

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年6月7日現在

機関番号：82609

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23790119

研究課題名（和文）III型分泌性ホスホリパーゼA₂による新しいアレルギー応答調節メカニズムの解明研究課題名（英文）sPLA₂-III, a mast cell-derived anaphylactic sPLA₂, regulates mast cell-dependent anaphylactic responses

研究代表者

武富 芳隆 (TAKETOMI YOSHITAKA)

公益財団法人東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・主任研究員

研究者番号：40365804

研究成果の概要（和文）：組織微小環境におけるマスト細胞の最終成熟は線維芽細胞が産生するサイトカイン SCF に依存するが、それ単独では十分ではなく、マスト細胞と線維芽細胞の相互作用には α のメカニズムの存在が想定されていた。ハチ毒ホスホリパーゼ A₂ (PLA₂) はアナフィラキシー誘発物質として知られるが、この唯一の哺乳動物ホモログである sPLA₂-III はマスト細胞の成熟因子であり、本酵素依存的な細胞外脂質ネットワークが長年不明であったマスト細胞の成熟プロセスを制御することを発見した。すなわち、sPLA₂-III はサイトカイン SCF の刺激によりマスト細胞から分泌され、隣接する線維芽細胞のプロスタグランジン (PG) D 合成酵素 L-PGDS と連関して PGD₂ を産生し、産生された PGD₂ はマスト細胞に発現誘導される PGD 受容体 DP1 を活性化してマスト細胞の成熟を促進する。sPLA₂-III, L-PGDS, DP1 の欠損マウスの組織マスト細胞はいずれも未成熟であり、そのためマスト細胞依存性アナフィラキシーが大幅に改善した。sPLA₂-III 欠損または DP1 欠損マスト細胞を移植再構成したマスト細胞欠損マウスにおいても組織マスト細胞の成熟不全およびアナフィラキシー低応答性は再現された。更に、L-PGDS を欠損した線維芽細胞は、線維芽細胞依存的なマスト細胞の成熟を支持できなかった。以上より、sPLA₂-III-L-PGDS-DP1 パラクリンループがマスト細胞の成熟を制御することが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：Microenvironment-based alterations in phenotypes of mast cells influence the susceptibility to anaphylaxis, yet the mechanisms underlying proper maturation of mast cells toward an anaphylaxis-sensitive phenotype are incompletely understood. Here we report that group III secreted phospholipase A₂ (sPLA₂-III), a mammalian homolog of anaphylactic bee venom PLA₂, regulates this process. sPLA₂-III secreted from mast cells is coupled with fibroblastic lipocalin-type prostaglandin (PG) D synthase (L-PGDS) to provide PGD₂, which facilitates mast-cell maturation via PGD₂ receptor DP1. Mice lacking sPLA₂-III, L-PGDS or DP1, mast cell-deficient mice reconstituted with sPLA₂-III -null or DP1-null mast cells, or mast cells cultured with L-PGDS-ablated fibroblasts exhibited impaired maturation and anaphylaxis of mast cells. Thus, we describe a lipid-driven sPLA₂-III-L-PGDS-DP1 loop that drives mast cell maturation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・生物薬学

キーワード：マスト細胞・アナフィラキシー・ホスホリパーゼ A₂・脂質メディエーター

1. 研究開始当初の背景

ホスホリパーゼ A₂ (PLA₂) は膜グリセリン脂質を加水分解して脂肪酸とリゾリン脂質を生成する。従来、アラキドン酸代謝の中心酵素である細胞質 PLA₂ α , ならびに細胞外リン脂質を代謝する分泌性 sPLA₂-V, sPLA₂-X の欠損マウスでは喘息モデルが改善することが知られていた。私は、別の観点から、各種 PLA₂ 欠損マウスの網羅的解析を通じて、I 型アレルギー (アナフィラキシー) を制御する唯一の PLA₂ アイソザイムとして sPLA₂-III を同定した。ハチ毒 PLA₂ はアナフィラキシー誘発物質として知られるが、sPLA₂-III はハチ毒 PLA₂ の唯一の哺乳動物ホモログである。私は、sPLA₂-III が内因性のマスト細胞調節因子ではないかと仮説を立て、これを検証した。

2. 研究の目的

sPLA₂-III 欠損マウスの解析を通じて以下の3点を明らかにしてきた (平成 21-22 年度若手(B)採択課題)。(1)内因性の sPLA₂-III はマスト細胞の分泌顆粒に局在しており、マスト細胞の脱顆粒とともに細胞外へと分泌される。(2)sPLA₂-III 欠損マウスは組織マスト細胞が未成熟なためアナフィラキシーに低応答性である。(3)sPLA₂-III 欠損によりマスト細胞の線維芽細胞依存的な成熟が妨げられる。

そこで本課題では、sPLA₂-III の下流で機能する脂質メディエーター経路の探索ならびに sPLA₂-III 依存的脂質ネットワークによるマスト細胞成熟の制御機構の解析を行った。

3. 研究の方法

マスト細胞依存性アナフィラキシー：マウスの耳介に抗原 (ジニトロフェニル, DNP) 特異的 IgE (SPE-7) を皮下投与することで皮下マスト細胞を IgE 感作し、翌日、DNP-HSA とエバンスブルー色素の混合液を尾静脈投与することによりマスト細胞を活性化させた。アナフィラキシー応答は、抗原投与 30 分後に浮腫により耳介に漏出した色素量を定量した (IgE 依存性 PCA)。

組織マスト細胞の精査：マウスの耳介のパラフィン切片をトルイジンブルー (pH1) 染色し、皮下マスト細胞数を定量した。透過型電子顕微鏡を用いて皮下マスト細胞の超微細形態を観察した。皮下マスト細胞のヒスタミン合成酵素 (*Hdc*) mRNA ならびにヒスタミン含量を定量した。

マスト細胞の成熟培養：未成熟な IL-3 依存性骨髄由来マスト細胞 (BMMC) を、SCF 存在

下、Swiss 3T3 線維芽細胞と数日間共培養することで、皮膚マスト細胞様の亜群へと最終させた (線維芽細胞依存的マスト細胞成熟培養系)。マスト細胞の成熟度は、BMMC の共培養に伴うヒスタミン合成 (*Hdc* 発現上昇) を指標に評価した。

マスト細胞再構成実験：BMMC をマスト細胞欠損 (*Kit*^{W^{sh}/W^{sh}) マウスの皮下に移植し、6 週間かけてマスト細胞を再構成した。}

ヒトマスト細胞：日本大学・羅教授、岡山准教授との共同研究を通じて、ヒト肺または皮膚マスト細胞を使用した。これらマスト細胞における PLA₂G3 (sPLA₂-III) mRNA の発現を定量した。ヒト肺マスト細胞をヒト肺線維芽細胞の共培養系に sPLA₂-III の中和抗体、L-PGDS 阻害剤、DP 選択的アンタゴニストを添加した際のヒスタミン合成 (*HDC* 発現上昇) を定量した。

4. 研究成果

(1)マスト細胞の成熟は PGD 受容体 DP1 の欠損により不全となる。

sPLA₂-III の下流で機能する脂質メディエーター経路を同定するために、脂質メディエーターの合成酵素と受容体の欠損マウス合計 18 種類に対して包括的にアナフィラキシーモデルを施行した。その結果、二種の PGD 受容体 (DP1, DP2/CRTH2) のうち、DP1 の欠損マウスで sPLA₂-III 欠損マウスと類似の表現型が顕在化することが判明した。すなわち、DP1 欠損マウスはアナフィラキシー低応答性であり、組織マスト細胞の数は正常であるものの、ヒスタミン含量の低い未熟な顆粒を含んでいた。DP1 欠損 BMMC を再構成した *Kit*^{W^{sh}/W^{sh} マウスではアナフィラキシー応答の十分な回復が認められず、マスト細胞の DP1 の重要性が確認された。野生型 BMMC において、DP1 の発現は BMMC と線維芽細胞の共培養に伴い誘導されたが、sPLA₂-III 欠損 BMMC ではこの誘導が消失していた。DP1 欠損 BMMC あるいは DP1 選択的アンタゴニストを添加した野生型 BMMC では線維芽細胞依存的な成熟 (ヒスタミン合成) が起こらず、これは DP1 のシグナル伝達 (cAMP 経路) を活性化するフォスコリンの添加により回復した。以上より、sPLA₂-III の下流には PGD₂-DP1 経路が位置することが明らかになった。}

(2) 線維芽細胞の PGD 合成酵素 L-PGDS はマスト細胞の成熟に重要である。

アラキドン酸代謝経路において、PLA₂ と

PGD 受容体の間には PGD 合成酵素 (PGDS) が位置する. PGDS には H-PGDS と L-PGDS の二種類があり, 前者はマスト細胞に, 後者は線維芽細胞に発現していた. H-PGDS 欠損マウスでは IgE 依存性アナフィラキシー応答が増悪したのに対し, L-PGDS 欠損マウスでは改善が見られた. これは連関する PGDS によって PGD₂ の機能が異なる, すなわち, H-PGDS 由来 PGD₂ はアナフィラキシーに抑制的に, L-PGDS 由来 PGD₂ は促進的に作用することを意味する. L-PGDS 欠損マウスの組織マスト細胞は, 数は正常であったが未熟な顆粒を含み, sPLA₂-III または DP1 の欠損と類似の表現型を示した. しかしながら, L-PGDS 欠損 BMMC には異常は認められず, *Ki^{W-sh/W-sh}* マウスに移植再構成するとアナフィラキシー応答は正常に回復した. 一方, 線維芽細胞の L-PGDS 発現を siRNA で抑制, または共培養系に L-PGDS 阻害剤を添加すると, 野生型 BMMC のヒスタミン合成は抑制された. L-PGDS 阻害剤は野生型 BMMC の共培養系における持続的な PGD₂ 産生を抑制したが, sPLA₂-III 欠損 BMMC の共培養系ではこの持続的 PGD₂ 産生が起こらず, L-PGDS 阻害剤非感受性であった. また, L-PGDS 欠損マウス由来の線維芽細胞は野生型 BMMC の成熟を支持できなかった. さらに, 線維芽細胞における L-PGDS の発現は野生型 BMMC との共培養により誘導されたが, sPLA₂-III 欠損 BMMC との共培養ではこの誘導が見られなかった. 以上より, SCF 刺激によりマスト細胞から分泌された sPLA₂-III は, 隣接する線維芽細胞の L-PGDS と連関して PGD₂ を産生し, この PGD₂ がマスト細胞の DP1 を活性化して, マスト細胞を最終成熟に導くことものと結論した (図 1).

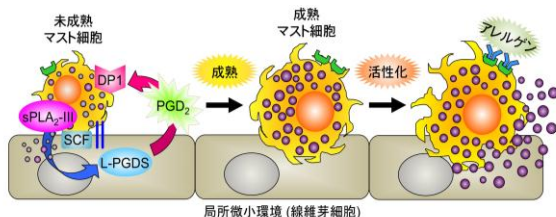


図1. sPLA₂-IIIによるマスト細胞の成熟制御. sPLA₂-IIIはサイトカインSCFの刺激により未成熟なマスト細胞から分泌され, 隣接する線維芽細胞のプロスタグランジンD(PGD)合成酵素L-PGDSと連関してPGD₂を産生し, 産生されたPGD₂はマスト細胞の成熟過程において発現誘導されるPGD受容体DP1受容体を活性化することでSCFと協同的にマスト細胞の成熟を誘導する. 成熟マスト細胞はIgE-アレルゲンなどの刺激により活性化され, 脱顆粒や脂質メディエーターを通じてアナフィラキシーを誘発する.

(3) sPLA₂-III→PGD₂ ループはヒトマスト細胞の成熟を制御する.

sPLA₂-III はヒトの組織マスト細胞にも発現していた. ヒト肺由来マスト細胞と線維芽細胞を共培養すると, マスト細胞成熟 (HDC 発現誘導) が顕著に誘導された. 本系に sPLA₂-III の中和抗体, L-PGDS 阻害剤, または DP1 選択的アンタゴニストを添加すると, HDC の発現誘導はいずれも抑制された. した

がって, sPLA₂-III→L-PGDS→PGD₂→DP1 ループはヒトマスト細胞の成熟も制御することが確かめられた.

本研究成果には以下のような学術的意義がある. ①組織微小環境におけるマスト細胞の最終成熟は線維芽細胞が産生するサイトカイン SCF に依存するが, それ単独では十分ではなく, マスト細胞と線維芽細胞の相互作用にはプラスαのメカニズムの存在が想定されていた. このプラスαに相当するのが sPLA₂-III 依存的な脂質サーキットであり, このプロセスを制御するのは, これまで想定されていたサイトカインでも増殖因子でも接着分子でもなく, 脂質メディエーターPGD₂ であった. ②DP1 欠損マウスではアレルギー喘息が改善することが報告されているが, そのメカニズムは未だ不明であった. マスト細胞はアレルギー喘息の悪玉と考えられているが, 今回の結果は, DP1 がマスト細胞成熟を介してマスト細胞依存性応答に促進的に関わることを示すものである. ③マスト細胞の最終成熟に関わる PGD₂ プールは, マスト細胞の H-PGDS から瞬時に供給されるのではなく, 隣接する線維芽細胞から L-PGDS によって持続的に供給される. この持続性が分化成熟という長期プロセスに重要であると考えられる. またこのことは, 異なる細胞系列に発現している二種類の PGDS の機能的役割分担を示した初めての例である. ④従来, sPLA₂ は隣接する細胞にパラクリン的に作用して脂質メディエーター産生を増強する役割を持つものと推察されてきたが, 実際にそれが *in vivo* で証明された例はなかった. 本成果は, マスト細胞から分泌される sPLA₂ (sPLA₂-III) がその役割を担うことを初めて実証したものであり, 長い間漠然としていた sPLA₂ の存在意義が遂に明らかとなったといえる.

5. 主な発表論文等 (計 18 件)

(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]

1. 武富芳隆, 村上誠: 脂質ネットワークとアナフィラキシー, アレルギー・免疫, 印刷中, 医薬ジャーナル, 2013. 査読なし
2. Miki, Y., Yamamoto, K., Taketomi, Y., Sato, H., Shimo, K., Kobayashi, T., Ishikawa, Y., Ishii, T., Nakanishi, H., Ikeda, K., Taguchi, R., Kabashima, K., Arita, M., Arai, H., Lambeau, G., Bollinger, J.M., Hara, S., Gelb, M.K., Murakami, M. Lymphoid tissue phospholipase A2 group IID resolves contact hypersensitivity by driving anti-inflammatory lipid mediators. *J. Exp. Med.* 210, 1217–1234 (2013). 査読あり

3. Taketomi, Y., Ueno, N., Kojima, T., Sato, H., Murase, R., Yamamoto, K., Tanaka, S., Sakanaka, M., Nakamura, M., Nishito, Y., Kawana, M., Kambe, N., Ikeda, K., Taguchi, R., Nakamizo, S., Kabashima, K., Gelb, M.H., Arita, M., Yokomizo, T., Nakamura, M., Watanabe, K., Hirai, H., Nakamura, M., Okayama, Y., Ra, C., Aritake, K., Urade, Y., Morimoto, K., Sugimoto, Y., Shimizu, T., Narumiya, S., Hara, S., Murakami, M. Mast cell maturation is driven via a novel group III phospholipase A₂-prostaglandin D₂-DP1 receptor paracrine axis. *Nat. Immunol.* 14, 544–563 (2013). 【同誌の表紙とハイライトに掲載】 査読あり
4. Hwang, S.L., Li, X., Lu, Y., Jin, Y., Jeong, Y.T. Kim, Y.D., Lee, I.K., Taketomi, Y., Sato, H., Cho, Y.S., Murakami, M., Chang, H.W. AMP-activated protein kinase negatively regulates FcεRI-mediated mast cell signaling and anaphylaxis in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* in press (2013). 査読あり
5. Hiyoshi, M., Kitayama, J., Kazama, S., Taketomi, Y., Murakami, M., Tsuno, N.H., Hongo, K., Kaneko, M., Sunami, E., Watanabe, T. The expression of phospholipase A₂ group X is inversely associated with metastasis in colorectal cancer. *Oncol. Lett.* 5, 533–538 (2013). 査読あり
6. Ogawa, Y., Taketomi, Y., Murakami, M., Tsujimoto, M., Yanoshita, R. Small RNA transcriptomes of two types of exosomes in human whole saliva determined by next generation sequencing. *Biol. Pharm. Bull.* 36, 66–75 (2013). 査読あり
7. Murakami, M., Taketomi, Y. Unraveling the secrets of secreted phospholipase A₂. *Trends Cell Mol. Biol.* 7, 57–71 (2012). Review. 査読なし
8. 武富芳隆, 村上誠: アナフィラキシーを制御する脂質ネットワーク. *臨床免疫・アレルギー科*, 58, 550–559 (2012). 査読なし
9. Miyazaki, T., Taketomi, Y., Takimoto, M., Lei, X., Akita, S., Kim-Kaneyama, J., Arata, S., Ohata, H., Ota, H., Murakami, M., Miyazaki, A. m-Calpain induction in vascular endothelial cells on human and mouse atheromas and its roles in VE-cadherin disorganization and atherosclerosis. *Circulation* 124, 2522–2532 (2011). 査読あり
10. Lu, Y., Yang, J. H., li, X., Hwangbo, K., Hwang, S. L., Taketomi, Y., Murakami, M., Chang, Y. C., Kim, C. H., Son, J. K., Chang, H. W. Emodin, a naturally occurring anthraquinone derivative, suppresses IgE-mediated anaphylactic reaction and mast cell activation. *Biochem. Pharmacol.* 82, 1700–1708 (2011). 査読あり
11. Ueno, N., Taketomi, Y., Yamamoto, K., Hirabayashi, T., Kamei, D., Kita, Y., Shimizu, T., Shinzawa, K., Tsujimoto, Y., Ikeda, K., Taguchi, R., Murakami, M. Analysis of two major intracellular phospholipase A₂ (PLA₂) in mast cells reveals crucial contribution of cytosolic PLA₂α, not but Ca²⁺-independent PLA₂β, to lipid mobilization in proximal mast cells and distal fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 286, 37249–37263 (2011). 査読あり
12. Yamamoto, K., Taketomi, Y., Isogai, Y., Miki, Y., Sato, H., Masuda, S., Nishito, Y., Morioka, K., Ishimoto, Y., Suzuki, N., Yokota, Y., Hanasaki, K., Ishikawa, Y., Ishii, T., Kobayashi, T., Fukami, K., Ikeda, K., Nakanishi, H., Taguchi, R., Murakami, M. Hair follicular expression and function of group X secreted phospholipase A₂ in mouse skin. *J. Biol. Chem.* 286, 11616–11631 (2011). 査読あり
13. Sato, H., Isogai, Y., Masuda, S., Taketomi, Y., Miki, Y., Kamei, D., Hara, S., Kobayashi, T., Ishikawa, Y., Ishii, T., Ikeda, K., Taguchi, R., Ishimoto, Y., Suzuki, N., Yokota, Y., Hanasaki, K., Suzuki-Yamamoto, T., Yamamoto, K., Murakami, M. Physiological roles of group X-secreted phospholipase A₂ in reproduction, gastrointestinal phospholipid digestion, and neuronal function. *J. Biol. Chem.* 286, 11632–11648 (2011). 査読あり
14. Murakami, M., Taketomi, Y., Sato, H., Yamamoto, K. Secreted phospholipase A₂ revisited. *J. Biochem. (Tokyo)* 150, 233–255 (2011). Review. 査読あり
15. Murakami, M., Sato, H., Taketomi, Y., Yamamoto, K. Integrated lipidomics in the secreted phospholipase A₂ biology. *Int. J. Mol. Sci.* 12, 1474–1495 (2011). 査読あり
16. Yamamoto, K., Isogai, Y., Sato, H., Taketomi, Y., Murakami, M. Secreted phospholipase A₂, lipoprotein hydrolysis, and atherosclerosis: Integration with lipidomics. *Anal. Bioanal. Chem.* 400, 1829–1842 (2011). Review. 査読あり
17. Murakami, M., Taketomi, Y., Miki, Y., Sato, H., Hirabayashi, T., Yamamoto, K. Recent progress in phospholipase A₂ research: From cells to animals to humans. *Prog. Lipid Res.* 50, 152–192 (2011). Review. 査読あり
18. Taketomi, Y., Murakami, M. Lipid networks

in mast cell biology. *Yakugaku Zasshi* 131, 73–84 (2011). Review. Japanese. 査読あり

[学会発表] (計 12 件)

1. Taketomi, Y., Ueno, N., Sato, H., Yamamoto, K., Murakami, M. Group III phospholipase A₂ regulates mast cell maturation and anaphylaxis through a novel paracrine PGD₂ loop. 5th International Conference on Phospholipase A₂ Mediated Signaling in Translational Medicine. 18–23 May 2013. New Orleans, LA, USA.
2. Murakami, M., Taketomi, Y., Miki, Y., Sato, S., Yamamoto, K.: Deciphering the physiological functions of sPLA₂s. 5th International Conference on Phospholipase A₂-Mediated Signaling in Translational Medicine. 20–21 May 2013. New Orleans, LA, USA. 【招待講演】
3. 上野紀子, 武富芳隆, 小島卓巳, 田中智之, 依田恵美子, 佐藤弘泰, 平林哲也, 山本圭, 原俊太郎, 村上誠: マスト細胞を制御するホスホリパーゼ A₂ 分子群の網羅的解析. 第 85 回日本生化学会大会. 2012 年 12 月 14–16 日. 福岡.
4. 武富芳隆: ハチ毒ホスホリパーゼ A₂ の哺乳動物ホモログ sPLA₂-III はプロスタグランジン D₂ パラクリンループを介してマスト細胞の成熟を制御する. 東京都医学総合研究所 平成 24 年度所内発表会 1 部会. 2012 年 11 月 21 日. 【優秀賞受賞】
5. Murakami, M., Taketomi, Y., Yamamoto, K. Novel roles of phospholipase A₂ enzymes and lipid machineries in allergic inflammation. 13 Oct 2012. Seoul, Korea. 【招待講演】
6. Taketomi Y., Ueno, N., Kojima, T., Tanaka, S., Sato, H., Nishito, Y., Yamamoto, K., Sugimoto, Y., Hara, S., Murakami, M. PLA2G3, a mammalian homolog of anaphylactic secreted phospholipase A₂ in bee venom, facilitates proper maturation of mast cells through the paracrine PGD₂ loop. The 12th Annual International Endotoxin & Innate Immunity Society (IEIIS) Meeting. 23–26 Oct 2012. Tokyo, Japan.
7. 武富芳隆, 上野紀子, 小島卓巳, 田中智之, 佐藤弘泰, 山本圭, 有竹浩介, 裏出良博, 杉本幸彦, 成宮周, 原俊太郎, 村上誠: マスト細胞を制御する新しい脂質マシナリー. 第 33 回日本炎症・再生医学会. 2012 年 7 月 5–6 日. 福岡. 【優秀演題受賞】
8. 武富芳隆, 上野紀子, 小島卓巳, 田中智之, 佐藤弘泰, 西藤泰昌, 山本圭, 有竹浩介, 裏出良博, 杉本幸彦, 成宮周, 原俊太郎, 村上誠: マスト細胞を制御する新し

い脂質マシナリー. 第 54 回脂質生化学会. 2012 年 6 月 7–8 日. 福岡.

9. 武富芳隆, 小島卓巳, 上野紀子, 佐藤弘泰, 山本圭, 有竹浩介, 裏出良博, 杉本幸彦, 成宮周, 原俊太郎, 村上誠: sPLA₂ とアナフィラキシー. 新学術領域領域「生命応答を制御する脂質マシナリー」若手ワークショップ. 2012 年 2 月 2–3 日. 東京.
10. Taketomi, Y., Kojima, T., Ueno, N., Sato, H., Yamamoto, K., Aritake, K., Urade, Y., Sugimoto, Y., Narimiya, S., Murakami, M.: Secreted phospholipase A₂s in anaphylaxis. 第 10 回 JBS バイオフロンティア国際シンポジウム New Aspects of Phospholipid Biology and Medicine 14–16, Nov 2011. Fukuoka, Japan.
11. 村上誠, 武富芳隆: アレルギー応答を制御する新しい脂質ネットワーク. 第 61 回日本アレルギー学会 シンポジウム「アナフィラキシーショック」. 2011 年 11 月 10–12 日. 東京. 【招待講演】
12. 武富芳隆, 村上誠: マスト細胞を制御する新しい脂質マシナリー. 第 84 回日本生化学会大会 シンポジウム「炎症応答制御分子研究の最前線」. 2011 年 9 月 21–24 日. 京都. 【招待講演】

[図書] (計 3 件)

1. 武富芳隆, 村上誠: PLA₂. *動脈硬化症の新しい診断・治療標的*. 倉林正彦, 山岸昌一郎編, メディカルレビュー社, pp.53–64 (2012).
2. Taketomi, Y., Murakami, M. Phospholipase A₂ as a potential target of airway diseases. *Obstructive Airway Diseases: Role of Lipid Mediators*. eds by Abhjit Ray, Taylor & Francis Group, pp.39–67 (2011).
3. 佐藤弘泰, 武富芳隆, 山本圭, 村上誠: 脂質異常症 (高脂血症), *生命科学研究所の戦略: 疾患モデルマウスと表現型解析*. pp.278–287 (2011).

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

特許出願

名称: ホスホリパーゼ A2G3 を指標としたスクリーニング方法.

発明者: 村上誠, 武富芳隆.

権利者: 村上誠, 武富芳隆.

種類: 特願

番号: 特願 2013-073775

出願年月日: 2013 年 3 月 29 日.

国内外の別: 国内

[その他] (計 5 件)

ホームページ等

1. プレス発表: 東京都報道発表: 体に蓄え

ーダー)

研究者番号：70033496

- られた魚の油が病気を止める –体に優しい脂質を動かし炎症にブレーキをかける酵素の発見–. 2013年5月24日.
<http://www.metro.tokyo.jp/INET/OSHIRASE/2013/05/20n5o400.htm>
2. マイナビニュース：東京都医学研など、脂質成分が炎症にブレーキをかける仕組みを解明. 2013年5月27日.
<http://news.mynavi.jp/news/2013/05/27/128/index.html>
3. ライフサイエンス 新着論文レビュー：村上誠, 武富芳隆. III型ホスホリパーゼA2-プロスタグランジンD₂経路はマスト細胞の成熟を制御する. 2013年5月10日.
<http://first.lifesciencedb.jp/archives/6996#more-6996>
4. マイナビニュース：花粉症などのアレルギー克服に期待 –東京都、新たな脂質代謝経路を解明. 2013年5月1日.
<http://news.mynavi.jp/news/2013/05/01/113/index.html>
5. プレス発表：東京都報道発表：アレルギーを起こす新しい脂質代謝経路を解明 –花粉症等アレルギー克服に向けての新しい創薬に期待–. 2013年4月30日.
<http://www.metro.tokyo.jp/INET/OSHIRASE/2013/04/20n4u600.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武富 芳隆 (TAKETOMI YOSHITAKA)

公益財団法人東京都医学総合研究所・生体分子研究分野・主任研究員

研究者番号：40365804

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

村上 誠 (MURAKAMI MAKOTO)

公益財団法人東京都医学総合研究所・生体分子研究分野・副参事研究員 (プロジェクトリ