

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年4月10日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390083

研究課題名（和文） 炎症・免疫反応における生理活性脂質受容体の役割

研究課題名（英文） Roles of receptors for lipid mediators in inflammation and immunity

研究代表者

横溝 岳彦（YOKOMIZO TAKEHIKO）

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：60302840

研究成果の概要（和文）：

BLT1 欠損マウスでは、骨粗鬆症、多発性硬化症、脊髄損傷のマウスモデルで病態が軽減したことから、これらの疾患における BLT1 拮抗薬の臨床応用が期待される。BLT2 欠損マウスを樹立し解析を行ったところ、薬剤誘導性の大腸炎の重篤化が観察された。BLT2 は腸管上皮細胞に発現し、バリア機能を亢進させることで腸管を保護していることが示唆された。BLT2 リガンドである 12-HHT を定量する実験系を確立した。

研究成果の概要（英文）：

BLT1-deficient mice exhibited milder symptoms in models of osteoporosis, multiple sclerosis and spinal injury, suggesting the possible application of BLT1 antagonists in these diseases. We established BLT2-deficient mice, and found that BLT2 protects intestinal inflammation by enhancing the barrier functions of colon epithelial cells. We established a system to measure 12-HHT, a BLT2 ligand in combination of liquid chromatography and mass spectrometry.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	7,000,000	2,100,000	9,100,000
2010年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2011年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・医化学一般

キーワード：ロイコトリエン B4、G タンパク質共役型受容体、マクロファージ、骨粗鬆症、多発性硬化症、炎症性腸疾患

1. 研究開始当初の背景

申請者は 1997 年世界に先駆けて、好中球の走化性因子として知られていた生理活性脂質ロイコトリエン B4(LTB4)の高親和性受容体 BLT1 を分子同定した。さらに 2000 年には LTB4 の低親和性受容体として BLT2 を同定し、2008 年に BLT2 の高親和性内在性リガンドとして 12-ヒドロキシヘプタデカトリエン酸(12-HHT)を同定した。BLT1 欠損マウスでは

いくつかの炎症性疾患モデルにおいて、好中球の走化性の低下に加えて、好酸球、樹状細胞、メモリーT細胞の炎症組織への浸潤が低下していたほか、ヘルパーT細胞2型の免疫疾患である気管支喘息モデルにおいて、減弱した病態を示したことから、LTB4 は当初想定されていたよりも広範な免疫・炎症反応において促進的に作用する事が示唆された。一方で BLT2 受容体やそのリガンド 12-HHT の生体

内の機能については全くわかっていなかった。

2. 研究の目的

BLT1 と LTB4 に関しては、主として BLT1 欠損マウスを用いて複数の免疫・炎症モデルを作成して表現型を解析すると共に、その責任細胞の同定を目指して研究を行った。また、BLT2 と 12-HHT に関しては、発現細胞を詳細に検討すると共に、BLT2 欠損マウスを作成し、その表現型を解析することで、BLT2 とリガンド 12-HHT の個体レベルでの役割を明らかにすることを目的に研究を開始した。

3. 研究の方法

LTB4/BLT1 に関する研究

1) **抗マウス BLT1 抗体の作成:** 受容体遺伝子欠損マウスの表現型解析を行うに当たって、受容体を認識できる抗体は必須のツールである。特に本研究では、フローサイトメーター解析や免疫染色を用いて受容体発現細胞を同定するためには、受容体発現細胞を外から認識できる抗体が必要であると考えられた。そこで、従来から一般的に行われている受容体 C 末端ループの部分ペプチドをウサギに免疫することで得られるポリクローナル抗体に加え、BLT1 や BLT2 を過剰発現させたマウス細胞株 L1/2 をマウスに免疫することで、BLT1 や BLT2 に対する単クローン抗体の樹立を試みた。

2) **マクロファージ異物貪食における LTB4/BLT1 の役割の解明:** 古くから LTB4 刺激によりマクロファージの貪食が亢進することが知られていたが、その詳細な細胞内シグナル伝達は明らかとなっていなかった。そこで、マクロファージの異物貪食能を定量する系を立ち上げ、種々の阻害剤、BLT1 アゴニスト、BLT1 欠損マクロファージを用いて、LTB4/BLT1 から貪食能上昇に至る細胞内シグナル伝達を明らかにすることを試みた。

3) **免疫・炎症モデルにおける LTB4/BLT1 の役割の解明:** 新たに卵巣除去によるマウス骨粗鬆症モデル、MOG ペプチド投与によるアレルギー性脳脊髄炎モデル、脊髄損傷モデルを樹立し、その表現型を解析し、責任細胞を同定する。

12-HHT/BLT2 に関する研究

1) **BLT2 欠損マウスの作成:** 生体内における BLT2 の役割を明らかにする目的で BLT2 欠損マウスの作成を試みた。

2) **BLT2 欠損マウスの表現型の解析:** 樹立した BLT2 欠損マウスを用いて、デキストラン硫酸経口投与による炎症性大腸炎モデルを作製し、BLT2 欠損による影響を観察

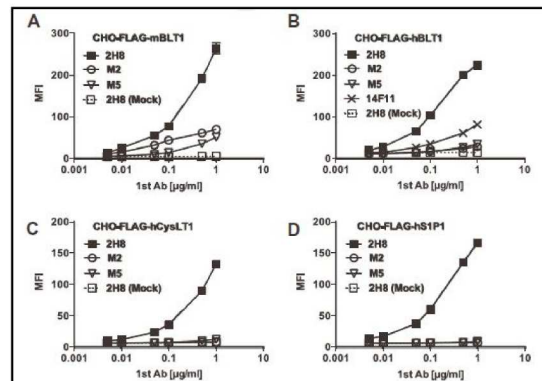
した。また、マウス皮膚パンチによる創傷治癒過程を観察する系を立ちあげ、BLT2 欠損の皮膚創傷治癒における役割の解明を試みた。

3) **12-HHT の産生系路の研究:** 質量分析計と高速液体クロマトグラフィーを組み合わせ、12-HHT や全てのエイコサノイドを一斉定量する系を構築する。ヒトやマウスの血液、培養細胞を用いて 12-HHT の産生系路とそれに関わる酵素群を同定する。

4. 研究成果

LTB4/BLT1 に関する研究

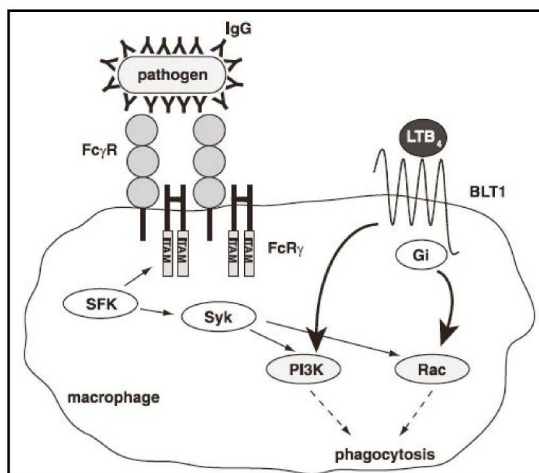
1) **抗マウス BLT1 抗体の作成:** 一般的に G タンパク質共役型受容体に対する高力価の抗体作製は困難とされている。BLT1, BLT2 それぞれ 2 カ所の抗原ペプチドを作製し、アジュバントと共にウサギ皮下に反復投与することで抗血清を作製した。抗原ペプチドで作製したアフィニティカラムを用いて抗 BLT1, BLT2 抗体をアフィニティ精製した。その結果、培養細胞に過剰発現した BLT1, BLT2 をウェスタンブロット法で認識できる抗体が得られたが、マウスに内在性に発現する BLT1, BLT2 を認識することはできなかった。次いで BLT1 過剰発現 L1/2 細胞を、BLT1 欠損 Balb/c マウスに免疫し、リンパ節細胞・脾細胞をミエロマ細胞と融合し、HAT 培地で選択することで単クローン抗体の樹立を行った。フローサイトメーターを用いたスクリーニングの結果、マウス BLT1 を高感度に認識する単クローン抗体の樹立に成功した(論文投稿準備中)。さらに、BLT1 抗体の樹立中に、BLT1 と融合して発現させた FLAG 配列を認識する単クローン抗体(2H8)の樹立にも成功した。2H8 抗体は市販されている抗 FLAG 単クローン抗体(M1, M2, M5)よりも高感度に FLAG 配列を認識することが明らかとなった(文献 23、図 1)。一方、同様の方法では抗マウス BLT2 単クローン抗体を樹立することはできなかった。



(図 1)高親和性 FLAG 抗体 2H8 の樹立

FLAG-マウス BLT1 (A)、FLAG-ヒト BLT1 (B)、FLAG-ヒト CysLT1 (C)、FLAG-ヒト SIP1 (D)を発現する細胞を抗 FLAG 抗体と二次抗体で染色し、フローサイトメーターで蛍光強度を検出した。既存抗体 (M2, M5) よりも高感度に FLAG を検出することがわかる。

2) マクロファージ異物貪食における LTB₄/BLT1 の役割の解明: 骨髄細胞を GM-CSF 存在下で培養することで得られたマクロファージ (BMDM) に FITC-Zymozan を添加し、蛍光顕微鏡で観察することで、マクロファージの貪食能を定量化する系を樹立した。LTB₄ 刺激は、IgG でコーティングしたオプソニン化 Zymozan の貪食を促進した。種々の阻害剤を用いた検討から、LTB₄ 刺激による貪食能の亢進はチロシンキナーゼ阻害剤 PP2 や、PI3Kinase 阻害剤、Rac 阻害剤で抑制された。LTB₄ 刺激は Fyn や Lyn のチロシンリン酸化を促進しなかったが、Rac の活性化を引き起こしたことから、Rac の上流でチロシンリン酸化経路とクロストークしていることが示唆された。そこで、Fcγ受容体のシグナル伝達を欠損した common γ鎖を欠損したマウスから BMDM を作製し、恒常的活性化型 Rac をレトロウイルスで戻す系を用いて解析を行った。興味深いことに、Fcγ受容体シグナルの欠損下でも、LTB₄/BLT1 刺激で Rac が活性化されるだけでオプソニン化 Zymozan の貪食は亢進した。以上より、LTB₄/BLT1 刺激は PI3Kinase と Rac の活性化のステップで Fcγ受容体シグナルとクロストークし、異物貪食を促進していることが明らかとなった (文献 9、図 2)。



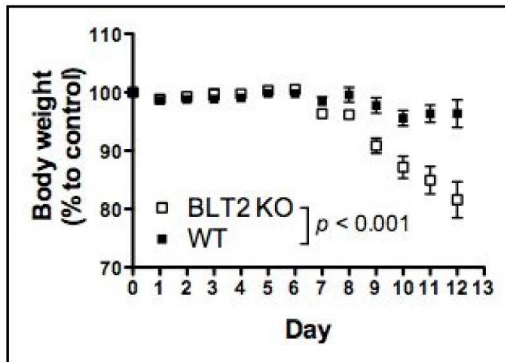
(図 2) 異物貪食による BLT1 のシグナル伝達
BLT1 刺激は Rac と PI3Kinase のレベルで Fcγ受容体シグナルとクロストークし、異物貪食を促進する。

3) 免疫・炎症モデルにおける LTB₄/BLT1 の役割の解明: 卵巣除去によるマウス骨粗鬆症モデルにおいて、BLT1 欠損マウスでは骨量の減少が抑制された。BLT1 は骨芽細胞には発現せず、破骨細胞に発現していた。破骨細胞は LTB₄ を産生するのに必要な酵素群も発現しており、カルシウム上昇刺激に伴って BLT1 を活性化できる濃度の LTB₄ を産生した。BLT1 欠損破骨細胞は in vitro、in vivo で骨吸収能が減弱していた。以上より、エストロゲン欠乏下で破骨細胞から産生された LTB₄ はオートクライン的に BLT1 を活性化し、骨吸収を促進していることがわかった (文献 1)。MOG ペプチド投与によるアレルギー性脳脊髄炎 (EAE) モデルにおいて、BLT1 欠損マウスでは体重減少や四肢の麻痺が減弱していた。脊髄に浸潤した炎症細胞の検討では、好中球、マクロファージ、T 細胞のいずれもが BLT1 欠損マウスで減少していた。以上から BLT1 はアレルギー性脳脊髄炎 (EAE) モデルにおいて、炎症細胞の脊髄への浸潤を促進することで病態を悪化させている可能性が示唆された (文献 12)。脊髄損傷モデルでは BLT1 欠損マウスの治癒が促進していた。骨髄に浸潤した炎症細胞数も BLT1 欠損マウスで大きく減少していたことから、主として好中球に発現する BLT1 は脊髄損傷時の炎症を亢進させ、病態を悪化させていることが示唆された (文献 13)。以上の結果より、現在開発中の BLT1 拮抗薬は、閉経後の骨粗鬆症、多発性硬化症、脊髄損傷のいずれにおいても、効果的な治療薬となる可能性が示唆された。

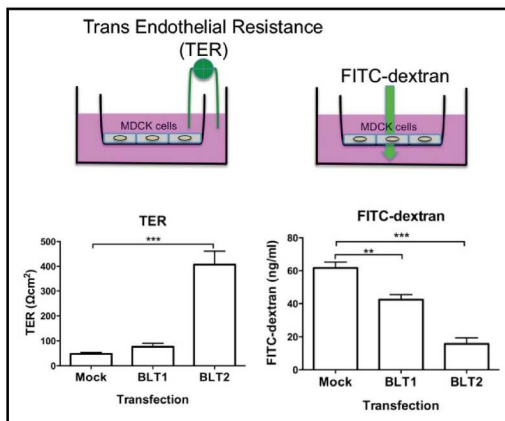
12-HHT/BLT2 に関する研究

- 1) BLT2 欠損マウスの作成: 生体内における BLT2 の役割を明らかにする目的で BLT2 欠損マウスの作成を試みた。常法に従い、BLT2 を欠損するマウスの作製に成功した。BLT2 欠損マウスは、C57Black/6 と Balb/c にそれぞれ 10 代以上のバッククロスを行うとともに、受精卵を理化学研究所に寄託し、他の研究者が研究に使用できるようにした。
- 2) BLT2 欠損マウスの表現型の解析: 樹立した BLT2 欠損マウスを用いて、デキストラ硫酸経口投与による炎症性大腸炎モデルを作製し、BLT2 欠損による影響を観察した。BLT1 欠損マウスは野性型マウスとの差は認めなかったが、BLT2 欠損マウスは野性型マウスよりも重度の体重減少と、重篤な腸管炎症を来した。炎症性大腸炎の発症に促進的に関わる NF-κB 経路を検討では、BLT2 発現や 12-HHT 刺激は、NF-κB の経路に影響を与えなかった。BLT2 mRNA

はマウス大腸の上皮細胞に発現していたため、上皮細胞のバリア機能におけるBLT2の役割の解明を試みた。バリア機能の解析に用いられるMDCK細胞の単層培養における上皮抵抗値(TER値)はBLT2発現で大きく上昇した。同様に、BLT2過剰発現はFITCデキストランの漏れ込みを阻害したことから、BLT2は何らかの機序で腸管上皮細胞のバリア機能の維持、あるいは亢進に促進的に働くこと、BLT2欠損によって腸管のバリア機能が脆弱化し、重篤な大腸炎を発症することが明らかとなった(文献11、図3,4)。



(図3) BLT2欠損マウスではDSS大腸炎が重篤化する。縦軸は体重を示す。



(図4) BLT2は細胞間バリア機能を亢進させる。MDCK細胞にBLT1あるいはBLT2を安定発現させ、細胞シート間の抵抗値(TER, 左)と、シートを介したFITC-dextranの漏れ込みを計測した。

また、マウス皮膚パンチによる創傷治癒過程を観察する系を立ちあげ、BLT2欠損の皮膚創傷治癒における役割の解明を試みた。BLT2欠損マウスでは皮膚の創傷治癒が遅延した。興味深いことに、アスピリン経口投与でもたらされる皮膚の創傷治癒の遅延がBLT2欠損マウスでは観察されなかった。従ってアスピリンや他の

NSAIDsによって引き起こされる皮膚創傷治癒の遅延は、これまで考えられてきたプロスタグランジンの産生低下ではなく、12-HHT産生の低下によって引き起こされていることが示唆された(論文投稿準備中)。

3) 12-HHTの産生系路の研究:質量分析計と高速液体クロマトグラフィーを組み合わせ、12-HHTや全てのエイコサノイドを一斉定量する系を樹立した。12-HHTは特に血液凝固時に大量に産生されること、ヘパリンを用いた血液凝固阻害時には産生が大きく減少することを見いだした。また12-HHTの産生はアスピリンによるシクロオキシゲナーゼ阻害によってほぼ完全に抑制されるが、これまで考えられていたトロンボキサンA2合成酵素の関与は低いことがわかった(論文投稿準備中)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計20件)

1. Hikiji, H., Ishii, S., Yokomizo, T., Takato, T. and Shimizu, T. A distinctive role of the leukotriene B4 receptor BLT1 in osteoclastic activity during bone loss. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **106**, 21294-21299 (2009) 査読有
2. Irukayama-Tomobe, Y., Tanaka, H., Yokomizo, T., Hashidate-Yoshida, T., Yanagisawa, M. and Sakurai, T. Aromatic D-amino acids act as chemoattractant factors for human leukocytes through a G protein-coupled receptor, GPR109B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **106**, 3930-3934 (2009) 査読有
3. Murakami, N., Hashidate, T., Harayama, T., Yokomizo, T., Shimizu, T. and Nakamura, M. Transcriptional regulation of human G2A in monocytes/macrophages: involvement of c/EBPs, Runx and Pu.1. *Genes Cells* **14**, 1441-1455 (2009) 査読有
4. Yasuda, D., Okuno, T., Yokomizo, T., Hori, T., Hirota, N., Hashidate, T., Miyano, M., Shimizu, T. and Nakamura, M. Helix 8 of leukotriene B4 type-2 receptor is required for the folding to pass the quality control in the endoplasmic reticulum. *FASEB J.* **23**, 1470-1481 (2009) 査読有
5. 横溝岳彦 ロイコトリエン受容体の生体内での役割. *実験医学* **27**, 2053-2058 (2009)

6. 横溝岳彦 村上誠 概論 脂質メディエーターの機能 新規創薬への応用をめざす基礎研究. *実験医学* 27, 2040-2046 (2009)
 7. Okamoto, F., Saeki, K., Sumimoto, H., Yamasaki, S. and Yokomizo, T. Leukotriene B4 augments and restores Fc gammaRs-dependent phagocytosis in macrophages. *J. Biol. Chem.* 285, 41113-41121 (2010) 査読有
 8. Hori, T., Sato, Y., Takahashi, N., Takio, K., Yokomizo, T., Nakamura, M., Shimizu, T. and Miyano, M. Expression, purification and characterization of leukotriene B(4) receptor, BLT1 in *Pichia pastoris*. *Protein Expr. Purif.* 72, 66-74 (2010) 査読有
 9. Iizuka, Y., Okuno, T., Saeki, K., Uozaki, H., Okada, S., Misaka, T., Sato, T., Toh, H., Fukayama, M., Takeda, N., Kita, Y., Shimizu, T., Nakamura, M. and Yokomizo, T. Protective role of the leukotriene B4 receptor BLT2 in murine inflammatory colitis. *FASEB J.* 24, 4678-4690 (2010) 査読有
 10. Kihara, Y., Yokomizo, T., Kunita, A., Morishita, Y., Fukayama, M., Ishii, S. and Shimizu, T. The leukotriene B4 receptor, BLT1, is required for the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 394, 673-678 (2010) 査読有
 11. Saiwai, H., Ohkawa, Y., Yamada, H., Kumamaru, H., Harada, A., Okano, H., Yokomizo, T., Iwamoto, Y. and Okada, S. The LTB4-BLT1 axis mediates neutrophil infiltration and secondary injury in experimental spinal cord injury. *Am. J. Pathol.* 176, 2352-2366 (2010) 査読有
 12. Takekoshi, T., Tada, Y., Watanabe, T., Sugaya, M., Hoashi, T., Komine, M., Kawashima, T., Shimizu, T., Hau, C. S., Asahina, A., Yokomizo, T., Sato, S. and Tamaki, K. Identification of a novel marker for dendritic cell maturation, mouse transmembrane protein 123. *J. Biol. Chem.* 285, 31876-31884 (2010) 査読有
 13. Toda, A., Terawaki, K., Yamazaki, S., Saeki, K., Shimizu, T. and Yokomizo, T. Attenuated Th1 induction by dendritic cells from mice deficient in the leukotriene B4 receptor 1. *Biochimie* 92, 682-691 (2010) 査読有
 14. Xie, L., Mori, Y., Tsuji, G., Liu, M., Hayashida, S., Takahara, M., Fukagawa, S., Takeuchi, S., Shan, B., Nakahara, T., Uchi, H., Yokomizo, T. and Furue, M. CD10-bearing fibroblast inhibits matrigel invasive potency of interleukin-1alpha-producing squamous cell carcinoma by diminishing substance P levels in the tumor microenvironment. *Cancer Sci.* 101, 2570-2578 (2010) 査読有
 15. 奥野利明 横溝岳彦 オーファンGPCRの脂質リガンド同定戦略と課題. *実験医学* 28, 3373-3377 (2010)
 16. 横溝岳彦 受容体機能のあらたな展開 脂質メディエーター・炎症・免疫 ロイコトリエン受容体 炎症から免疫へ. *医学のあゆみ* 233, 813-818 (2010)
 17. Okuno, T. and Yokomizo, T. What is the natural ligand of GPR55? *J. Biochem.* 149, 495-497 (2011) 査読有
 18. Yokomizo, T. Leukotriene B4 receptors: novel roles in immunological regulations. *Adv. Enzyme Regul.* 51, 59-64 (2011) 査読有
 19. Back, M., Dahlen, S. E., Drazen, J. M., Evans, J. F., Serhan, C. N., Shimizu, T., Yokomizo, T. and Rovati, G. E. Leukotriene Receptor Nomenclature, Distribution, and Pathophysiological Functions. *Pharmacol. Rev.* 63, 539-584 (2011) 査読有
 20. Sasaki, F., Okuno, T., Saeki, K., Min, L., Onohara, N., Kato, H., Shimizu, T. and Yokomizo, T. A high-affinity monoclonal antibody against the FLAG tag useful for G-protein coupled receptor study. *Anal. Biochem.* 425, 157-165 (2012) 査読有
- [学会発表] (計 20 件)
1. Yokomizo T. 12-HHT is a natural ligand for leukotriene B4 receptor 2 (BLT2), Keystone Symposia, Squaw Creek, 2009/4/22-26
 2. Okuno T., Yokomizo T. 12-HHT, a metabolite of cyclooxygenase, is a natural ligand for leukotriene B4 receptor 2, BLT2, The 5th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, Tokyo, 2009/5/25
 3. Okuno T., Yokomizo T. 12-HHT is a natural ligand for leukotriene B4 receptor2, BLT2, 4th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators, Tokyo, 2009/5/25-28
 4. Yokomizo T. Identification of 12-HHT as an intrinsic ligand for BLT2 receptor, 4th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators (Symposium), Tokyo, 2009/5/25-28

5. Okuno T., Yokomizo T. 12-HHT, a metabolite of cyclooxygenase, is a natural ligand for leukotriene B4 receptor 2, BLT2, Gordon Research Conference, Biddeford, 2009/6/8
 6. 横溝岳彦. 生理活性脂質と受容体, 第13回 Molecular Cardiovascular Conference,キロ口, 2009年9月4-6日
 7. 横溝岳彦, 奥野利明, 岡崎寛士, 田口良, 清水孝雄. ロイコトリエン B4 第二受容体 BLT2 の内因性リガンドの同定, 日本薬学会第129年会, 京都, 2009年3月26-28日
 8. Okuno T., Yokomizo T. Identification of a natural lipid ligand for Leukotriene B4 receptor 2, BLT2, Keystone Symposia, Colorado, 2010/4/7-12
 9. Yokomizo T. In vivo roles of leukotriene B4 receptors, BLT1 and BLT2, 52th Meeting of Japanese Society of Lipid Biochemistry, Gunma, 2010/6/14-15
 10. Yokomizo T., Okuno T., Shimizu T. Leukotriene B4 receptors in inflammation and immunity, 14th International Congress of Immunology, Kobe, 2010/8/23-27
 11. Yokomizo T. In vitro and in vivo roles of leukotriene B4 receptors BLT1 and BLT2, 55th International Symposium on "Regulation of Enzyme Activity and Synthesis in Normal and Neoplastic Tissues", Bologna, 2010/10/4-5
 12. Yokomizo T., Okuno T., Iizuka Y., Shimizu T. Roles of leukotriene B4 receptors in inflammation and immunity, 83th Japanese Biochemical Society, Kobe, 2010/12/7-10
 13. 奥野利明, 飯塚佳子, 佐伯和子, 清水孝雄, 中村元直, 横溝岳彦. マウス炎症性腸炎における 12-HHT/LTB4 受容体 BLT2 の役割, 第83回日本生化学会大会, 神戸, 2010年12月7-10日
 14. Yokomizo T. G-protein coupled receptors for bioactive lipid mediators, 1st Conference in C5 on "Recent trends in lipid research", Ulsan, 2011/1/7
 15. Okuno T., Iizuka Y., Saeki K., Yokomizo T. Roles of 12-HHT/LTB4 receptor, BLT2 in murine inflammatory colitis, Experimental Biology, Washington DC, 2011/4/9-13
 16. Okuno T., Yokomizo T. 12-HHT is a natural ligand for BLT2, The 10th JBS Biofrontier Symposium, Fukuoka, 2011/11/14-16
 17. Yokomizo T., Liu M., Saeki K., Okuno T. Two distinct leukotriene B4 receptors: BLT1 and BLT2, The 10th JBS Biofrontier Symposium, Fukuoka, 2011/11/14-16
 18. 奥野利明, 石谷太, 横溝岳彦. ゼブラフィッシュのロイコトリエン B4/12-HHT 受容体の同定, 第84回日本生化学会大会, 京都, 2011年9月21-24日
 19. 松延武彦, 奥野利明, 横溝岳彦. ロイコトリエン B4 第二受容体 BLT2 の新しいリガンド 12-HHT の生合成機構の解明, 第53回日本脂質生化学会, 東京, 2011年5月12-13日
 20. Yokomizo T. Generation of a novel anti-FLAG monoclonal antibody, The 7th Korea-Japan Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, Ulsan, Korea, 2012/2/17-18
- 〔図書〕(計4件)
1. 横溝岳彦: プロスタグランジン・トロンボキサン・ロイコトリエン(松島綱治、西脇 徹 編:炎症・再生医学事典、朝倉書店、東京) 2009年 127頁-132頁
 2. 横溝岳彦: 総論1生体防御反応 b.脂質メディエーター(松島綱治編:分子環境予防医学, 本の泉社、東京) 2010年 20頁-28頁
 3. 横溝岳彦: イラストレイテッドハーパー・生化学原書 28版(上代淑人、清水孝雄監訳:丸善) 翻訳担当 22-24章 2011年
 4. 横溝岳彦 監訳、生化学実践問題 基礎と臨床をつなぐ 420題 (南江堂、東京) 2011年, (214ページ)
- 〔産業財産権〕
○出願状況(計0件)
○取得状況(計0件)
- 〔その他〕
ホームページ等
<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/biochem1/>
6. 研究組織
(1)研究代表者
横溝 岳彦 (YOKOMIZO TAKEHIKO)
九州大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号: 60302840
 - (2)研究分担者
奥野 利明 (OKUNO TOSHIAKI)
九州大学・大学院医学研究院・助教
研究者番号: 60361466
 - (3)連携研究者なし