $\gamma$  に注目した解析と②ケミカルバイオロジー的手法を用いた網羅的な探索法により同定する。
- (3) エポキシ  $\omega$ 3 脂肪酸によるマスト細胞賦活化の分子機構の解明: エポキシ  $\omega$ 3 脂肪酸による遺伝子発現誘導に着目し、マスト細胞がどのような質的变化を受けるのか、その分子機構を解明する。

### 3. 研究の方法

エポキシ 3 脂肪酸などの生理活性脂肪酸が結合した酸化リン脂質の高感度定量系を LC-MS/MS を用いて構築し、エポキシ 3 脂肪酸含有リン脂質を産生する酵素を同定するとともに、PAF-AH2 による酸化リン脂質からのエポキシ 3 脂肪酸の産生を証明することで、エポキシ 3 脂肪酸の産生機構を解明した。またエポキシ 3 脂肪酸の作用標的を、PPAR $\gamma$  に着目した解析や GW9662 を利用したケミカルバイオロジー的手法により解明した。さらに、エポキシ 3 脂肪酸依存的に発現変動する遺伝子の中から、IgE 受容体の活性化に関わる分子を同定し、その作用機序を分子レベルで解明した。

#### 4. 研究成果

##### (1) エポキシ $\omega$ 3 脂肪酸の産生機構の解明

###### (1-1) エポキシ $\omega$ 3 脂肪酸含有リン脂質の定量系の構築

これまでに、マスト細胞は 17,18-EpETE や 19,20-EpDPE といったエポキシ化 3 脂肪酸を産生しており、それらの酸化脂肪酸は酸化リン脂質特異的ホスホリパーゼ A2 である PAF-AH2 の欠損により顕著に減少することを見出していた。したがって、エポキシ化 3 脂肪酸を有するリン脂質（エポキシ化リン脂質）がマスト細胞に存在しており、それを PAF-AH2 が加水分解することで、エポキシ化 3 脂肪酸が産生されることが想定された。そこで、マスト細胞におけるエポキシ化リン脂質の検出を試みた。

まず、骨髓由来培養マスト細胞と遊離のエポキシ化 3 脂肪酸を一定時間インキュベーションしたところ、遊離のエポキシ化 3 脂肪酸は効率よくリン脂質に取り込まれ、エポキシ化リン脂質群が生成することを LC-MS/MS により見出した。生成したエポキシ化リン脂質群を利用して、multiple reaction monitoring 条件の最適化、逆相カラムにおける保持時間の同定をおこない、エポキシ化リン脂質の高感度検出系を構築した。この検出系を用いて、無処理の培養マスト細胞の脂質抽出物を測定したところ、13 種のエポキシ化リン脂質の存在を明らかにした。さらに検出したピークを MS/MS により構造解析することにより、分子種の確認をおこなった。17,18-EpETE は PC, PE, PI 中に存在しており、19, 20-EpDPE は PC, PE, PI のみならず PS や PG 中にも存在することが明らかとなった。このようなエポキシ化リン脂質はマスト細胞のみならず、肝臓といった他の組織、臓器にも存在した。

次に、培養マスト細胞の脂質抽出物を中性脂質、遊離脂肪酸、リン脂質に分画し鹸化することで、それぞれの画分のエポキシ化 3 脂肪酸量を LC-MS/MS により定量した。その結果、エポキシ化 3 脂肪酸はリン脂質画分に主に存在しており、リン脂質に結合している 3 脂肪酸の約 1% がエポキシ化されていることが明らかとなった。

###### (1-2) PAF-AH2 による生理活性脂肪酸が結合した酸化リン脂質の加水分解活性の検討

(1-1)で構築したエポキシ化リン脂質、およびエポキシ化 3 脂肪酸の検出系を利用して、PAF-AH2 が実際にエポキシ化リン脂質からエポキシ化 3 脂肪酸を産生しうるか検証した。エポキシ化 3 脂肪酸とインキュベーションした培養マスト細胞から膜画分を調製し、リコンビナント PAF-AH2 とインキュベーションしたところ、時間依存的にエポキシ化リン脂質の減少し、遊離のエポキシ化 3 脂肪酸が増加した。一方、未酸化のリン脂質に関してはほとんど減少しなかった。また PAF-AH2 の活性中心を変異させたリコンビナントではエポキシ化リン脂質の減少、遊離のエポキシ化 3 脂肪酸の増加はみられなかった。これらの結果から、PAF-AH2 がエポキシ化リン脂質を基質とし、エポキシ化 3 脂肪酸を産生するというエポキシ化 3 脂肪酸の産生系の一部が明らかとなった。

###### (1-3) エポキシ $\omega$ 3 脂肪酸含有酸化リン脂質を産生するシトクロム P450 の同定

アラキドン酸や EPA, DHA といった高度不飽和脂肪酸は、シクロオキシゲナーゼ、リポキシゲナーゼ、シトクロム P450 によって酸化されることが知られている。そこでまず、培養マスト細胞にシクロオキシゲナーゼ、リポキシゲナーゼ、シトクロム P450 の阻害剤を添加し、エポキシ化 3 脂肪酸の産生への影響を調べた。シクロオキシゲナーゼの阻害剤 (Aspirin)、リポキシ

ゲナーゼの阻害剤 (NDGA、ML-351) はエポキシ化  $\omega$ 3 脂肪酸の産生にほとんど影響しなかったが、シトクロム P450 の阻害剤である HET0016 を添加したときに、エポキシ化  $\omega$ 3 脂肪酸の産生が顕著に低下した。そこで、マスト細胞に発現が高い CYP を調べたところ、Cyp-X を同定した。そこで、CRISPR/Cas9 法により Cyp4-X の欠損マウスを作成した。Cyp-X 欠損マウス由来の培養マスト細胞では、エポキシ化  $\omega$ 3 脂肪酸、エポキシ化リン脂質が顕著に減少しており、IgE/抗原刺激による活性化も PAF-AH2 欠損と同様減弱していた。さらに Cyp-X マウスでは皮膚のアナフィラキシー反応の減弱が見られ、この表現型はエポキシ化  $\omega$ 3 脂肪酸添加でキャンセルされた。これらの結果から、Cyp-X がマスト細胞における  $\omega$ 3 脂肪酸のエポキシ化を担う酵素であり、Cyp-X-PAF-AH2-エポキシ化  $\omega$ 3 脂肪酸という軸がマスト細胞の活性化に重要であることが明らかとなった。

## (2) エポキシ $\omega$ 3 脂肪酸の作用標的の同定

### (2-1) エポキシ化 $\omega$ 3 脂肪酸の PPAR $\gamma$ への作用の検討

エポキシ化  $\omega$ 3 脂肪酸は PAF-AH2 欠損マスト細胞の活性化不全を回復させるが、その効果は添加後 24 時間以上の時間を要し、遺伝子発現を介した作用機構が想定された。そこで、脂肪酸をリガンドとする核内受容体である PPAR に着目した。PPAR には  $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\gamma$  の三種類が知られているがマスト細胞には  $\delta$ 、 $\gamma$  の発現がみられる。そこで  $\delta$ 、 $\gamma$  のアゴニスト、アンタゴニストの効果を検討したところ、 $\gamma$  のアンタゴニストである GW9662 の添加により PAF-AH2 欠損マスト細胞の活性化不全が回復した。このことから、エポキシ化  $\omega$ 3 脂肪酸が PPAR $\gamma$  のアンタゴニストとして機能し、マスト細胞の活性化を促進していることが示唆された。しかしながら、PPAR $\gamma$  のリガンド結合ドメインと Gal4 の融合タンパク質や PPAR $\gamma$  の全長を用いたレポーターアッセイ下においては、エポキシ化  $\omega$ 3 脂肪酸は PPAR $\gamma$  アンタゴニスト活性を示さなかった。

### (2-2) エポキシ化 $\omega$ 3 脂肪酸が作用する核内受容体の探索

核内受容体スーパーファミリーに属する遺伝子はヒトで 48、マウスで 49 知られているが、それらの多くはリガンドが未知である。また核内受容体の中には ROR のように PPAR のシスエレメントに作用して PPAR と拮抗的に働くものや (*Nat Comms* 8:162 (2017)) FXR や PXR のように GW9662 がアゴニストとして働くものも存在する (*Biochemistry* 41:6640-6650 (2002))。そこで、これら核内受容体遺伝子をほぼ全てクローニングし、機能解析をおこなった。その結果、Srcin1 のプロモーターを用いたレポーターアッセイ系において、核内受容体 X が転写活性をあげることを見出した。核内受容体 X は精巣、肝臓、腎臓、脂肪組織に多く発現し、マスト細胞にも発現している。また核内受容体 X は PPAR $\gamma$  と同様に脂肪酸をリガンドとすることが知られている。

## (3) エポキシ $\omega$ 3 脂肪酸によるマスト細胞賦活化の分子機構の解明

エポキシ化  $\omega$ 3 脂肪酸と GW9662 をそれぞれ添加したときの PAF-AH2 欠損マスト細胞の DNA マイクロアレイをおこなったところ、4 倍以上発現上昇した遺伝子はほとんど共通しなかったが、GW9662 で 1/4 以下に発現低下した遺伝子のほとんどがエポキシ化  $\omega$ 3 脂肪酸でも 1/4 以下に低下した。これらの共通して発現低下する遺伝子の中から Srcin1 (Src inhibitor 1) に着目し解析をおこなった。定量 PCR による解析の結果、Srcin1 の mRNA は野生型に比べて PAF-AH2 欠損で 4 倍以上に発現上昇しており、エポキシ  $\omega$ 3 脂肪酸や GW9662 添加で発現上昇がキャンセルされることが確認された。Srcin1 は Src チロシンキナーゼと CSK (c-Src kinase; Src の C 末端をリン酸化し、Src を不活化する) に結合するアダプタータンパク質であり、Src の抑制因子として、神経細胞における機能が報告されている。しかしながら、Srcin1 がマスト細胞活性化シグナルに重要な Lyn や Fyn といった Src 型チロシンキナーゼファミリーに作用するのは不明であった。そこでまず、Fyn または Lyn と Srcin1、CSK を 293 細胞に強制発現させたところ、Fyn/Lyn は

Srcin1 を介して CSK と結合し、Srcin1 は CSK による Fyn/Lyn の抑制性のリン酸化を媒介した。次に、野生型の培養マスト細胞に Srcin1 を過剰発現させたところ、マスト細胞の IgE/抗原刺激による脱顆粒が PAF-AH2 欠損マスト細胞と同程度まで抑制され、IgE/抗原刺激依存的な Syk や Gab2 のリン酸化も抑制された。さらに、PAF-AH2 欠損マスト細胞に対して Srcin1 を発現抑制したところ、PAF-AH2 欠損によるマスト細胞の活性化不全が野生型と同程度まで回復した。以上のことから、Srcin1 はマスト細胞の活性化の新規制御分子であり、エポキシ化 3 脂肪酸のエフェクターとして機能していることが明らかとなった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Takahashi Keita, Yanai Shuichi, Takisawa Shoko, Kono Nozomu, Arai Hiroyuki, Nishida Yoichiro, Yokota Takanori, Endo Shogo, Ishigami Akihito	4. 巻 663
2. 論文標題 Vitamin C and vitamin E double-deficiency increased neuroinflammation and impaired conditioned fear memory	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 120 ~ 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2019.01.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamamoto Tsunehisa, Endo Jin, Kataoka Masaharu, Matsuhashi Tomohiro, Katsumata Yoshinori, Shirakawa Kohsuke, Yoshida Naohiro, Isobe Sarasa, Moriyama Hidenori, Goto Shinichi, Yamashita Kaoru, Nakanishi Hiroki, Shimanaka Yuta, Kono Nozomu, Shinmura Ken, Arai Hiroyuki, Fukuda Keiichi, Sano Motoaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Decrease in membrane phospholipids unsaturation correlates with myocardial diastolic dysfunction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0208396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0208396	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Mizukami Tomoharu, Ikeda Kazutaka, Shimanaka Yuta, Korogi Katsunari, Zhou Chunyu, Takase Hiroshi, Tsuiji Hitomi, Kono Nozomu, Kohno Takao, Arai Hiroyuki, Arita Makoto, Hattori Mitsuharu	4. 巻 505
2. 論文標題 Reelin deficiency leads to aberrant lipid composition in mouse brain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 81 ~ 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.09.089	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kono Nozomu, Arai Hiroyuki	4. 巻 1864
2. 論文標題 Platelet-activating factor acetylhydrolases: An overview and update	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids	6. 最初と最後の頁 922 ~ 931
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbalip.2018.07.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 嶋中 雄太, 河野望, 新井洋由	4. 巻 69
2. 論文標題 エポキシ化 3脂肪酸によるマスト細胞活性化の制御	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 577-583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimanaka Yuta, Kono Nozomu, Taketomi Yoshitaka, Arita Makoto, Okayama Yoshimichi, Tanaka Yuki, Nishito Yasumasa, Mochizuki Tatsuki, Kusuhara Hiroyuki, Adibekian Alexander, Cravatt Benjamin F, Murakami Makoto, Arai Hiroyuki	4. 巻 23
2. 論文標題 Omega-3 fatty acid epoxides are autocrine mediators that control the magnitude of IgE-mediated mast cell activation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Medicine	6. 最初と最後の頁 1287-1297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nm.4417	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 嶋中雄太、河野 望、村上 誠、新井洋由	4. 巻 --
2. 論文標題 エポキシ化 3脂肪酸は免疫グロブリンEに依存的なマスト細胞の活性化を制御する	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ライフサイエンス新着論文レビュー FIRSTAUTHOR'S	6. 最初と最後の頁 --
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7875/first.author.2017.119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 河野 望	4. 巻 264
2. 論文標題 PAFアセチルヒドロラーゼの病態生理的意義	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 159-169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishimura Taki, Gecht Michael, Covino Roberto, Hummer Gerhard, Surma Michal A., Klose Christian, Arai Hiroyuki, Kono Nozomu, Stefan Christopher J.	4. 巻 75
2. 論文標題 Osh Proteins Control Nanoscale Lipid Organization Necessary for PI(4,5)P2 Synthesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 1043 ~ 1057.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2019.06.037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamamoto Tsunehisa, Endo Jin, Kataoka Masaharu, Matsuhashi Tomohiro, Katsumata Yoshinori, Shirakawa Kohsuke, Yoshida Naohiro, Isobe Sarasa, Moriyama Hidenori, Goto Shinichi, Yamashita Kaoru, Ohto-Nakanishi Takayo, Nakanishi Hiroki, Shimanaka Yuta, Kono Nozomu, Shinmura Ken, Arai Hiroyuki, Fukuda Keiichi, Sano Motoaki	4. 巻 133
2. 論文標題 Sirt1 counteracts decrease in membrane phospholipid unsaturation and diastolic dysfunction during saturated fatty acid overload	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Molecular and Cellular Cardiology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yjmcc.2019.05.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Yuki, Shimanaka Yuta, Caddeo Andrea, Kubo Takuya, Mao Yanli, Kubota Tetsuya, Kubota Naoto, Yamauchi Toshimasa, Mancina Rosellina Margherita, Baselli Guido, Luukkonen Panu, Pihlajamaki Jussi, Yki-Jarvinen Hannele, Valenti Luca, Arai Hiroyuki, Romeo Stefano, Kono Nozomu	4. 巻 --
2. 論文標題 LPIAT1/MBOAT7 depletion increases triglyceride synthesis fueled by high phosphatidylinositol turnover	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gut	6. 最初と最後の頁 --
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/gutjnl-2020-320646	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamamoto Tsunehisa, Endo Jin, Kataoka Masaharu, Matsuhashi Tomohiro, Katsumata Yoshinori, Shirakawa Kohsuke, Isobe Sarasa, Moriyama Hidenori, Goto Shinichi, Shimanaka Yuta, Kono Nozomu, Arai Hiroyuki, Shinmura Ken, Fukuda Keiichi, Sano Motoaki	4. 巻 526
2. 論文標題 Palmitate induces cardiomyocyte death via inositol requiring enzyme-1 (IRE1)-mediated signaling independent of X-box binding protein 1 (XBP1)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 122 ~ 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.03.027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirata Yusuke, Inoue Aya, Suzuki Saki, Takahashi Miki, Matsui Ryosuke, Kono Nozomu, Noguchi Takuya, Matsuzawa Atsushi	4. 巻 10
2. 論文標題 trans-Fatty acids facilitate DNA damage-induced apoptosis through the mitochondrial JNK-Sab-ROS positive feedback loop	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2743
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-59636-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計31件(うち招待講演 6件/うち国際学会 7件)

1. 発表者名 河野 望
2. 発表標題 酸化リン脂質由来エポキシ 3脂肪酸の機能
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河野 望
2. 発表標題 酸化リン脂質由来エポキシ 3脂肪酸の機能
3. 学会等名 第71回日本酸化ストレス学会 第18回日本N0学会 合同学術集会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河野 望
2. 発表標題 新規 3脂肪酸メディエーター産生系によるマスト細胞機能制御
3. 学会等名 第11回Symphony(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuta Shimanaka、 Nozomu Kono、 Yoshitaka Taketomi、 Makoto Arita、 Makoto Murakami、 Hiroyuki Arai
2. 発表標題 The role of oxidized phaspholipid-derived lipid mediators in IgE-mediated mast cell activation
3. 学会等名 Gordon Research Conference Molecular and Cellular Biology of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 嶋中雄太、河野望、村上誠、新井洋由
2. 発表標題 エポキシ化 3脂肪酸はIgE依存的なマスト細胞の活性化を制御するオートクリンメディエーターである
3. 学会等名 第12回 炎症・脂質代謝・メタボリサーチフォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 嶋中雄太、河野望、村上誠、新井洋由
2. 発表標題 エポキシ化 3脂肪酸はIgE依存的なマスト細胞の活性化を制御するオートクリンメディエーターである
3. 学会等名 第26回 東京免疫フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuta Shimanaka、 Nozomu Kono、 Makoto Murakami、 Hiroyuki Arai
2. 発表標題 3 Fatty Acid Epoxides are Autocrine Mediators that Control the Magnitude of IgE-mediated Mast Cell Activation
3. 学会等名 BIOACTIVE LIPIDS (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河野 望
2. 発表標題 酸化リン脂質を介した脂質性メディエーターの産生とその生理的意義
3. 学会等名 第15回レドックス・ライフイノベーションシンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河野 望
2. 発表標題 生理活性脂肪酸の新規産生機構とその意義
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nozomu Kono, Yuta Shimanaka, Yuki Tanaka, Kimihiro Kimura, Dai Mochizuki, Hiroyuki Arai
2. 発表標題 Identification of omega-3 fatty acid epoxides-producing enzymes in mast cells
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河野望, 田中悠貴, 嶋中雄太, 新井洋由
2. 発表標題 マスト細胞におけるエポキシ化オメガ3脂肪酸産生酵素の同定
3. 学会等名 フォーラム2019 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村公鴻, 嶋中雄太, 新井洋由, 河野望
2. 発表標題 新規活性脂質エポキシ化オメガ3脂肪酸のターゲット分子の探索
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村公鴻, 田中悠貴, 嶋中雄太, 河野望, 新井洋由
2. 発表標題 新規活性脂質エポキシ化オメガ3脂肪酸の産生機構の解明
3. 学会等名 生命科学ネットワークシンポジウム
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考