

令和 6 年 9 月 9 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H04798

研究課題名(和文)高度不飽和脂肪酸分子種の生体内における役割の解明

研究課題名(英文)The in vivo roles of polyunsaturated fatty acid species

研究代表者

横溝 岳彦 (Yokomizo, Takehiko)

順天堂大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：60302840

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,200,000円

研究成果の概要(和文)：脂肪酸不飽和化酵素FADS1,2に着目し、高度不飽和脂肪酸(PUFA)欠乏マウスの作製と表現型解析を行った。FADS2単独欠損マウスにPUFA欠乏食を3ヶ月間摂食させることで樹立したPUFA欠乏マウスは、精子形成異常、脂肪肝、貧血、骨形成異常などの表現型を呈した。精子形成異常の原因の一つは、ライディッヒ細胞におけるテストステロンの産生低下であり、6系列のPUFA補充によってレスキューされた。FADS2単独欠損マウスでは通常観察されない非メチレン中断型PUFAが産生されてしまうことが分かったため、FADS1,2ダブル欠損マウスを作製したところ、より重篤な脂肪肝の表現型を呈することが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高度不飽和脂肪酸(PUFA)は、 ω -リノレン酸やリノール酸などの必須脂肪酸から生合成される、生命現象に必須の分子群であるが、個々のPUFA分子種の詳細な機能や役割は明らかになっていなかった。その理由として個々のPUFAの役割を解明するための動物モデルが存在しなかったことがあげられる。本研究で樹立したPUFA欠乏マウスは様々な病態を呈するが、それぞれのPUFAを補充することで病態を軽減させるPUFAを同定する事が可能になる。既に精子形成にアラキドン酸などの6 PUFAが必要である事を見いだした。今後、赤血球の維持、骨形成、脂肪肝抑制などに必要なPUFA分子を同定することが可能になった。

研究成果の概要(英文)：We focused on the fatty acid desaturases (FADS1,2) to establish and phenotypically analyse mice deficient in polyunsaturated fatty acids (PUFA). PUFA-deficient mice, which were established by feeding FADS2-deficient mice a PUFA-deficient diet for 3 months, showed multiple phenotypes including abnormal spermatogenesis, fatty liver, anemia and abnormal bone formation. One of the causes of abnormal spermatogenesis was reduced testosterone production in Leydig cells, which was rescued by supplementation of 6-series PUFA. FADS2-deficient mice produced non-methylene interrupted PUFA, which is not normally produced. Thus, we generated FADS1, 2 double deficient mice which showed much severer disease phenotypes than FADS2 single knockout mice.

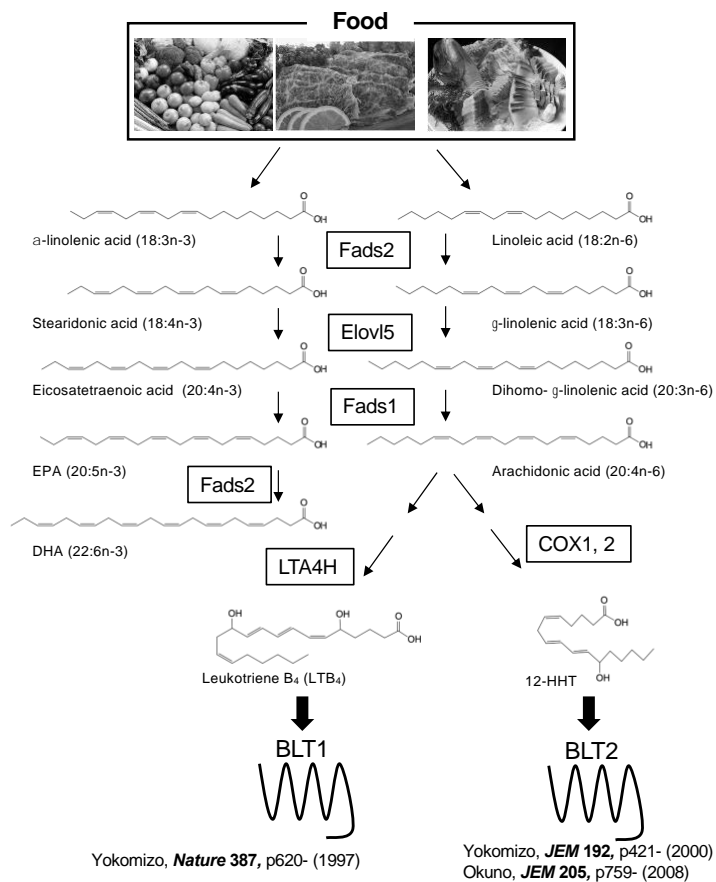
研究分野：脂質生化学

キーワード：高度不飽和脂肪酸 デサチュラーゼ 3脂肪酸 6脂肪酸 ステロイドホルモン

1. 研究開始当初の背景

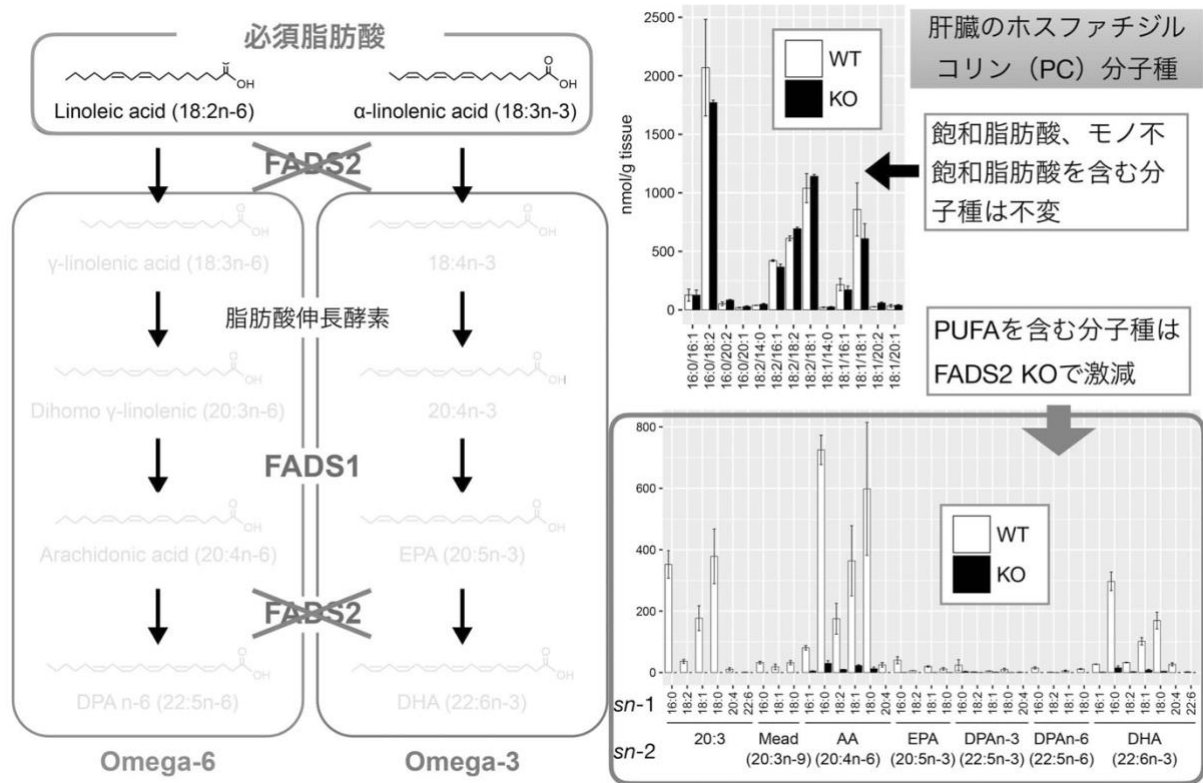
三大栄養素の脂質を構成する脂肪酸の中でも、二重結合を多数有する高度不飽和脂肪酸(Poly Unsaturated Fatty Acid; PUFA)は、生体膜の構成成分として膜の流動性や膜結合タンパク質の親和性・局在等、様々な細胞機能に関わる重要な分子群である。ヒトを含む哺乳動物は、一価不飽和脂肪酸であるオレイン酸(18:1)に二重結合を導入する $\Delta 12$ デサチュラーゼを欠くため、多種にわたる PUFA 生合成の出発点となる α -リノレン酸(18:3 n-3)やリノール酸(18:2 n-6)を食事から摂取する必要があり、これらは必須不飽和脂肪酸と呼ばれている。この二つの脂肪酸に、FADS1, 2と呼ばれる不飽和化酵素や, Elovl5をはじめとした伸張酵素が作用することで、様々な分子種のPUFAが生合成される【図1】。実験動物の餌から必須不飽和脂肪酸を除く実験から生存におけるPUFAの重要性は明らかではあるが、それぞれのPUFA分子種ごとの役割は全く理解されていない。その理由として、多数の分子種が存在するPUFA分子種を区別して、それぞれの役割をあらかじめにする実験系が存在しなかったことが上げられる。申請者は、PUFAであるアラキドン酸から生合成される生理活性脂質ロイコトリエン B4 や 12-HHT(ヒドロキシヘプタデカトリエン酸)の産生酵素、代謝酵素、受容体の分子同定と遺伝子欠損マウスの作製・解析を通じて、生理活性脂質の生体内における役割の解明で大きな業績を上げてきた。また、様々なマウス炎症モデル(皮膚炎、花粉症、腸炎)を用いて、 $\omega 3$ 系列のPUFA(【図1】の左側)の摂取が炎症反応を抑制することを明らかにしてきた(総説 Yokomizo, *J Clin Invest* 2018)。その研究の過程で、質量分析計を用いた脂質分子種別の精密な定量系を構築してきた。こうした脂質分野における研究の蓄積を背景に、脂肪酸不飽和化酵素 FADS1, 2 の単独、あるいは、ダブル欠損マウスを作製し、必須不飽和脂肪酸を除いた餌を摂取させることで、PUFA 欠乏マウスを作製できること、この PUFA 欠乏マウスに個々の PUFA を摂食させることで個々の PUFA 分子種の役割を明らかにすることができるのではないかと考えた。そこで、まず FADS2 遺伝子の欠損マウスを作製し、PUFA を含有しない特殊餌で2ヶ月間飼育した。肝臓の脂質解析を行ったところ、【図2】に示す様に、飽和脂肪酸や一価不飽和脂肪酸を含有するリン脂質の組成には変化が無かったのに対し、PUFA 含有リン脂質はほとんど観察されず、想定した通りの PUFA 欠乏マウスが作製できていることが分かった。この PUFA 欠乏マウスは、後述するような多彩な表現型を示す、世界で初めての PUFA 欠乏マウスである。その後、申請者は Fads1/2 ダブル欠損マウスの樹立にも成功した。本研究の目的は、これらの PUFA 欠損マウスで観察される表現型が、どの PUFA 分子の欠損によってもたらされているのかを、レスキュー実験を基本とした詳細な解析で明らかにすることにある。

【図1】 PUFA と生理活性脂質の生合成系路



和脂肪酸を除く実験から生存におけるPUFAの重要性は明らかではあるが、それぞれのPUFA分子種ごとの役割は全く理解されていない。その理由として、多数の分子種が存在するPUFA分子種を区別して、それぞれの役割をあらかじめにする実験系が存在しなかったことが上げられる。申請者は、PUFAであるアラキドン酸から生合成される生理活性脂質ロイコトリエン B4 や 12-HHT(ヒドロキシヘプタデカトリエン酸)の産生酵素、代謝酵素、受容体の分子同定と遺伝子欠損マウスの作製・解析を通じて、生理活性脂質の生体内における役割の解明で大きな業績を上げてきた。また、様々なマウス炎症モデル(皮膚炎、花粉症、腸炎)を用いて、 $\omega 3$ 系列のPUFA(【図1】の左側)の摂取が炎症反応を抑制することを明らかにしてきた(総説 Yokomizo, *J Clin Invest* 2018)。その研究の過程で、質量分析計を用いた脂質分子種別の精密な定量系を構築してきた。こうした脂質分野における研究の蓄積を背景に、脂肪酸不飽和化酵素 FADS1, 2 の単独、あるいは、ダブル欠損マウスを作製し、必須不飽和脂肪酸を除いた餌を摂取させることで、PUFA 欠乏マウスを作製できること、この PUFA 欠乏マウスに個々の PUFA を摂食させることで個々の PUFA 分子種の役割を明らかにすることができるのではないかと考えた。そこで、まず FADS2 遺伝子の欠損マウスを作製し、PUFA を含有しない特殊餌で2ヶ月間飼育した。肝臓の脂質解析を行ったところ、【図2】に示す様に、飽和脂肪酸や一価不飽和脂肪酸を含有するリン脂質の組成には変化が無かったのに対し、PUFA 含有リン脂質はほとんど観察されず、想定した通りの PUFA 欠乏マウスが作製できていることが分かった。この PUFA 欠乏マウスは、後述するような多彩な表現型を示す、世界で初めての PUFA 欠乏マウスである。その後、申請者は Fads1/2 ダブル欠損マウスの樹立にも成功した。本研究の目的は、これらの PUFA 欠損マウスで観察される表現型が、どの PUFA 分子の欠損によってもたらされているのかを、レスキュー実験を基本とした詳細な解析で明らかにすることにある。

【図 2】 樹立した PUFA 欠乏マウス (FADS2 単独欠損バージョン)



2. 研究の目的

申請者が独自に樹立した PUFA 欠乏マウスでは、精子形成異常、貧血、脂肪蓄積性肝炎、骨形成不全、などの多彩な表現型が観察されている。本研究の目的は、(1)どの分子種の PUFA 欠乏がこれらの表現型を引き起こしているのかをそれぞれの PUFA の補充によるレスキュー実験で明らかにすること、(2)それぞれの PUFA の減少がどのような分子メカニズムでこうした表現型を引き起こしているのかを明らかにすることにある。近年の日本人のライフスタイルの変化、特に魚食の減少に伴い、不妊・貧血・メタボリックシンドローム・骨粗鬆症などの発症頻度の上昇が社会問題となっている。魚油には ω 3 脂肪酸である DHA(ドコサヘキサエン酸)や EPA(エイコサペンタエン酸)をはじめとした PUFA が大量に含まれている。過去の疫学研究から、 ω 3 脂肪酸を含有する魚やアザラシを摂食する民族では、肉を中心に摂食する民族と比較して、高脂血症やメタボリックシンドロームの発症頻度が低いことが分かっているが、どの PUFA 分子種がこのようなリスクの低下を引き起こしているのかは、全く分かっていない。また、実験動物を用いて PUFA の機能解明を明らかにしようとする研究はこれまでも行われてきたが、以下の二つに大別される。一つは、PUFA の効用を調べる目的で特定の PUFA を過剰投与する実験系である。しかし、この実験系では添加した PUFA が内在の PUFA 代謝酵素によって複数の PUFA に代謝・変換されてしまうため、特定の PUFA の機能を調べるには不完全である。もう一つは、PUFA を欠乏させる目的で必須脂肪酸欠乏食を与える実験系である。しかしこの系では、*Fads* などの不飽和化酵素により、脂肪酸に二重結合が導入され、ミード酸等の PUFA が産生されてしまうため、完全な PUFA 欠乏には至らず、また極めて重篤な表現型(皮膚疾患等)を呈する実験系であるため、詳細な研究には向いていない。そこで申請者らは PUFA 欠乏状態を起こす時期を自在に操作することができ、かつ高度なレスキュー実験により表現型を回復するのに必要な PUFA を一義的に決定することができる新たな PUFA 欠乏モデルを構築した。このモデルは、哺乳類における PUFA の役割を解明するにあたって、現時点で最も適したシステムであると考えている。

3. 研究の方法

申請者は本研究に先立ち、PUFA 欠乏マウスモデルとして *Fads2* 欠損マウスを作製した【図 2】。このマウスは PUFA 生合成における二段階の $\Delta 6$ 不飽和化酵素活性を欠失するため、必須脂肪酸(リノール酸および α -リノレン酸)より下流の PUFA 生合成が出来ないが、残存する FADS1 酵素によって不自然な

位置に二重結合が導入された PUFA(シアドン酸等の非メチレン中断型脂肪酸)が生成され、PUFA 欠乏モデルとしては不完全であった。そこで、申請者らは最近、隣接する *Fads1* と *Fads2* の両遺伝子を CRISPR/Cas9 システムを用いて欠失させた *Fads1/2* 二重欠損マウス(以下 DKO)を導入した。このシステムでは非メチレン中断型脂肪酸は全く産生されず、また、レスキュー実験に用いる各種 PUFA にそれ以上二重結合が導入されない。そのため、個々の PUFA の役割を一義的に調べるのに適した、より高度な PUFA 欠乏モデルである。

(1)脂肪肝を引き起こす PUFA 欠乏の解析

乳汁中や餌の PUFA が肝臓における PPAR α を活性化し、種々の脂質代謝酵素や熱産生関連タンパク質の DNA メチル化を解除することで、脂質代謝能をダイナミックに変化させる可能性が考えられる (*Diabetes*, 2015, 64, 775-784)。そこで、上記の PUFA 欠乏を施したマウスの脂肪肝へのなりやすさを調べる。定量 PCR や RNAseq 解析、DNA メチル化解析等を行い、脂質代謝酵素遺伝子(*Elovl*群, *Pdc*, *Fasn*, *Scd*, *Srebp1* など)、や熱産生関連遺伝子(*Ucp1*, *Cidea*, *Pgc1alpha*, *Pparalpha* など)の発現や、プロモーター領域の DNA メチル化状態を比較解析する。さらに、PUFA 欠乏餌にそれぞれの PUFA を補充したレスキュー実験により、脂肪肝の改善に資する PUFA を同定する。表現型がレスキューされたマウスの肝臓を用いて、脂質代謝酵素遺伝子や熱産生関連遺伝子の網羅的発現解析を行う。

(2)精子形成不全を引き起こす PUFA 欠乏の解析

Fads2 欠損マウスおよび *Fads1/2* ダブル欠損マウスは、餌から PUFA を抜くと雌雄ともに不稔となる。*FADS2* 抗体を作成し、染色したところ、精巣の間質に存在し、ステロイドホルモン産生を担うライディッチ細胞に *FADS2* の高い発現が観察された。特定の PUFA 分子種がライディッチ細胞への分化とステロイドホルモン産生に必須であると考え、以下の実験を行う。(1)質量分析計を用いたステロイドホルモン定量系を確立する。現状では困難とされているステロイド定量であるが、試料内のステロイドに Girard 試薬、Dansyl Chloride で誘導体化を行うことでイオン化効率を飛躍的に上昇させ、質量分析計で定量することに成功している。ライディッチ細胞由来でテストステロンを産生する MA-10 細胞をゴナドトロピンで刺激した際のホルモン産生を、PUFA 存在下・PUFA 欠乏状態で比較する。PUFA 欠乏状態の MA-10 細胞にそれぞれの PUFA 分子種を添加し、ホルモン産生をレスキューする PUFA 分子種を同定する。また、ステロイドホルモン産生に関わるチトクローム P450 分子群(*Cyp11a1*, *17a1*, *19a1*, *Hsd3b1*, *17b3*, *17b7*)や核内受容体(*Star*, *LHr*)の発現に与える PUFA 欠乏や PUFA 添加の影響を定量的 PCR 法と Western blot であきらかにする。最終的には、*in vitro* で同定した PUFA 分子種を PUFA 欠乏マウスに投与し、精子形成不全と不稔をレスキューできるかどうかを検討する。

(3)貧血を引き起こす PUFA 欠乏の解析

申請者が作製した PUFA 欠乏マウスは、赤血球数と血中ヘモグロビン濃度の低下を伴う貧血を呈した。この貧血の原因をあきらかにするため、以下の視点から研究を行う。毛細血管内などのシアストレスが大きな場所で赤血球の破壊を来し、溶血性貧血となっている可能性や、脾臓網内系通過能の低下により、マクロファージによる赤血球の貪食亢進が生じていることなどが推定される。そこで、蛍光ラベルした *FADS* 欠損赤血球を静脈内投与し、末梢血中のラベル赤血球の減少速度を測定するとともに、蛍光色素の脾臓への蓄積の様子を野性型と比較する。また、赤血球の脂質分析を行い、PUFA 欠乏で大きな変動を来している細胞膜リン脂質分子種を同定し、そのリン脂質に含まれる PUFA で貧血がレスキューできるかどうかを変形アッセイや走査型電子顕微鏡による観察で検討する。

4. 研究成果

(1)脂肪肝を引き起こす PUFA 欠乏の解析

FADS2 単独欠損マウス、FADS1/2 二重欠乏マウスは共に、PUFA 欠乏食による飼育下で顕著な脂肪肝を呈したが、その程度は FADS1/2 二重欠乏マウスの方がより重篤であった。肝障害で血中に放出される逸脱酵素 AST や ALT の値も FADS1/2 二重欠乏マウスで高かった。肝臓のリピドミクス解析の結果、FADS2 単独欠損マウスではシアドン酸に代表される、非メチレン中断型の脂肪酸(通常のマウスでは検出されない)が大量に産生されていることが分かった。これは、通常では FADS2 によって不飽和化されるリノール酸やリノレン酸が、FADS1 によって不飽和化される結果生じたものと推定された。こうした、通常は観察されない不飽和脂肪酸が PUFA として機能し、脂肪肝を軽減させている可能性を検証するため、非メチレン中断型の脂肪酸を大量に含む茅ノ実油を含む PUFA 除去餌でマウスを飼育したところ、FADS1/2 二重欠乏マウスの脂肪肝や肝障害が軽減した。以上より、PUFA 欠乏が引き起こす脂肪肝は、PUFA 量の減少によってもたらされており、特定の PUFA 分子種の欠乏によって引き起こされているわけではないことが明らかとなった。

(2)精子形成不全を引き起こす PUFA 欠乏の解析

FADS2 抗体を作成し、染色したところ、精巣の間質に存在し、ステロイドホルモン産生を担うライディッヒ細胞やステロイド産生臓器である副腎で FADS2 の高い発現が観察された。また血液中のテストステロンやプロゲステロンなどのステロイドホルモンが FADS2 欠損マウスで低値を示したことから、ステロイドホルモン産生に PUFA が必要である事が示唆された。そこで、ライディッヒ細胞由来の MA-10 細胞に FADS 阻害薬を添加し、血清除去状態で培養することで PUFA 欠乏細胞を作り出すことに成功した。この PUFA 欠乏細胞ではゴナドトロピン刺激によるステロイドホルモン産生が大きく減弱した。このホルモン産生低下は、アラキドン酸やドコサペンタエン酸などの ω 6 系 PUFA 添加でレスキューされたが、EPA や DHA などの ω 3 系 PUFA 添加ではレスキューされなかった。内在性に FADS2 を発現するマウス精巣由来の初代培養ライディッヒ細胞でも同様の結果が得られた。さらにゴナドトロピン刺激で活性化されるホルモン感受性リパーゼが、 ω 6PUFA を含有するコレステロールエステルに高い親和性を有することが分かり、ステロイドホルモン産生の材料となるコレステロールの蓄積に、 ω 6 系 PUFA が必須である事を証明した。

(3)貧血を引き起こす PUFA 欠乏の解析

PUFA 欠乏マウスに、野性型マウスの赤血球を投与した際の赤血球寿命が短縮していたため、赤血球以外の細胞、恐らく網内系のマクロファージによる貪食の亢進が、PUFA 欠乏マウスの貧血の原因と考えられた。それをサポートする染色結果が、肝臓や脾臓の組織学的観察から得られている。今後は、マクロファージによる赤血球貪食に関わることが示されている分子群の遺伝子欠損マウスの樹立と解析を通じて、PUFA 欠乏マウスの貧血発症メカニズムをあきらかにしていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 6件）

| | |
|--|------------------------|
| 1. 著者名 Ri Keiken, Lee-Okada Hyeon-Cheol, Yokomizo Takehiko | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 Omega-6 highly unsaturated fatty acids in Leydig cells facilitate male sex hormone production | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Communications Biology | 6. 最初と最後の頁 1001 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03972-y | 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 Yamamoto Hirona, Lee-Okada Hyeon-Cheol, Ikeda Masashi, Nakamura Takumi, Saito Takeo, Takata Atsushi, Yokomizo Takehiko, Iwata Nakao, Kato Tadafumi, Kasahara Takaoki | 4. 巻 印刷中 |
| 2. 論文標題 GWAS-identified bipolar disorder risk allele in the FADS1/2 gene region links mood episodes and unsaturated fatty acid metabolism in mutant mice | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Molecular Psychiatry | 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) 10.1038/s41380-023-01988-2 | 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 Asahara Miho, Ito Nobuko, Hoshino Yoko, Sasaki Takaharu, Yokomizo Takehiko, Nakamura Motonao, Shimizu Takao, Yamada Yoshitsugu | 4. 巻 17 |
| 2. 論文標題 Role of leukotriene B4 (LTB4)-LTB4 receptor 1 signaling in post-incisional nociceptive sensitization and local inflammation in mice | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 PLOS ONE | 6. 最初と最後の頁 e0276135 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0276135 | 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 Hoshino Yoko, Okuno Toshiaki, Saigusa Daisuke, Kano Kuniyuki, Yamamoto Shota, Shindou Hideo, Aoki Junken, Uchida Kanji, Yokomizo Takehiko, Ito Nobuko | 4. 巻 36 |
| 2. 論文標題 Lysophosphatidic acid receptor 1/3 antagonist inhibits the activation of satellite glial cells and reduces acute nociceptive responses | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 The FASEB Journal | 6. 最初と最後の頁 e22236 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202101678R | 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 Otsuka Masayuki, Egawa Gyohei, Dainichi Teruki, Okuno Toshiaki, Ishida Yoshihiro, Chow Zachary, Asahina Ryota, Miyake Toshiya, Nomura Takashi, Kitoh Akihiko, Yokomizo Takehiko, Kabashima Kenji | 4. 巻 142 |
| 2. 論文標題 Cutaneous Liver X Receptor Activation Prevents the Formation of Imiquimod-Induced Psoriatic Dermatitis | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology | 6. 最初と最後の頁 1233 ~ 1237.e1 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2021.08.432 | 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 Tan Kahbing Jasmine, Nakamizo Satoshi, Lee-Okada Hyeon-Cheol, Sato Reiko, Chow Zachary, Nakajima Saeko, Common John E.A., Saeki Kazuko, Yokomizo Takehiko, Ginhoux Florent, Kabashima Kenji | 4. 巻 142 |
| 2. 論文標題 A Western Diet Alters Skin Ceramides and Compromises the Skin Barrier in Ears | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology | 6. 最初と最後の頁 2020 ~ 2023.e2 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2021.12.017 | 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 Shioda Ryotaro, Jo Watanabe Airi, Okuno Toshiaki, Saeki Kazuko, Nakayama Maiko, Suzuki Yusuke, Yokomizo Takehiko | 4. 巻 37 |
| 2. 論文標題 The leukotriene B4 / BLT1 dependent neutrophil accumulation exacerbates immune complex mediated glomerulonephritis | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 The FASEB Journal | 6. 最初と最後の頁 e22789 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202201936R | 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 Yasukawa Ken, Okuno Toshiaki, Ogawa Narihito, Kobayashi Yuichi, Yokomizo Takehiko | 4. 巻 173 |
| 2. 論文標題 Identification and characterization of bioactive metabolites of 12-hydroxyheptadecatrienoic acid, a ligand for leukotriene B4 receptor 2 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry | 6. 最初と最後の頁 293 ~ 305 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvac105 | 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 Yokomizo Takehiko, Shimizu Takao | 4. 巻 印刷中 |
| 2. 論文標題 The leukotriene B4 receptors BLT1 and BLT2 as potential therapeutic targets | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Immunological Reviews | 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) 10.1111/imr.13196 | 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 Hara Takuya, Saeki Kazuko, Jinnouchi Hiromi, Kazuno Saiko, Miura Yoshiki, Yokomizo Takehiko | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 The c terminal region of BLT2 restricts its localization to the lateral membrane in a LIN7C dependent manner | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 The FASEB Journal | 6. 最初と最後の頁 21364 ~ 21364 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202002640R | 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 Hayashi Yuri, Lee Okada Hyeon Cheol, Nakamura Eri, Tada Norihiro, Yokomizo Takehiko, Fujiwara Yoko, Ichi Ikuyo | 4. 巻 595 |
| 2. 論文標題 Ablation of fatty acid desaturase 2 (FADS2) exacerbates hepatic triacylglycerol and cholesterol accumulation in polyunsaturated fatty acid depleted mice | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 FEBS Letters | 6. 最初と最後の頁 1920 ~ 1932 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.14134 | 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 Koga Tomoaki, Sasaki Fumiyuki, Saeki Kazuko, Tsuchiya Soken, Okuno Toshiaki, Ohba Mai, Ichiki Takako, Iwamoto Satoshi, Uzawa Hirotsugu, Kitajima Keiko, Meno Chikara, Nakamura Eri, Tada Norihiro, Fukui Yoshinori, Kikuta Junichi, Ishii Masaru, Sugimoto Yukihiko, Nakao Mitsuyoshi, Yokomizo Takehiko | 4. 巻 18 |
| 2. 論文標題 Expression of leukotriene B4 receptor 1 defines functionally distinct DCs that control allergic skin inflammation | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Cellular & Molecular Immunology | 6. 最初と最後の頁 1437 ~ 1449 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41423-020-00559-7 | 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 Lee-Okada Hyeon-Cheol, Hama Kotaro, Yokoyama Kazuaki, Yokomizo Takehiko | 4. 巻 170 |
| 2. 論文標題 Development of a liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometric method for the simultaneous analysis of free fatty acids | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry | 6. 最初と最後の頁 389 ~ 397 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvab054 | 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 Nakashima Fumie, Suzuki Takashi, Gordon Odaine N., Golding Dominic, Okuno Toshiaki, Gim?nez-Bastida Juan A., Yokomizo Takehiko, Schneider Claus | 4. 巻 1 |
| 2. 論文標題 Biosynthetic Crossover of 5-Lipoxygenase and Cyclooxygenase-2 Yields 5-Hydroxy-PGE2 and 5-Hydroxy-PGD2 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 JACS Au | 6. 最初と最後の頁 1380 ~ 1388 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacsau.1c00177 | 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 Ogawa Natsumi, Nakajima Shingo, Tamada Kenya, Yokoue Natsuki, Tachibana Haruki, Okazawa Miwa, Oyama Takahiro, Abe Hideaki, Yamazaki Hiroaki, Yoshimori Atsushi, Sato Akira, Kamiya Takanori, Yokomizo Takehiko, Uchiumi Fumiaki, Abe Takehiko, Tanuma Sei-ichi | 4. 巻 711 |
| 2. 論文標題 Trimebutine suppresses Toll-like receptor 2/4/7/8/9 signaling pathways in macrophages | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics | 6. 最初と最後の頁 109029 ~ 109029 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2021.109029 | 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 Oiwa Tomohiro, Ishibashi Mami, Okuno Toshiaki, Ohba Mai, Endo Yuichiro, Uozumi Ryuji, Ghazawi Feras M., Yoshida Kazue, Niizeki Hironori, Yokomizo Takehiko, Nomura Takashi, Kabashima Kenji | 4. 巻 48 |
| 2. 論文標題 Eicosanoid profiling in patients with complete form of pachydermoperiostosis carrying SLC02A1 mutations | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Dermatology | 6. 最初と最後の頁 1442 ~ 1446 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16012 | 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 Okuno Toshiaki, Yokomizo Takehiko | 4. 巻 152 |
| 2. 論文標題 Metabolism and biological functions of 12(S)-hydroxyheptadeca-5Z,8E,10E-trienoic acid | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Prostaglandins & Other Lipid Mediators | 6. 最初と最後の頁 106502 ~ 106502 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prostaglandins.2020.106502 | 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 Ono Yosuke, Kawakita Takako, Yoshino Osamu, Sato Erina, Kano Kuniyuki, Ohba Mai, Okuno Toshiaki, Ito Masami, Koga Kaori, Honda Masako, Furue Akiko, Hiraoka Takehiro, Wada Shinichiro, Iwasa Takeshi, Yokomizo Takehiko, Aoki Junken, Maeda Nagamasa, Unno Nobuya, Osuga Yutaka, Hirata Shuji | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Sphingosine 1-Phosphate (S1P) in the Peritoneal Fluid Skews M2 Macrophage and Contributes to the Development of Endometriosis | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Biomedicines | 6. 最初と最後の頁 1519 ~ 1519 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9111519 | 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 Shioda Ryotaro, Jo-Watanabe Airi, Lee-Okada Hyeon-Cheol, Yasukawa Ken, Okuno Toshiaki, Suzuki Yusuke, Yokomizo Takehiko | 4. 巻 582 |
| 2. 論文標題 Dietary intake of n-3 polyunsaturated fatty acids alters the lipid mediator profile of the kidney but does not attenuate renal insufficiency | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications | 6. 最初と最後の頁 49 ~ 56 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.10.028 | 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 Suchiva Punyada, Takai Toshiro, Kamijo Seiji, Maruyama Natsuko, Yokomizo Takehiko, Sugimoto Yukihiko, Okumura Ko, Ikeda Shigaku, Ogawa Hideoki | 4. 巻 182 |
| 2. 論文標題 Inhibition of Both Cyclooxygenase-1 and -2 Promotes Epicutaneous Th2 and Th17 Sensitization and Allergic Airway Inflammation on Subsequent Airway Exposure to Protease Allergen in Mice | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 International Archives of Allergy and Immunology | 6. 最初と最後の頁 788 ~ 799 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000514975 | 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 Takahashi Nanase, Okuno Toshiaki, Fujii Hiroki, Makino Shintaro, Takahashi Masaya, Ohba Mai, Saeki Kazuko, Itakura Atsuo, Takeda Satoru, Yokomizo Takehiko | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 Up-regulation of cytosolic prostaglandin E synthase in fetal-membrane and amniotic prostaglandin E2 accumulation in labor | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 PLOS ONE | 6. 最初と最後の頁 e250638 ~ e250638 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0250638 | 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 Hoshino Yoko, Okuno Toshiaki, Saigusa Daisuke, Kano Kuniyuki, Yamamoto Shota, Shindou Hideo, Aoki Junken, Uchida Kanji, Yokomizo Takehiko, Ito Nobuko | 4. 巻 36 |
| 2. 論文標題 Lysophosphatidic acid receptor 1/3 antagonist inhibits the activation of satellite glial cells and reduces acute nociceptive responses | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 The FASEB Journal | 6. 最初と最後の頁 e22236 ~ e22236 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202101678R | 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 Otsuka Masayuki, Egawa Gyohei, Dainichi Teruki, Okuno Toshiaki, Ishida Yoshihiro, Chow Zachary, Asahina Ryota, Miyake Toshiya, Nomura Takashi, Kitoh Akihiko, Yokomizo Takehiko, Kabashima Kenji | 4. 巻 142 |
| 2. 論文標題 Cutaneous Liver X Receptor Activation Prevents the Formation of Imiquimod-Induced Psoriatic Dermatitis | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology | 6. 最初と最後の頁 1233 ~ 1237 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2021.08.432 | 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26件(うち招待講演 3件/うち国際学会 7件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yokomizo T |
| 2. 発表標題 Yokomizo T The roles of leukotriene B4/BLT1 axis in immune complex-mediated glomerulonephritis. |
| 3. 学会等名 17th International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases, Symposium (招待講演)(国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yokomizo T, Shioda R, Okuno T, Nakayama M, Suzuki Y, Jo-Watanabe A |
| 2. 発表標題 The leukotriene B4/BLT1-dependent neutrophil accumulation exacerbates immune complex-mediated glomerulonephritis |
| 3. 学会等名 62th ICBL, International Conference on the Bioscience of Lipids, Invited lecture (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yokomizo T |
| 2. 発表標題 New roles of bioactive lipids and unsaturated fatty acids in vivo |
| 3. 学会等名 11th International Singapore Lipid Symposium (iSLS) Singapore (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Chi Y, Saeki K, Yokomizo T |
| 2. 発表標題 12-HHT/BLT2 axis promotes cell membrane repair and protects epithelial cells from pore-forming toxin-induced cell death |
| 3. 学会等名 62th ICBL, International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Nakanishi F, Suzuki T, Gordon ON, Golding D, Okuno T, Gimenez-Bastida J, Yokomizo T, Schneider C |
| 2. 発表標題 Discovery of 5-hydroxy- prostaglandin |
| 3. 学会等名 17th International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases, Symposium (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Oh-hora M, Shioda R, Jo-Watanabe A, Okuno T, Saeki K, Nakayama M, Suzuki Y, Yokomizo T |
| 2. 発表標題 The leukotriene B4-BLT1 axis in neutrophils exacerbates crescentic glomerulonephritis. |
| 3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Ono T, Jo-Watanabe A, Yokomizo T |
| 2. 発表標題 Cellular senescence affects secretory phenotype and myogenic differentiation in mouse myoblasts |
| 3. 学会等名 第45回日本基礎老化学会大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Shioda R, Jo-Watanabe A, Okuno T, Nakayama M, Yokomizo T, Suzuki Y |
| 2. 発表標題 Identification of the pathological mechanism of glomerulonephritis by the LTB4-BLT1 axis and its application to therapy |
| 3. 学会等名 World Congress of Nephrology (WCN) WCN ' 22 (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Shioda R, Jo-Watanabe A, Okuno T, Yokomizo T, Suzuki Y |
| 2. 発表標題 Leukotriene B4-BLT1-dependent neutrophil recruitment contributes to the pathogenesis of crescent glomerulonephritis. |
| 3. 学会等名 第11回CKD frontier |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 呂詩萌, 李賢哲, 横溝岳彦 |
| 2. 発表標題 10T1/2細胞における脂肪細胞内ホルモン感受性リパーゼ (HSL) の 調節メカニズムの研究 |
| 3. 学会等名 第64回日本脂質生化学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 李賢哲, 伊志嶺百々子, 數野彩子, 高ひかり, 三浦芳樹, 横溝岳彦 |
| 2. 発表標題 C型肝炎治療薬ソホスブビルはホルモン感受性リパーゼを阻害する |
| 3. 学会等名 第64回日本脂質生化学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 李賢哲, 横溝岳彦 |
| 2. 発表標題 ProTideプロドラッグによる内在性セリン加水分解酵素阻害 |
| 3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第16回年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 花田剛郎, 李賢哲, 横溝岳彦 |
| 2. 発表標題 HDSFはLYPLA1およびLYPLA2の活性を阻害する |
| 3. 学会等名 第64回日本脂質生化学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 遅源, 佐伯和子, 横溝岳彦 |
| 2. 発表標題 膜孔形成毒素による上皮細胞障害に対するBLT2の保護的役割 |
| 3. 学会等名 第64回日本脂質生化学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 長崎祐樹, 武富芳隆, 三木寿美, 安川賢, 佐伯和子, 横溝岳彦, 山本登志子, 村上誠 |
| 2. 発表標題 細胞質型ホスホリパーゼ cPLA2 は皮膚の適応修復に関わる |
| 3. 学会等名 第95回日本生化学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 陣内ひろみ, 佐伯和子, 中村衣里, 多田昇弘, 李賢哲, 横溝岳彦 |
| 2. 発表標題 雄性生殖における脂肪酸輸送体 (FATP1)の役割の解明 |
| 3. 学会等名 第95回日本生化学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 陣内ひろみ, 佐伯和子, 中村衣里, 多田昇弘, 李賢哲, 横溝岳彦. |
| 2. 発表標題 精子における脂肪酸輸送体 (FATP1)の役割の解明 |
| 3. 学会等名 第64回日本脂質生化学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Oh-hora M , Yokomizo T |
| 2. 発表標題 A critical role of transient receptor melastatin 7 in early T cell development |
| 3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Shioda R, Jo-Watanabe A, Okuno T, Nakayama M, Yokomizo T , Suzuki Y |
| 2. 発表標題 Leukotriene B4-BLT1 axis controls neutrophil accumulation via Fc receptor-dependent leukotriene B4 production in experimental glomerulonephritis |
| 3. 学会等名 American Society of Nephrology(ASN) Kidney Week 2021 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 古賀友紹, 横溝岳彦 , 中尾光善 |
| 2. 発表標題 ロイコトリエンB4受容体BLT1の発現で規定される炎症性樹状細胞の機能解析 |
| 3. 学会等名 東京呼吸器リサーチフォーラム |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 塩田遼太郎, 城愛理, 奥野利明, 鈴木祐介 , 横溝岳彦 |
| 2. 発表標題 LTB4-BLT1軸による糸球体腎炎の病態制御機構の解明と治療への応用 |
| 3. 学会等名 第94回日本生化学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 塩田遼太郎, 城愛理, 奥野利明, 鈴木祐介, 横溝岳彦 |
| 2. 発表標題 ロイコトリエンB4-BLT1軸はFc 受容体依存的に腎炎急性期の好中球浸潤を制御する |
| 3. 学会等名 第63回日本脂質生化学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 塩田遼太郎, 城愛理, 横溝岳彦, 鈴木祐介 |
| 2. 発表標題 ロイコトリエンB4-BLT1軸はFc 受容体依存的に腎炎急性期の好中球浸潤を制御する |
| 3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 杉本奈央, 高宮里奈, 三木寿美, 宇山徹, 上田夏生, 李賢哲, 横溝岳彦, 村上誠 |
| 2. 発表標題 cPLA2 は複数組織において抗炎症性脂質NAEの産生に関わる |
| 3. 学会等名 第94回日本生化学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 遅源, 佐伯和子, 横溝岳彦 |
| 2. 発表標題 Protective roles of leukotriene B4 receptor type 2 on pore forming toxin-induced cell membrane damage |
| 3. 学会等名 第94回日本生化学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 遅源, 佐伯和子, 横溝岳彦 |
| 2. 発表標題 Leukotriene B4 receptor type 2 enhances cell membrane repair and protects cell death caused by pore forming agent. |
| 3. 学会等名 第8回日本細胞外小胞学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|---|
| <p>プレスリリース：オメガ6 脂肪酸の男性ホルモン産生における役割を解明 https://www.juntendo.ac.jp/news/20220927-01.html プレスリリース：半月体形成性糸球体腎炎発症におけるロイコトリエンB4の役割を解明 https://www.juntendo.ac.jp/news/20230125-01.html プレスリリース：双極性障害の躁・うつの方の症状を示す世界初の動物モデルの作製に成功 https://www.juntendo.ac.jp/news/20230221-01.html 順天堂大学医学部生化学第一講座 http://plaza.umin.ac.jp/j_bio/</p> |
|---|

| | | |
|---------------------------|-----------------------|----|
| 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 |

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 |
|---------|---------|