

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06624

研究課題名(和文) 環境因子の曝露に対する防御応答における細胞外リン脂質代謝の役割

研究課題名(英文) Emerging roles of secreted phospholipase-associated lipid metabolism in allergy

研究代表者

武富 芳隆 (Taketomi, Yoshitaka)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・講師

研究者番号：40365804

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：細胞外リン脂質代謝を担う分泌性ホスホリパーゼA2の新機能を解明することで、皮膚の恒常性からバリア破綻、アレルギー病態の形成や慢性化に至るまでの過程に関わる脂質代謝の意義を明らかにした。表皮角化細胞から分泌されるPLA2G3は、不飽和脂肪酸経路(PGE2及びPGF2)を通じて皮膚バリアの恒常性に関わり、アトピー性皮膚炎やアトピーマーチを抑制すること、PLA2G3はマスト細胞、PLA2G12Aは線維芽細胞から主に分泌され、リゾリン脂質(LPA, LPE)の動員を介してマスト細胞の成熟又は活性化を調節し、即時型アレルギーを増悪することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本成果は、未解明であった皮膚中での不飽和脂肪酸の動員機序と当該脂質シグナルによる皮膚恒常性・変容の新しい制御機構、マスト細胞微小環境を制御する未知の機能性脂質とその動員経路ならびにマスト細胞制御の動作原理を解明するものであり、将来的に、本成果を理論背景に、膜環境整備を志向した新しいアレルギーの予防治療・診断法が創出されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The production of lipid mediators is initiated by hydrolysis of membrane phospholipids by phospholipase A2 (PLA2). The present study revealed that PLA2G3 in keratinocytes plays a role in facilitating skin barrier homeostasis by mobilizing polyunsaturated fatty acid-derived lipid mediators, such as the arachidonic acid metabolites PGE2 and PGF2. Mice lacking PLA2G3 in keratinocytes, as well as those lacking the PGE2 receptor subtype EP4 or the PGF2 receptor FP, have a defective skin barrier, which cause atopic dermatitis and eventually the atopic asthma. In addition, PLA2G3 released from immature mast cells (MCs) supplies lysophospholipid LPA as a paracrine factor, acts on the LPA receptor LPA1 on fibroblasts, which providing the precise mechanisms underlying MC-fibroblast communication leading to proper maturation of MCs. Fibroblast-secrete PLA2G12A also acts as a paracrine factor, mobilizing lysophospholipid LPE to enhance MC activation and allergic responses.

研究分野：脂質生物学

キーワード：脂質メディエーター ホスホリパーゼA2 アレルギー 皮膚疾患 マスト細胞

## 1. 研究開始当初の背景

脂質の量的・質的な異常は様々な疾患と関連する。皮膚角層中のセラミドは角質細胞間脂質として皮膚バリアの形成に必須である。この根幹成分であるアシルセラミドには構成要素として極長鎖脂肪酸および不飽和脂肪酸の一種であるリノール酸が取り込まれる必要があり、これらの脂質の欠乏は重篤な皮膚バリア異常をもたらす。一方、リノール酸は不飽和化・伸長化を受け、アラキドン酸などの高度不飽和脂肪酸に代謝され、生体膜に取り込まれる。しかしながら、一旦リン脂質に取り込まれた高度不飽和脂肪酸やその代謝物が皮膚のどこで、いつ、いかなる経路を通じて動員され、皮膚の調節にどのように関わるのかについては定見が得られていない。我々は、皮膚環境の変化と連動して産生される機能性脂質が皮膚の恒常性に重要な役割を担うことを想定した。

血管外組織に常在するマスト細胞は異物の排除応答を担う一方、この過剰反応はアレルギー性炎症として顕在化する。従来のマスト細胞研究の主流はマスト細胞の「活性化」にあり、生理活性脂質のマスト細胞からの産生やマスト細胞への作用が解析されてきた。一方、マスト細胞活性化の前段階、すなわちマスト細胞の前駆細胞が組織微小環境との相互作用を通じて「増殖・成熟」し、適切な応答性を獲得するプロセスは、サイトカインなどのタンパク質により調節されることが示唆されてきたものの、脂質の役割については未知であった。我々は、マスト細胞の前駆細胞由来の PLA2G3 がパラクリン因子として組織微小環境の生理活性脂質(PGD<sub>2</sub>)を動員することがマスト細胞の成熟に不可欠であることを明らかとした(Taketomi et al. Nat Immunol, 2013)。しかし、この PLA2G3-PGD<sub>2</sub> 経路だけではマスト細胞の成熟プロセスを完全に説明することはできず、その全体像は未だ明らかとなっていない。我々のその後の研究により、組織微小環境に依存するマスト細胞の調節に上記とは別の複数の脂質経路が関わる可能性が新たに浮上した。これを契機に、我々はこの機能性脂質の実体とその動員経路を同定することを構想した。

## 2. 研究の目的

生理活性脂質の多くは初発律速酵素であるホスホリパーゼ A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>:リン脂質を分解して脂肪酸とリゾリン脂質を生成する酵素群)により量と質が規定されることから、脂質を応用した創薬を提唱する上で PLA<sub>2</sub> の多様性、調節機構、疾患との関連を解明することは重要である。PLA<sub>2</sub> 群のうち細胞外酵素である sPLA<sub>2</sub> は最大のサブグループを形成し、発現部位や基質特異性が異なる 11 種類のアイソザイムが存在する。我々は、PLA<sub>2</sub> を起点とした生理活性脂質の供給プロセスの総合的理解を目標に、各 sPLA<sub>2</sub> 欠損マウスが発症する表現型の網羅的精査を進めるとともに、これに脂質フロー同定のためのリポドミクス解析、あるいは PLA<sub>2</sub> 下流の代謝酵素・受容体も含めた包括的アプローチを組み合わせることにより、各 sPLA<sub>2</sub> が動員する細胞外リン脂質代謝とその意義を解明してきた。特に、本解析アプローチをアレルギーへと展開し、当時機能が未知であった PLA2G3 が動員する脂質 PGD<sub>2</sub> によるマスト細胞およびアレルギー制御の新機軸を報告した (Taketomi et al. Nat Immunol, 2013)。さらに本発見を環境因子の曝露に基づく広範なアレルギー疾患へと発展させ、atypical sPLA<sub>2</sub> 群 (PLA2G3, PLA2G12A) の欠損に基づく脂質代謝の異常により、皮膚バリアの恒常性が乱れ、アトピー性皮膚炎が増悪する、局所環境依存的にマスト細胞の質が変化し、アレルギーが改善する新規予備結果を得た。そこで本研究では、外界に対するバリアの最前線である表皮を起点とする免疫応答、マスト細胞の質を巡る組織微小環境の調節にフォーカスする。これら新知見に当該解析アプローチを当てはめ、未解明であった皮膚中での不飽和脂肪酸の動員機序と当該脂質シグナルによる皮膚恒常性・変容の新しい制御機構、マスト細胞微小環境を制御する未知の機能性脂質とその動員経路ならびにマスト細胞制御の動作原理を解明する。もって、皮膚の恒常性からバリア破綻、アレルギー病態の形成や慢性化に至るまでの過程に関わる脂質代謝の生物学的意義の統一的理解を目指す。それと同時に、当該脂質代謝の量的・質的な変動や破綻が疾患制御に占める位置付けを確立する。本成果を理論背景として、膜環境整備を基盤としたアレルギーの分子予防制御に関する新規概念の創出を目指す。

## 3. 研究の方法

PLA<sub>2</sub> 欠損マウスまたは PLA<sub>2</sub> 下流の脂質代謝関連分子の欠損マウスが発症する表現型を確立すると同時に、これにリポドミクス解析を応用し、PLA<sub>2</sub> を起点とした脂質代謝経路に基づく疾患制御機構を解析した。

皮膚制御: ヒトおよびマウスの皮膚組織を用い、アトピー性皮膚炎における脂質関連分子の発現を解析した。抗原誘導アトピー性皮膚炎およびアトピーマーチ(経皮感作喘息)モデルにおける 2 型免疫(抗原特異的 IgE 産生、Th2 細胞や好酸球の組織への集積)および皮膚や肺のアレルギー性炎症について欠損マウスの表現型の精査を行った。皮膚バリア機能は、テヴァメーターを用いた経皮水分蒸散、ラマン分光による角質細胞間脂質の測定、皮膚バリアに重要な役割を果たすフィラグリンについて解析した。適宜、マウス皮膚由来表皮角化細胞の単離培養系を用い、脂質シグナルを検証した。

マスト細胞制御：マスト細胞依存のアナフィラキシー反応における欠損マウスの表現型を精査した。組織マスト細胞は、ヒストロギーやマスト細胞の超微細形態解析、マスト細胞マーカー（ヒスタミン合成酵素 *Hdc* やマスト細胞特異的プロテアーゼ *Mcpt4*, *Mtcp6* など）の遺伝子発現解析などにより解析した。マスト細胞と線維芽細胞の細胞間相互作用に着目し、マウス骨髄由来マスト細胞（BMMC）とマウス 3T3 線維芽細胞の共培養系を用い（マスト細胞の成熟モデル）、マスト細胞の成熟ならびに活性化の調節における脂質シグナルを解析した。適宜、マスト細胞欠損 *Ki1<sup>fl-sh</sup>* マウスに BMMC を再構成し、全身性欠損マウスと同様のマスト細胞に関する表現型の解析を行った。

#### 4. 研究成果

##### PLA2G3-不飽和脂肪酸経路は皮膚バリアを制御する

皮膚のバリア機能が損なわれると、体内の水分が損失し、乾燥状態が生じる。通常飼育条件下において、PLA<sub>2</sub> および脂質代謝酵素・受容体の欠損マウスの経表皮水分蒸散量を網羅的に測定した結果、主に PLA2G3、PGE<sub>2</sub> 受容体 EP4、PGF<sub>2</sub> 受容体 FP の欠損マウスにおいて経表皮水分蒸散の亢進が認められ、PLA2G3 を始点に PGE<sub>2</sub> あるいは PGF<sub>2</sub> 経路が皮膚バリアの調節に関わる可能性が浮上した。PLA2G3 は表皮顆粒層マーカーであるロリクリンと同一の局在性を示し、マウス皮膚由来表皮角化細胞の分化に伴い発現が誘導されたことから、顆粒層において細胞外脂質代謝を始動することが考えられた。全身性および皮膚特異的 (*Krt14* プロモーター) PLA2G3 欠損マウスはともに皮膚バリア異常を生じ、角質細胞間脂質のうち天然保湿因子の減少と、この生成に関わるフィラグリンのプロセッシングの異常、抗原の真皮への浸透、痒みと搔破行動の増加などが認められた。表皮バリア異常は 2 型免疫の誘導を伴う。当該欠損マウスの皮膚では、TSLP などの 2 型免疫誘導性サイトカインの発現誘導と 2 型自然リンパ球の増殖亢進を生じた。

リポミクス解析の結果、欠損マウスの皮膚中では、リノール酸やアラキドン酸、3 脂肪酸などの高度不飽和脂肪酸と、それ由来の複数の代謝物 (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> を含む) が減少した。表皮角化細胞に高発現している脂質受容体をスクリーニングしたところ、本細胞の分化に伴い発現が誘導される受容体として EP4 と FP が同定された。欠損マウスの表皮角化細胞は分化異常や TSLP 発現の増加、遊走低下などの機能異常が認められ、これらの異常は培地中に PGF<sub>2</sub> を添加することで野生型細胞と同等まで回復し、PGE<sub>2</sub> は 2 型免疫のみを改善させた。さらに、PLA2G3 欠損による皮膚バリア異常は PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2</sub> の塗布により改善した。したがって、PLA2G3 は表皮中に PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2</sub> を動員することにより、それぞれ EP4、FP 受容体を介して表皮角化細胞の適切な分化と活性化を調節し、皮膚バリアの恒常性の維持に重要な役割を果たすことが示唆された。皮膚バリアの異常とそれに基づく 2 型免疫の亢進は、アトピー性皮膚炎のみならず全身に渡るアレルギー疾患 (アトピーマーチ) と連関する。PLA2G3、EP4、FP をそれぞれ皮膚特異的に欠損させたマウスでは、抗原誘導アトピー性皮膚炎モデルにおける 2 型免疫の亢進と皮膚炎の増悪のみならず、経皮感作喘息 (アトピーマーチ) モデルによる気道炎症が増悪した。ヒトの皮膚における PLA2G3 の発現は、フィラグリンや FP の発現と正の相関を示し、さらに表皮における PLA2G3 の発現はアトピー性皮膚炎の重症度と負の相関性を示した。以上の結果から、表皮 PLA2G3 を起点とする不飽和脂肪酸経路は皮膚バリアの恒常性の維持に重要であり、当該脂質シグナルの欠損は皮膚バリア異常をもたらす、アトピー性疾患のみならずアトピーマーチを増悪させるものと結論付けた。本研究は、脂肪酸 (角質細胞間脂質) による皮膚バリア機能の調節の新しい分子機構を提唱すると同時に、アトピー性皮膚炎やアトピーマーチを制御する新しい脂質経路を発見したものである。

##### PLA2G3-リゾリン脂質経路はマスト細胞成熟を制御する

我々は、未成熟なマスト細胞から分泌される PLA2G3 は、近傍の線維芽細胞のリポカリン型 PGD<sub>2</sub> 合成酵素 (L-PGDS) 依存的な PGD<sub>2</sub> 産生を誘導し、この PGD<sub>2</sub> がマスト細胞の PGD<sub>2</sub> 受容体 DP1 を活性化することにより、マスト細胞の成熟を促進することを報告した。本研究では、PLA<sub>2</sub> 反応生成物のうち脂肪酸とは別のリゾリン脂質についてマスト細胞成熟との関連について解析を行った。

リゾリン脂質受容体の欠損マウスを包括的に用いたマスト細胞依存のアレルギー応答のスクリーニングの結果、リゾホスファチジン酸 (LPA) 受容体の一種である LPA<sub>1</sub> の欠損マウスでアナフィラキシー応答性が低減し、本受容体がマスト細胞の調節に関わる可能性が浮上した。LPA<sub>1</sub> 欠損マウスの組織マスト細胞は、PLA2G3 欠損マウスと同様に未熟な顆粒を含有しており、刺激に伴う脱顆粒が減弱した。未成熟な BMMC を SCF 存在下で 3T3 線維芽細胞と共培養すると、皮膚などに存在するマスト細胞と類似の形質を示す亜群へと成熟させることができる。本培養系において、LPA<sub>1</sub> の発現は BMMC と 3T3 線維芽細胞の双方に発現が認められるものの、3T3 細胞の方が高く、共培養に伴い両方の細胞で発現が上昇した。共培養に伴う BMMC の HDC の発現上昇とヒスタミン含量の増加は、双方の細胞に発現している LPA<sub>1</sub> の欠損によりそれぞれ低下したが、3T3 線維芽細胞の LPA<sub>1</sub> 欠損の方でより大きい影響が認められた。このことと合致して、3T3 細胞における LPA<sub>1</sub> の欠損は、BMMC の成熟に伴う脱顆粒および PGD<sub>2</sub> 産生などのエフェクター機能の亢進を妨げた。マスト細胞欠損 *Ki1<sup>fl-sh</sup>* マウスへの BMMC の移植再構成実験において、マスト細胞における LPA<sub>1</sub> の欠損はマスト細胞表現型をごく部分的に変化させる程度であったが、*Ki1<sup>fl-sh</sup>* マウスと LPA<sub>1</sub> 欠損マウスを交配、すなわち局所環境における LPA<sub>1</sub> を欠損させた場合、マスト細胞の成熟

不全とアナフィラキシー低応答性が認められた。LPA-LPA<sub>1</sub> シグナルはマスト細胞と線維芽細胞の接着を制御しており、LPA<sub>1</sub> 欠損 3T3 線維芽細胞は BMMC との接着が野生型細胞と比べ不十分であった。これらの結果から、LPA は LPA<sub>1</sub> 受容体を介して線維芽細胞とマスト細胞の接着を強めることでマスト細胞の成熟を促進することが示唆された。

共培養前後の 3T3 線維芽細胞の遺伝子発現の網羅的解析を行った結果、野生型の 3T3 細胞ではマスト細胞との共培養に伴い、LPA 産生酵素であるオートタキシン (ATX) の発現が強く誘導されたが、この発現誘導は 3T3 細胞における LPA<sub>1</sub>、あるいは BMMC における PLA2G3 の欠損によりそれぞれ低下した。野生型の共培養系において、培地中に ATX 阻害剤を添加すると、用量依存的に BMMC の成熟が抑制された。PLA2G3 は BMMC と 3T3 線維芽細胞の共培養により遊離された細胞外微粒子 (エクソソーム) 中の膜リン脂質 (ホスファチジルコリン PC 及びホスファチジルエタノールアミン PE) を加水分解してリゾ PC (LPC) とリゾ PE (LPE) を生成した。マスト細胞の成熟にはマスト細胞と線維芽細胞の相互作用に基づく線維芽細胞の L-PGDS 発現の誘導とそれ依存的な PGD<sub>2</sub> 産生が重要であるが、共培養に用いる 3T3 線維芽細胞を LPA<sub>1</sub> 欠損にすることで、線維芽細胞の PGD<sub>2</sub> 産生は抑制された。以上の結果から、未成熟マスト細胞由来の PLA2G3 は細胞外微粒子の膜リン脂質を分解することにより ATX 依存的に LPA を動員し、この LPA が線維芽細胞上の LPA<sub>1</sub> を活性化することでマスト細胞との相互作用が高まるとともに、PGD<sub>2</sub> 経路を始動することによりマスト細胞を成熟へと導くものと結論付けた。本研究は、組織微小環境におけるマスト細胞の成熟に関わる脂質ネットワークの全貌を解析したものである。

#### PLA2G12A-リゾリン脂質経路はマスト細胞の活性化を調節する

マスト細胞依存的なアレルギー応答が変化する sPLA<sub>2</sub> アイソザイムの欠損マウス系統の網羅的なスクリーニングの結果、PLA2G3 欠損に加え、PLA2G12A 欠損マウスでアナフィラキシー応答が軽減することが判明し、新たに PLA2G12A がマスト細胞の調節に関わる可能性が浮上した。PLA2G12A 欠損マウスの組織マスト細胞は、数や成熟度は正常であったが、抗原依存的なマスト細胞の脱顆粒が減弱した。一方、IgE 非依存的なアナフィラキシー応答性は、欠損マウスにおいても野生型マウスと同等であった。欠損 BMMC の活性化には野生型 BMMC との間で大きな差は認められず、PLA2G12A 欠損によるマスト細胞の機能の変化は、マスト細胞以外の要因に因るものと考えられた。PLA2G12A は BMMC と 3T3 線維芽細胞の双方に発現が認められ、共培養によって 3T3 線維芽細胞の方で発現が上昇した。Kit<sup>fl-sh</sup> マウスへの BMMC の移植再構成実験において、再構成する BMMC に欠損型を用いた場合、野生型を用いた場合と比べ IgE 依存的なアナフィラキシー応答性は部分的に低下する程度であったが、Kit<sup>fl-sh</sup> マウスと欠損マウスを交配し、局所環境の PLA2G12A を欠損したマウスにおいて、全身性欠損マウスと同様のアナフィラキシー低応答性が認められた。これらの結果から、マスト細胞の活性化にはマスト細胞周縁の局所環境から分泌される PLA2G12A が関わることを示唆された。

皮膚または共培養上清の細胞外微粒子から単離したリン脂質をリコンビナント PLA2G12A で加水分解させたところ、LPC、LPE などのリゾリン脂質および不飽和脂肪酸が遊離された。PLA2G12A 欠損マウスで認められるアナフィラキシー低応答性は、これらのリゾリン脂質のうち LPE を投与することにより、野生型マウスの応答性と同程度まで回復した。以上のことから、マスト細胞周縁の局所環境 (おそらく線維芽細胞) から分泌される PLA2G12A が、局所微小環境中に LPE を動員することによりマスト細胞の抗原依存的な活性化を増強し、アナフィラキシーを増悪するものと結論付けた。本研究は、sPLA<sub>2</sub> 群の中で唯一機能が未解明であった sPLA<sub>2</sub>-XIIIA の新機能を発見したことに加え、マスト細胞の調節に関わる新しい脂質経路を同定したものである。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Morishita H, Kanda Y, Kaizuka T, Chino H, Nakao K, Miki Y, Taketomi Y, Guan JL, Murakami M, Aiba A, Mizushima N.	4. 巻 33
2. 論文標題 Autophagy is required for maturation of surfactant-containing lamellar bodies in the lung and swim bladder.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 108477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.108477.	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 Murakami M, Sato H, Taketomi Y	4. 巻 10
2. 論文標題 Updating phospholipase A2 biology.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom10101457.	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 Inazumi T, Yamada K, Shirata N, Sato H, Taketomi Y, Morita K, Hohjoh H, Tsuchiya S, Oniki K, Watanabe T, Sasaki Y, Ogata Y, Saruwatari J, Murakami M, Sugimoto Y.	4. 巻 33
2. 論文標題 Prostaglandin E2-EP4 axis promotes lipolysis and fibrosis adipocyte tissue leading to ectopic fat deposition and insulin resistance.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 108265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.108265.	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 武富芳隆, 村上誠	4. 巻 73
2. 論文標題 脂質メディエーターとNSAIDs不耐症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 637-643
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 Watanabe K, Taketomi Y, Miki Y, Kugiyama K, Murakami M.	4. 巻 295
2. 論文標題 Group V secreted phospholipase A2 play a protective role against aortic dissection.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 10092-10111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.013753.	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 Sato H, Taketomi Y, Miki Y, Murase R, Yamamoto K, Murakami M.	4. 巻 31
2. 論文標題 Secreted phospholipase PLA2G2D contributes to metabolic health by mobilizing 3 polyunsaturated fatty acid in WAT.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 107579-107593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.107579.	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 Sano Y, Toyoshima S, Miki Y, Taketomi Y, Ito M, Lee H, Saito S, Murakami M, Okayama Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Activation of inflammation and resolution pathways of lipid mediators in synovial fluid from patients with severe rheumatoid arthritis compared with severe osteoarthritis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asia Pac Allergy	6. 最初と最後の頁 e21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.107579.	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 武富芳隆, 村上誠	4. 巻 49
2. 論文標題 ホスホリパーゼA2を起点とした脂質代謝による生命応答の制御	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 感染・炎症・免疫	6. 最初と最後の頁 14-25
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 武富芳隆, 村上誠	4. 巻 37
2. 論文標題 脂質メディエーターとアレルギー	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学増刊	6. 最初と最後の頁 88-95
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 Murakami, M., Miki, Y., Sato, H., Murase, R., Taketomi, Y., Yamamoto, K.	4. 巻 1864
2. 論文標題 Group IID, IIE, IIF, and III secreted phospholipase A2s.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Biol. Lipids	6. 最初と最後の頁 803-818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbalip.2018.08.014.	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 Murakami M, Yamamoto K, Taketomi Y	4. 巻 38
2. 論文標題 Phospholipase A2 in skin biology: New insights from gene-manipulated mice and lipidomics	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Inflamm Regen	6. 最初と最後の頁 31-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-018-0089-2. eCollection 2018.	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 村上誠, 佐藤弘泰, 武富芳隆, 平林哲也	4. 巻 36
2. 論文標題 ホスホリパーゼ A2ファミリーによるリポクオリティ制御	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 実験医学増刊	6. 最初と最後の頁 53-60
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 村上誠, 武富芳隆	4. 巻 265
2. 論文標題 脂質によるマスト細胞の制御とアレルギー	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 773-778
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 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 武富芳隆, 村上誠.
2. 発表標題 細胞外脂質代謝によるアレルギーの制御.
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武富芳隆, 村上誠.
2. 発表標題 ホスホリパーゼA2を起点としたリゾリン脂質経路とアレルギー.
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taketomi Y, Miyazaki T, Sato H, Miki Y, Murakami M.
2. 発表標題 Group III phospholipase A2 promotes atherosclerosis.
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids (ICBL) (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 武富芳隆, 村上誠.
2. 発表標題 ホスホリパーゼA2を起点とした脂質代謝によるアレルギー性制御.
3. 学会等名 第37回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武富芳隆, 村上誠.
2. 発表標題 ホスホリパーゼA2ファミリーによる健康と疾病の制御.
3. 学会等名 第91回日本生化学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武富芳隆, 佐藤弘泰, 宮崎拓郎, 三木寿美, 山崎文義, 瀬藤光利, 村上誠.
2. 発表標題 III型分泌性ホスホリパーゼA2は動脈硬化の新規増悪因子である.
3. 学会等名 第60回脂質生化学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター健康環境工学部門  
[https://1mmhs.m.u-tokyo.ac.jp/home\\_j.html](https://1mmhs.m.u-tokyo.ac.jp/home_j.html)

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
研究協力者	村上 誠  (MURAKAMI Makoto)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関