

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08664

研究課題名(和文) 免疫細胞におけるLTA4水解酵素の生化学的機能解析

研究課題名(英文) Biochemical elucidation of LTA4 hydrolase in immune cells

研究代表者

古賀 友紹 (KOGA, TOMOAKI)

熊本大学・発生医学研究所・助教

研究者番号：30615092

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：生理活性脂質LTB4はアラキドン酸からLTA4Hを介して産生される。LTA4Hは、LTB4を産生する活性と、アミノペプチダーゼ活性の両方を持つ酵素である。本研究課題ではLTA4H遺伝子欠損マウスを作製しその機能解析を行った。その結果、LTA4Hが接触性皮膚炎に重要であること、また、肥満の重要な制御因子であることを同定した。前者はLTB4産生活性依存的で、後者は非依存的であることもわかった。さらに、新規脂質メディエーターRvExがLTA4H依存的に産生されることを明らかにした。これらの結果は、LTA4Hの新規機能を明らかにしただけでなく、新規脂質メディエーターの同定にも成功した重要な知見である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではCRISPR/Cas9システムを用いてLTA4H遺伝子欠損マウスを世界で初めて樹立した。また、LTB4産生酵素として知られるLTA4Hであるが、LTB4産生に関わる酵素に比べてかなり広範に発現する理由に関しては長年の謎であった。今回見出した接触性皮膚炎の表現型に関してはLTB4受容体BLT1の遺伝子欠損マウスで矛盾しない結果が得られるため、LTB4依存的であると考えられたが、肥満の表現型はBLT1遺伝子欠損マウスでは見られないため、LTB4非依存的であると考えられた。この発見は学術的に興味深いだけでなく、抗肥満薬の標的としてLTA4Hを提起した重要な知見であった。

研究成果の概要(英文)： Leukotriene B4 (LTB4) is produced from arachidonic acid by leukotriene A4 hydrolase (LTA4H). LTA4H adds water molecule on LTA4 to generate LTB4 and also degrades proteins by using its aminopeptidase activity. LTA4H thus uses lipid and protein as substrates. In the present study, I generated LTA4H knockout mice and analyzed the biological significance of LTA4H in vivo. I found that contact dermatitis was ameliorated and obesity was improved in LTA4H deficient mice. The former is dependent on the LTB4 producing activity of LTA4H, but the latter is independent on the activity. In addition, I identified novel lipid mediator namely RvEx produced by LTA4H. These results suggested the biological significance of LTA4H in inflammation and obesity.

研究分野：分子生物学、脂質生化学、免疫学

キーワード：LTA4水解酵素 脂質メディエーター GPCR ロイコトリエンB4 炎症 肥満

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

申請者はこれまでに、LTB<sub>4</sub>の高親和性受容体であるBLT1と、低親和性受容体であるBLT2を基点として、それぞれの遺伝子欠損マウスの表現型解析を行ってきた。その結果、BLT1が終末糖化産物受容体(RAGE)と相互作用することを見だし、RAGEがLTB<sub>4</sub>依存的な好中球走化性を増強することを明らかにした(Ichiki, Koga, et al. *FASEB J.*, 2016, Ichiki, Koga, Yokomizo. *DNA Cell Biol.*, 2016)。またBLT1が、M2マクロファージに発現し加齢黄斑変性症を増悪させることや、Th1を誘導する新規樹状細胞サブセット(BLT1<sup>hi</sup>樹状細胞)に発現し接触性皮膚炎を増悪させることも見いだした(Sasaki, Koga, et al. *JCI Insight*, 2018, Koga, et al. *in revision*)。これらは血球系細胞におけるBLT1の重要な役割を明らかにしたものであった。一方でBLT2において申請者らは、これまでに腸管や皮膚でバリア機能を増強することを報告してきた(Iizuka, et al. *FASEB J.*, 2010, Liu, et al. *J Exp Med.*, 2014, Ishii, et al. *FASEB J.*, 2016)。さらに近年、BLT2が、肺炎球菌感染症の宿主防御応答に必須であることや眼の角膜創傷治癒を促進することを明らかにした(Shigematsu, Koga, et al. *Sci Rep.*, 2016, Iwamoto, Koga, et al. *Sci Rep*, 2017.)。これらは体内と外界との境界に位置する様々な臓器におけるBLT2の重要な役割を理解することに貢献した。以上のように、これまでに申請者は、LTB<sub>4</sub>の2種類の受容体解析(BLT1, BLT2)を遺伝子欠損マウスを用いて行ってきた(右下図1参照)。しかしながら、LTB<sub>4</sub>を産生する酵素の機能については未だ不明な点が多い。

### 2. 研究の目的

生理活性脂質であるLTB<sub>4</sub>は、アラキドン酸を材料とし、5-LOX、FLAP、そしてLTA<sub>4</sub>水解酵素(LTA<sub>4</sub>H)を介した一連の酵素反応により産生される(右図1参照)。その中でもLTB<sub>4</sub>産生のターミナル酵素であるLTA<sub>4</sub>Hは、LTA<sub>4</sub>水解酵素活性に加えて、アミノペプチダーゼ活性も併せ持つため、脂質もペプチドもその基質にできる二重活性酵素である。また、LTA<sub>4</sub>Hは、5-LOXやFLAPに比べてより多様な細胞でその発現が認められている。本研究では、LTB<sub>4</sub>産生酵素であるLTA<sub>4</sub>Hの炎症・免疫応答における役割を明らかにすることを目的とし、1). CRISPR/Cas9システムを用いたLTA<sub>4</sub>H遺伝子欠損マウスの樹立、2). 免疫細胞における生理活性脂質産生とLTA<sub>4</sub>Hの機能解析、3). LTA<sub>4</sub>H遺伝子欠損マウスの表現型解析、4). LTA<sub>4</sub>H依存的に産生される新規脂質メディエーターの同定・機能解析を行う

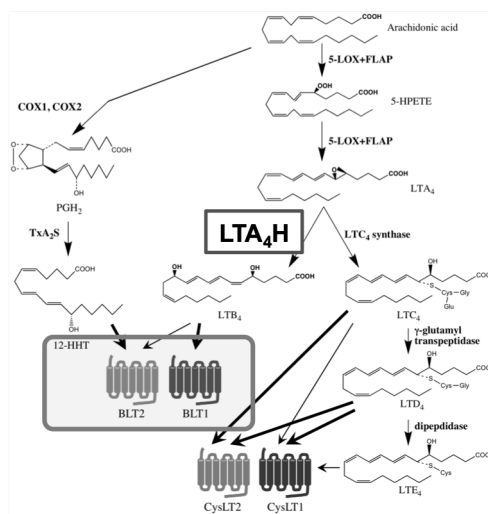


図1. LTB<sub>4</sub>の産生酵素とその受容体

LTB<sub>4</sub>は、アラキドン酸から5-LOXを介してLTA<sub>4</sub>Hの作用により産生される。産生されたLTB<sub>4</sub>はBLT1により認識される。一方、BLT2の内因性リガンドである12-HHTは、COXを介して産生される。

### 3. 研究の方法

- 1). CRISPR/Cas9を用いてLTA<sub>4</sub>H遺伝子欠損マウスを樹立する。近年、CRISPR/Cas9を用いて樹立した場合に頻度は低いが、オフターゲット効果が見られるという報告もあるため(Nakajima, *Sci Rep.*, 2016)、野生型C57BL/6Jマウスを用いて戻し交配を進めて行く。
- 2). 免疫細胞における生理活性脂質産生とLTA<sub>4</sub>Hの機能解析。野生型およびLTA<sub>4</sub>H遺伝子欠損マウスから樹状細胞、マクロファージ、T細胞を調整し、様々な刺激を与え、脂質メディエーターの産生能を検証する。検証にはLC-MS/MSを用いる。
- 3). LTA<sub>4</sub>H遺伝子欠損マウスの表現型解析を行う。LTA<sub>4</sub>Hの免疫疾患における役割を解析するために、Th1依存的な接触性皮膚炎、Th2依存的な喘息モデル、Th17依存的な実験的アレルギー性脊髄炎およびイミキモド誘導性乾癬モデルをLTA<sub>4</sub>H遺伝子欠損マウスを用いて作製し、野生型マウスとの比較解析を行う。BLT1遺伝子の全身欠損マウス、各種細胞特異的欠損マウスとの表現型の違いも検証し、LTB<sub>4</sub>産生能に依存したものの有無を比較検討していく。
- 4). LTA<sub>4</sub>H依存的に産生される新規脂質メディエーターの同定・機能解析を行う。LTA<sub>4</sub>H遺伝子欠損マウスもしくは野生型マウスから樹状細胞、マクロファージ、T細胞を調整、刺激し、LC-MS/MSを用いたターゲット、ノンターゲット解析を行う。また、申請者はプレ実験の結果、樹状細胞やマクロファージがLTA<sub>4</sub>H依存的に産生する機能未知な新規エイコサノイドである(RvEx)を見いだしているため、その合成経路、機能、受容体等を解析する。

#### 4. 研究成果

申請者らは、CRISPR/Cas9 system を用いて LTA<sub>4</sub>H 遺伝子欠損マウスを樹立することに世界で初めて成功した(Koga, et al. *in revision*, 2020; 右図 2)。樹立した LTA<sub>4</sub>H 遺伝子欠損マウスの骨髄から樹状細胞を分化・誘導し、LTA<sub>4</sub>H をウェスタンブロッティングにて検出したところ、タンパク質レベルで欠損していることが確認できた(図 3A)。さらに生理活性脂質産生能を LC-MS/MS を用いて解析したところ、LTB<sub>4</sub> 産生能が完全に欠損していることがわかった(図 3B)。

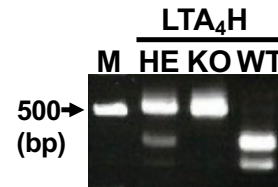


図 2. CRISPR/Cas9 による LTA<sub>4</sub>H 遺伝子欠損マウスの樹立  
AatII により切断される LTA<sub>4</sub>H 遺伝子のエクソン 3 部位を CRISPR/Cas9 の標的とした。標的領域を PCR にて増幅後、AatII にて切断した。AatII 領域の変異が KO にて確認できた。

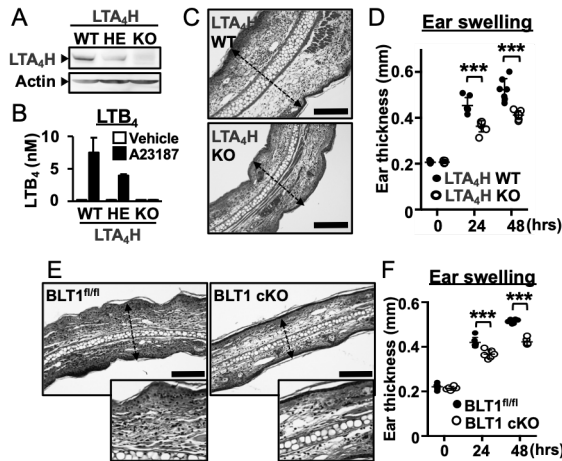


図 3. LTA<sub>4</sub>H 遺伝子欠損マウスでは接触性皮膚炎が軽くなる  
A. 骨髄由来樹状細胞を用いたウェスタンブロッティング。B. 骨髄由来樹状細胞をカルシウムイオノフォア(A23187)で刺激後、培養上清を回収して LTB<sub>4</sub> を LC-MS/MS にて測定した。C. LTA<sub>4</sub>H 遺伝子欠損マウスの腹部に 0.5% DNFB を塗布し、5 日後に耳介に 0.3% DNFB を塗布、遅延型過敏反応を惹起した。惹起後 48 時間の耳介切片 HE 画像を載せている。D. 惹起後の耳介肥厚を計測した結果。E. BLT1 樹状細胞特異的欠損マウスを用いた接触性皮膚炎モデル。F. 耳介肥厚の経時変化。\*\*\*; p<0.001。

また、LTA<sub>4</sub>H 遺伝子欠損マウスは、摂餌量等に有意な差は認められなかった。さらに糞便に含まれるエネルギー量を測定したところ、これも野生型と比べて大きな差は認められなかった。しかしながら、褐色脂肪組織(brown adipose tissue; BAT)の活性が高く、LTA<sub>4</sub>H 遺伝子欠損マウスでは体温が高く保たれていることがわかった(右図 4)。また、脂肪肝も軽減されることもわかった。この活性がアミノペプチダーゼ活性依存的か否か、アミノペプチダーゼ活性を欠損する LTA<sub>4</sub>H 変異体ノックインマウスを作成し検討したところ、LTB<sub>4</sub> 産生活性も十分の一程度に減少していたため、結論を出すことができなかった。現在、分子メカニズムの解明を引き続き行っている。これらの結果は、代謝臓器における LTA<sub>4</sub>H 遺伝子の個体レベルの機能を報告した初めての知見となる(Uzawa, Kondoh, Koga, et al. *submitted*)。

次に LTA<sub>4</sub>H の免疫疾患における役割を解析するために、LTA<sub>4</sub>H 遺伝子欠損マウスを用いて Th1 依存的な接触性皮膚炎モデルを作成した。その結果、LTA<sub>4</sub>H 遺伝子欠損マウスにおいてジニトロフルオロベンゼン(DNFB)誘導性の遅延型皮膚炎が軽減することがわかった(左図 3C, 3D)。また一方で、申請者が独自に樹立した樹状細胞特異的 BLT1 遺伝子欠損マウスにおいても DNFB 誘導性の皮膚炎の軽減が観察されたため(左図 3E, 3F)、この LTA<sub>4</sub>H 遺伝子欠損マウスの表現型は、LTB<sub>4</sub> 産生活性依存的な現象であると考えられた(Koga, et al. *in revision*)。

一方で、申請者らは表現型解析を行う過程で、LTA<sub>4</sub>H 遺伝子欠損マウスが太りにくいことを発見した(Uzawa, Kohno, Koga, et al. *submitted*; 下図 4)。LTB<sub>4</sub> の受容体である BLT1 遺伝子欠損マウスではこのような表現型は認められなかったため、これは LTB<sub>4</sub> 産生活性に非依存的な現象であると考えられた。さらに骨髄置換モデルを作成し検討したところ、この表現型は造血性細胞ではなく、非造血性細胞に依存することがわかった。

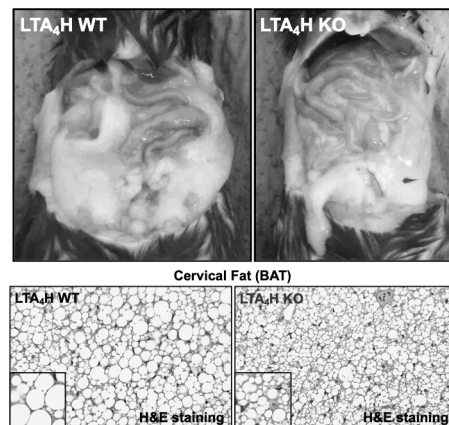


図 4. LTA<sub>4</sub>H 遺伝子欠損マウスは太りにくい  
LTA<sub>4</sub>H 遺伝子欠損マウスでは野生型に比べて脂肪が付きにくい(上図)。また、褐色脂肪組織の白色化も顕著に抑制される(下図)。

さらに申請者は、LTA<sub>4</sub>H 遺伝子欠損マウスの樹立のため、骨髄由来樹状細胞を用いてエイコサノイド測定を行っていたところ、親 MS と娘 MS が RvE1 と同じで retention time が異なる新規エイコサノイドを同定することに成功した。この新規エイコサノイド RvEx は、LTA<sub>4</sub>H 依存的に産生されるもので、アラキドン酸やドコサヘキサエン酸(DHA)由来ではなくエイコサペンタエン酸(EPA)由来であることがわかった。また、産生に関与する酵素の同定を行ったところ、LTB<sub>4</sub> 産生酵素である 5-LOX と LTA<sub>4</sub>H、LTB<sub>4</sub> 不活性化酵素である Cyp4f18 が必要であることがわかった(図 5)。

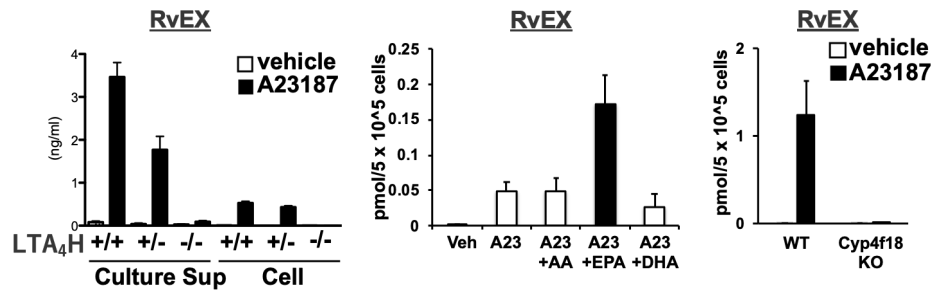


図 5. RvEx は EPA 由来で LTA<sub>4</sub>H に依存して産生される

2  $\mu$ M A23187 処理後 30 分の培養上清を回収し RvEx を測定した。EPA を添加した時のみ、RvEx の産生増強が起きる。また、LTA<sub>4</sub>H と Cyp4f18 依存的に産生されることも観察される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Tanaka H, Igata T, Etoh K, Koga T, Takebayashi SI, Nakao M.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 NSD2/WHSC1/MMSET methyltransferase protects from senescence-associated epigenetic remodeling.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Aging Cell	6. 最初と最後の頁 印刷中
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 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 Yasuda Y, Tokunaga K, Koga T, Sakamoto C, Goldberg IG, Saitoh N, Nakao M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Machine-learning analyses elucidate ubiquitous features in H&E stained images of gastric cancer tissues.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 2223-2234
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cam4.2885.	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 Fujimura R, Watanabe H, Nishida K, Fujiwara Y, Koga T, Bi Jing, Imafuku T, Kobayashi K, Komori H, Miyahisa M, Maeda H, Tanaka M, Matsushita K, Wada T, Fukagawa M, Maruyama T.	4. 巻 1
2. 論文標題 Alpha1-acid glycoprotein attenuates Adriamycin-induced nephropathy via CD163 expressing macrophages induction.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Kidney360	6. 最初と最後の頁 343-353
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.34067/KID.0000782019	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 Horii Y, Nakaya M, Ohara H, Nishihara H, Watari K, Nagasaki A, Nakaya T, Sugiura Y, Okuno T, Koga T, Tanaka A, Yokomizo T, Kurose H.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Leukotriene B4 receptor 1 exacerbates inflammation following myocardial infarction.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1096/fj.202000041R.	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 Nagatake T, Hirata SI, Koga T, Kuroda E, Suzuki H, Hosomi K, Matsumoto N, Yanrismet Y, Shimojoui M, Morimoto S, Sasaki F, Ishii KJ, Yokomizo T, Kunisawa J.	4. 巻 12
2. 論文標題 BLT1 mediates commensal bacteria-dependent innate immune signals to enhance antigen-specific intestinal IgA responses.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mucosal Immunology	6. 最初と最後の頁 1082-1091
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-019-0175-z.	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 Sasaki F, Koga T, Ohba M, Saeki K, Okuno T, Ishikawa K, Nakama T, Nakao S, Yoshida S, Ishibashi T, Ahmadi H, Kanavi MR, Hafezi-Moghadam A, Penninger JM, Sonoda KH, Yokomizo T.	4. 巻 3
2. 論文標題 Leukotriene B4-Leukotriene B4 receptor 1 axis accelerates aging-dependent exacerbation of choroidal neovascularization via M2 macrophage recruitment.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e96902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.96902.	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 Ohba M, Saeki K, Koga T, Okuno T, Kobayashi Y, Yokomizo T.	4. 巻 504
2. 論文標題 Profiling of bioactive lipids in different dendritic subsets using an improved multiplex quantitative LC-MS/MS method.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 562-568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.06.026.	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 Minayoshi Y, Maeda H, Yanagisawa H, Hamasaki K, Mizuta Y, Nishida K, Kinoshita R, Enoki Y, Imafuku T, Chuang VTG, Koga T, Fujiwara Y, Takeya M, Sonoda K, Wakayama T, Taguchi K, Ishima Y, Ishida T, Iwakiri Y, Tanaka M, Sasaki Y, Watanabe H, Otagiri M, Maruyama T.	4. 巻 25
2. 論文標題 Genetic Fusion of Type-I Interferon to a Recombinant Albumin Mutant with polymannosylated N-linked oligosaccharide attached is a Novel and Superior Kupffer Cell Targeting Agent for the Treatment of Hepatitis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Drug Delivery	6. 最初と最後の頁 1067-1077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10717544.2018.1464083.	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 Yamada S, Senokuchi T, Matsumura T, Morita Y, Ishii N, Fukuda K, Murakami-Nishida S, Nishida S, Kawasaki S, Motoshima H, Furukawa N, Komohara Y, Fujiwara Y, Koga T, Yamagata K, Takeya M, Araki E.	4. 巻 38
2. 論文標題 Inhibition of Local Macrophage Growth Ameliorates Focal Inflammation and Suppresses Atherosclerosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arterioscler Thromb Vasc Biol.	6. 最初と最後の頁 994-1006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.117.310320.	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 Iwamoto S, Koga T, Ohba M, Okuno T, Koike M, Murakami A, Matsuda A, Yokomizo T	4. 巻 7
2. 論文標題 Non-steroidal anti-inflammatory drug delays corneal wound healing by reducing production of 12-hydroxyheptadecatrienoic acid, a ligand for leukotriene B4 receptor 2.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-13122-8.	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 Sasaki F, Koga T, Saeki K, Okuno T, Kazuno S, Fujimura T, Ohkawa Y, Yokomizo T	4. 巻 12
2. 論文標題 Biochemical and immunological characterization of a novel monoclonal antibody against mouse leukotriene B4 receptor 1.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0185133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0185133.	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 Ikeda K, Koga T, Sasaki F, Ueno A, Saeki K, Okuno T, Yokomizo T	4. 巻 486
2. 論文標題 Generation and characterization of a human-mouse chimeric high-affinity antibody that detects the DYKDDDDK FLAG peptide.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 1077-1082
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.03.165.	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 Yano A, Takahashi Y, Moriguchi H, Inazumi T, Koga T, Otaka A, Sugimoto Y	4. 巻 1862
2. 論文標題 An Aromatic Amino Acid within the Intracellular Loop 2 of the Prostaglandin EP2 Receptor Is a Prerequisite for Selective Association and Activation of Galphas.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BBA Mol Cell Biol Lipids	6. 最初と最後の頁 615-622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbalip.2017.03.006.	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 Loo TM, Kamachi F, Watanabe Y, Yoshimoto S, Kanda H, Arai Y, Nakajima-Takagi Y, Iwama A, Koga T, Sugimoto Y, Ozawa T, Nakamura M, Kumagai M, Watashi K, Taketo MM, Aoki T, Narumiya S, Oshima M, Arita M, Hara E, Ohtani N	4. 巻 7
2. 論文標題 Gut microbiota promotes obesity-associated liver cancer through PGE2-mediated suppression of antitumor immunity.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Discovery	6. 最初と最後の頁 522-538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2159-8290.CD-16-0932.	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 Koga T, Shiraki N, Yano S, Suico MA, Morino-Koga S, Sato T, Shuto T, Kume S, Kai H	4. 巻 17
2. 論文標題 Mild electrical stimulation with heat shock promotes the differentiation of ES cells into Pdx1-positive cells in the definitive endoderm.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Biotechnology	6. 最初と最後の頁 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12896-017-0331-z.	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 Hijioka T, Anan J, Ishibashi H, Kurauchi Y, Hisatsune A, Seki T, Koga T, Yokomizo T, Shimizu T, Katsuki H	4. 巻 360
2. 論文標題 Deletion or blockade of leukotriene B4 receptor ameliorates intracerebral hemorrhage-associated sensorimotor dysfunction in mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Pharmacol Exp Ther.	6. 最初と最後の頁 399-408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/jpet.116.238824.	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 -



[学会発表] 計8件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Tomoaki Koga, Fumiyuki Sasaki, Takehiko Yokomizo, Mitsuyoshi Nakao
2. 発表標題 Regulation of monocytic cell subsets by lipid mediator and epigenome
3. 学会等名 第42回 分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古賀友紹、横溝岳彦、中尾光善
2. 発表標題 炎症・免疫細胞サブセットにおけるエピゲノム因子の包括的機能解析
3. 学会等名 第43回 蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古賀友紹、横溝岳彦、中尾光善
2. 発表標題 炎症・免疫細胞サブセットにおけるエピゲノム因子の機能解析
3. 学会等名 第13回 日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古賀友紹, 佐々木文之, 佐伯和子, 奥野利明, 中尾光善, 横溝岳彦.
2. 発表標題 生理活性脂質 LTB4 及びその受容体 BLT1 による 新規樹状細胞サブセット制御機構
3. 学会等名 第15回 東京呼吸器リサーチフォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古賀友紹、中尾光善、横溝岳彦
2. 発表標題 ロイコトリエンB4第一受容体により規定される新規樹状細胞サブセットの同定
3. 学会等名 第12回 日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古賀友紹、佐々木文之、佐伯和子、奥野利明、中尾光善、横溝岳彦
2. 発表標題 ロイコトリエンB4第一受容体BLT1による免疫活性化機構の解析
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古賀友紹、中尾光善、横溝岳彦
2. 発表標題 生理活性脂質ロイコトリエンB4とその受容体BLT1による生体防御応答
3. 学会等名 第7回 オルソオルガノジェネシス検討会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古賀友紹、中尾光善、横溝岳彦
2. 発表標題 生理活性脂質ロイコトリエンB4とその受容体BLT1による免疫制御機構の解析
3. 学会等名 第41回 蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 古賀友紹, 佐伯和子, 横溝岳彦.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 10
3. 書名 臨床免疫・アレルギー科 第70巻 ロイコトリエンB4とその受容体による免疫調節機構	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----