

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 11 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293033

研究課題名(和文)トキシコリピドミクスの手法を用いた環境化学物質の新たな毒性解析・評価法の構築

研究課題名(英文)Development of a novel analysis and evaluation system for environmental chemicals-induced toxicity using toxicolipidomics

研究代表者

原 俊太郎 (Hara, Shuntaro)

昭和大学・薬学部・教授

研究者番号：50222229

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,700,000円

研究成果の概要(和文)：環境化学物質の新たな毒性解析・評価系を構築するために、毒性の生体内標的として脂質分子に注目し、脂質組成や生理活性脂質産生といった脂質プロファイルの変化を網羅的に解析するトキシコリピドミクスを進めた。その結果、ドキソルビシン等にマウスを曝露すると、不飽和脂肪酸含有リン脂質量の低下、過酸化リン脂質の増加が生じることが示された。また、化学物質曝露により炎症を惹起したり発がんを誘導したりすると、一部の生理活性脂質の産生が増加することも確認された。さらに、過酸化脂質除去や変化が見られた生理活性脂質産生に關与する脂質代謝酵素の遺伝子改変マウスに、化学物質を曝露すると感受性が増すことも見出された。

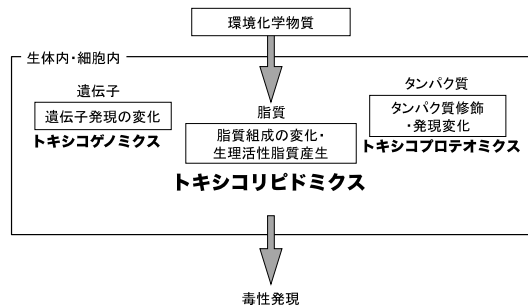
研究成果の概要(英文)：In order to develop a novel analysis and evaluation system for environmental chemicals-induced toxicity, we focused on lipid molecules as targets of toxic chemicals and performed toxicolipidomics, in which we comprehensively investigated alterations in lipid profiles including membrane phospholipid composition and production of bioactive lipids. As the results, we found that treatments of mice with several toxic chemicals such as doxorubicin decreased contents of phospholipids with unsaturated fatty acids and increased peroxidized lipid levels. It was also found that after induction of inflammation or carcinogenesis by chemicals in mouse models, biosyntheses of some bioactive lipids such as prostaglandin E2 were elevated in the lesion sites. We further found that mice genetically modified to alter lipid metabolism were susceptible to some toxic chemicals, indicating that these mice might be useful for highly sensitive evaluation system for chemicals-induced toxicity.

研究分野：環境毒性学、衛生薬学、脂質生化学

キーワード：環境化学物質 リン脂質代謝 プロスタグランジン トキシコリピドミクス 遺伝子改変マウス

### 1. 研究開始当初の背景

生体内で高蓄積性を示し、ヒトに対してのみならず生態系に対しても影響を及ぼすと考えられる環境化学物質の多くは脂溶性に富む。化学物質が細胞と最初に接する場合は細胞膜であり、脂溶性化学物質は、細胞膜を構成する膜脂質の代謝に短時間のうちに様々な影響を与えることで毒性を発現すると考えられる。このため、生体や細胞を化学物質に曝露した際に見られる、脂質組成の変化や生理活性脂質の産生といった脂質プロファイルの変化を網羅的に解析するトキシコリピドミクスと呼ぶべき手法は、化学物質の影響を高感度・短時間にアッセイする評価系としてきわめて有用である。しかし、これまで、環境化学物質の毒性解析・評価法として、遺伝子およびタンパク質の発現プロファイルの変化に注目し解析するトキシコゲノミクス、トキシコプロテオミクスの手法が広く用いられてきた一方、トキシコリピドミクスの手法はほとんど用いられてこなかった(下図)。



そこで、本研究では、環境化学物質が毒性を発現する際の生体内標的として脂質分子に注目し、トキシコリピドミクスの手法を用いた新たな毒性解析・評価法の構築することを目的とする。

### 2. 研究の目的

生体に対し毒性を示す環境化学物質の中には、メチル水銀をはじめ、生体内酸化ストレスを亢進すると考えられるものが多く存在する。本研究ではまず、マウス個体や様々な培養細胞を、酸化ストレスを亢進すると考えられる様々な化学物質に曝露し、膜構成脂質の脂肪酸組成の変化、酸化脂肪酸の生成といった脂質プロファイル変化を網羅的に解析する。また、酸化ストレスが惹起されると、細胞死が誘導されない場合においても、炎症が生じ組織傷害につながることもあるが、炎症反応の進行にはプロスタグランジン (PG) E<sub>2</sub>をはじめ多くの生理活性脂質が関与する。本研究では、脂肪酸組成の変化、酸化脂肪酸の生成に加え、化学物質曝露時の生理活性脂質の産生についても同様に網羅的解析を行う。

PGE<sub>2</sub>などの生理活性脂質は、炎症反応だけでなく発がん等多くの病理現象にも深く関わる。このため、化学物質曝露により引き起

こされる生理活性脂質産生の異常は、炎症反応を介し組織傷害につながるだけでなく、発がんなどにもつながる可能性が考えられる。本研究では、発がん性化学物質を、マウス個体に曝露した際の生理活性脂質産生の変化についても網羅的に解析する。

本研究を通じ、できるだけ多くの化学物質に生体や細胞を曝露し、最終的には、脂質プロファイル変化と毒性を関連づけるデータベースの構築を目指す。

さらに、本研究では、脂質代謝酵素の遺伝子改変マウスが様々な環境化学物質に対し高感受性を示すかについても検討する。高感受性マウスを用いれば、より高感度な評価系の構築への応用が期待できる。

### 3. 研究の方法

#### (1)メチル水銀による神経毒性の誘導

メチル水銀を、急性毒性を惹起する際は50 mg/kg 単回経口投与し、1日経過観察した後、小脳を摘出し、リピドミクスに用いた。また、亜急性毒性を惹起する際は、5 mg/kg を週5日経口投与し、2週間観察した。

#### (2)ドキシソルピシンによる心臓毒性の誘導

ドキシソルピシンを、12または15 mg/kg 腹腔投与し、9~10日間観察した後、心臓を摘出し、リピドミクスに用いた。

#### (3)接触性皮膚炎モデル

マウス腹部に、剃毛後、0.5% DNFB (ジニトロフルオロベンゼン)溶液 25 μl を塗布し、5日間おいて感作を成立させた。5日後、マウス耳介に0.3% DNFB 溶液 20 μl を塗布して炎症を惹起し、その後経時的にマウス耳介の厚さを測定するとともに、リピドミクスを行った。

#### (4)皮膚化学発がんの誘導

マウス背部に、剃毛後、0.4 mmol DMBA (7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene)を塗布し、7日後から3.2 nmol TPA (12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate)を週に2回、19週間塗布した。DMBA 塗布から20週間まで皮膚腫瘍の形成を観察した後、皮膚組織を摘出し、リピドミクスに用いた。

#### (5)膀胱化学発がんの誘導

マウスに0.05% BBN (*N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine)を8週間飲水させることにより、膀胱化学発がんを誘導し、その後21週後に、膀胱を摘出し、発がん・がんの進展度を評価するとともに、リピドミクスを行った。

#### (6)大腸化学発がんの誘導

マウス腹腔内にアゾキシメタン 10 mg/kg を週1回、6週連続投与することにより、大腸化学発がんを誘導し、アゾキシメタンの最終投与から20週後にポリープの形成を評価

するとともに、リポドミクスを行った。

#### (7)リポドミクス

各組織より脂質画分を抽出し、QTRAP5500 (Sciex 社)のLC-MSを用い、リン脂質組成、生理活性脂質量を解析した。

#### 4. 研究成果

(1)特定の臓器・組織に酸化ストレスの亢進を介し、毒性を示すと考えられる環境化学物質曝露におけるトキシコリポドミクス

##### メチル水銀曝露

メチル水銀の毒性標的となるマウス小脳には、酸化ストレスに脆弱な多価不飽和脂肪酸を含むリン脂質が多量に存在していた。そこで次に、野生型マウスに 50 mg/kg 単回経口投与した 1 日後、神経毒性による後肢の交差が観察された時点の小脳について解析を行ったが、メチル水銀投与群、非投与群で、その含有量に大きな違いが見られるリン脂質分子種は観察されなかった。

さらに、過酸化脂質除去に関与すると考えられる膜結合型  $Ca^{2+}$ 非依存性ホスホリパーゼ  $A_2$  ( $iPLA_2\gamma$ ) の遺伝子欠損 (KO) マウスの腹腔へのメチル水銀投与の影響を検討したところ、小脳の脂質プロファイルには野生型マウスと大きな差は見られなかったが、野生型マウスでは死亡しない投与 10 分以内に死亡するマウスが約半数認められた。亜急性毒性を惹起する 5 mg/kg の週 5 日経口投与においても、 $iPLA_2\gamma$  の KO マウスで死亡率が上昇する傾向が見られた。

##### ドキシソルピシン曝露

一方、ドキシソルピシンを投与し心筋障害を引き起こすと、ドキシソルピシンの投与量に依存し、アラキドン酸等多価不飽和脂肪酸をもつリン脂質含有量の低下、ホスファチジルコリンペルオキシド (PC-OOH) 産生の上昇が認められた。また、過酸化脂質除去能をもつリン脂質ヒドロペルオキシドグルタチオンペルオキシダーゼ (PHGPx) の KO マウスでは、これらの現象が顕著になるとともに、ドキシソルピシンに対する感受性が増すこともわかった。(一部、北里大学薬学部・今井教授との共同研究)

##### シスプラチン曝露

ヒト膀胱がん細胞 EJ をシスプラチンに曝露すると細胞死が引き起こされるが、この際、あらかじめ過酸化脂質除去能をもつ  $iPLA_2\gamma$  をノックダウンすると、シスプラチンに対する感受性が増すことがわかった。

##### 新たなマーカーの探索

遊離脂肪酸をアシル CoA に変換する長鎖アシル CoA 合成酵素 4 (ACSL4) をノックダウンした細胞では、5,11-diHETE などの、環境化学物質の新たな毒性マーカーとなりうる新奇過酸化脂質が検出された。ACSL4 の KO マウ

スの肺においても、5,11-diHETE は観察された。また、ACSL4 の KO マウスでは、リポ多糖に対する感受性が増しており、今後、化学物質に対する感受性の変化についても解析する計画である。

(2)接触性皮膚炎を惹起する環境化学物質曝露におけるトキシコリポドミクス

あらかじめ感作した後、マウスの耳介皮膚に DNFB を塗布し、アレルギー性皮膚炎を惹起したところ、DNFB 耳介塗布 2 日後をピークとして、 $PGE_2$ 、ならびに  $PGI_2$  の安定代謝物である 6-keto $PGF_1$  量の増加とともに、耳介の肥厚が認められた。さらに、 $PGE_2$  の産生を担う膜結合型 PGE 合成酵素-1 (mPGES-1)、あるいは  $PGI_2$  の産生を担う PGI 合成酵素 (PGIS) の KO マウスにも皮膚炎を惹起したところ、これらのマウスでは、それぞれ  $PGE_2$ 、 $PGI_2$  の産生増加が起こらず、また、いずれのマウスにおいても野生型マウスに比べて肥厚の程度が抑制されることもわかった。

(3)発がん性化学物質曝露におけるトキシコリポドミクス

DMBA/TPA の皮膚塗布に伴う皮膚化学発がん

マウスの背部皮膚に DMBA/TPA を塗布することにより皮膚化学発がんを惹起したところ、背部皮膚において  $PGE_2$  と  $PGD_2$  量の増加が観察された。一方、mPGES-1 の KO マウスに DMBA/TPA を塗布しても、 $PGE_2$  産生増加は起こらず、皮膚がんの発症頻度も抑えられることがわかった。

$PGI_2$  の安定代謝物である 6-keto $PGF_1$  は、皮膚組織に見出されなかったが、mPGES-1 に加え、PGIS も欠損した二重 KO マウスに皮膚がんを惹起すると、野生型よりは少ないものの、mPGES-1 KO マウスに比べ、多数の皮膚がんが発症することもわかった。

##### BBN 曝露に伴う膀胱化学発がん

マウスに BBN を飲水を介し与え、膀胱化学発がんを惹起したところ、PGIS の KO マウスでは、野生型マウスに比べ、膀胱がんの発症頻度、悪性度のいずれもが増すことがわかった。現在、膀胱組織のリポドミクスを進めている。

アゾキシメタン曝露に伴う大腸化学発がん

過酸化脂質除去能に加え、生理活性脂質産生にも関与する  $iPLA_2\gamma$  は、大腸がんをはじめ種々のがん組織で高発現している。 $iPLA_2\gamma$  の KO マウスにアゾキシメタンを腹腔投与し、大腸化学発がんを惹起したところ、野生型マウスに比べ、大腸化学発がんの発症・進展が抑制されることがわかった。また、 $iPLA_2\gamma$  の KO マウスでは、大腸組織におけるトロンボキサン  $A_2$  産生が低下していた。

## 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 8 件)

Sasaki Y, Kamiyama S, Kamiyama A, Matsumoto K, Akatsu M, Nakatani Y, Kuwata H, Ishikawa Y, Ishii T, Yokoyama C, Hara S: Genetic-deletion of cyclooxygenase-2 downstream prostacyclin synthase suppresses inflammatory reactions but facilitates carcinogenesis, unlike deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1. *Sci. Rep.* 5: 17376 (2015) 査読有

DOI: 10.1038/srep17376

Sasaki Y, Nakatani Y, Hara S: Role of microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1)-derived prostaglandin E<sub>2</sub> in colon carcinogenesis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 121(PtA): 42-45 (2015) 査読有

DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2015.06.006

桑田浩, 原俊太郎: アラキドン酸代謝物産生反応におけるリン脂質リモデリング経路の役割 昭和学士会雑誌 75(2): 130-137 (2015) 査読有

Kuwata H, Hara S: Inhibition of long-chain acyl-coenzyme A synthetase 4 facilitates production of 5,11-dihydroxyeicosatetraenoic acid via the cyclooxygenase-2 pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 465(3), 525-533 (2015) 査読有

DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.08.054

Yoda E, Rai K, Ogawa M, Takakura Y, Kuwata H, Suzuki H, Nakatani Y, Murakami M, Hara S: Group VIB calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>) regulates platelet activation, hemostasis and thrombosis in mice. *PLoS One* 9, e109409 (2014) 査読有

DOI: 10.1371/journal.pone.0109409

Sato H, Taketomi Y, Ushida A, Isogai Y, Kojima T, Hirabayashi T, Miki Y, Yamamoto K, Nishito Y, Kobayashi T, Ikeda K, Taguchi R, Hara S, Ida S, Miyamoto Y, Watanabe M, Baba H, Miyata K, Oike Y, Gelb MH, Murakami M: The adipocyte-inducible secreted phospholipases PLA2G5 and PLA2G2E play distinct roles in obesity. *Cell Metab.* 20(1), 119-132 (2014) 査読有

DOI: 10.1016/j.cmet.2014.05.002

Sasabe N, Keyamura Y, Obama T, Inoue N, Masuko K, Igarashi Y, Aiuchi T, Kato R, Yamaguchi T, Kuwata H, Iwamoto S, Miyazaki A, Hara S, Yoshikawa T, Itabe H: Time course-changes in phosphatidyl-

choline profile during oxidative modification of low-density lipoprotein. *Lipids Health Dis.* 13, 48 (2014) 査読有

DOI: 10.1186/1476-511X-13-48

Kuwata H, Yoshimura M, Sasaki Y, Yoda E, Nakatani Y, Kudo I, Hara S: Role of long-chain acyl-coenzyme A synthetases in the regulation of arachidonic acid metabolism in interleukin 1-stimulated rat fibroblasts. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Biol. Lipids* 1841(1), 44-53 (2014) 査読有

DOI: 10.1016/j.bbali.2013.09.015

[学会発表](計 37 件)

落合翔、佐々木由香、原俊太郎 ほか：プロスタサイクリン合成酵素 (PGIS) の接触性皮膚炎における役割、日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 27 日、横浜

平井玲子、佐々木由香、原俊太郎 ほか：Ca<sup>2+</sup>非依存性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>) の大腸化学発がんにおける役割、日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 27 日、横浜  
桑田浩、原俊太郎 ほか：リポ多糖投与により惹起される全身性炎症は長鎖アシル CoA 合成酵素 4 の欠損により増悪化する、日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 27 日、横浜

佐々木由香、原俊太郎 ほか：皮膚化学発がんにおけるプロスタグランジン合成酵素の役割、BMB (Biochemistry and Molecular Biology) 2015 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会 合同大会、2015 年 12 月 2 日、神戸  
桑田浩、原俊太郎 ほか：長鎖アシル CoA 合成酵素 4 の生体内機能解析、BMB (Biochemistry and Molecular Biology) 2015 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会 合同大会、2015 年 12 月 2 日、神戸

桑田浩、原俊太郎 ほか：長鎖アシル CoA 合成酵素 4 の生体内機能解析、フォーラム 2015: 衛生薬学・環境トキシコロジー、2015 年 9 月 17-18 日、神戸

佐々木由香、原俊太郎：化学発がんにおけるプロスタグランジン最終合成酵素の役割、フォーラム 2015: 衛生薬学・環境トキシコロジー、2015 年 9 月 17-18 日、神戸

水沼孝裕、桑田浩、原俊太郎 ほか：長鎖アシル CoA 合成酵素 4 の生体内機能の解析 -1、第 59 回日本薬学会関東支部大会、2015 年 9 月 12 日、船橋

伊藤早紀、桑田浩、原俊太郎 ほか：長鎖アシル CoA 合成酵素 4 の生体内機能の解析 -2、第 59 回日本薬学会関東支部大会、2015 年 9 月 12 日、船橋

落合翔、佐々木由香、原俊太郎 ほか：接触性皮膚炎におけるプロスタサイクリン

- 合成酵素 (PGIS) の役割、第 59 回日本薬学会関東支部大会、2015 年 9 月 12 日、船橋
- 佐々木由香、原俊太郎: Microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) deficiency suppresses chemical carcinogen-induced carcinogenesis、14th International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases、2015 年 7 月 13 日、ハンガリー・Budapest
- 佐々木由香、原俊太郎: 膜結合型プロスタグランジン E 合成酵素、mPGES-1 の化学発がんへの関与の解析、第 42 回日本毒性学会、2015 年 6 月 29 日、金沢
- 佐々木由香、原俊太郎 ほか: 膜結合型プロスタグランジン E 合成酵素 (mPGES-1) の発がんにおける役割、第 57 回日本脂質生化学会、2015 年 5 月 28 日、東京
- 笹部直子、桑田浩、原俊太郎 ほか: 酸化 LDL 生成時におけるリン脂質プロファイルの経時変化と Lp-PLA<sub>2</sub> の役割、日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 28 日、神戸
- 平川裕士、桑田浩、原俊太郎: 細胞内ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> によるケモカインの発現機構の解析、日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 28 日、神戸
- 幸村知子、桑田浩、原俊太郎 ほか: 抗ガン剤ドキシソルピシンを用いた脂質酸化感知モデルマウスによる心毒性の解析、日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 28 日、神戸
- 会田衣利、佐々木由香、原俊太郎 ほか: 膜結合型プロスタグランジン E 合成酵素の皮膚発がんへの関与の解析、日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 28 日、神戸
- 原俊太郎 ほか: Involvement of calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>) in tumor growth、6th International Conference on Phospholipase A<sub>2</sub> and Lipid Mediators (PLM2015) from bench to translational medicine、2015 年 2 月 11 日、東京
- 佐々木由香、原俊太郎: Role of microsomal prostaglandin E synthase-1 in chemical-induced carcinogenesis、6th International Conference on Phospholipase A<sub>2</sub> and Lipid Mediators (PLM2015) from bench to translational medicine、2015 年 2 月 11 日、東京
- 桑田浩、原俊太郎: Inhibition of acyl-CoA synthetase perturbs arachidonic acid metabolism、6th International Conference on Phospholipase A<sub>2</sub> and Lipid Mediators (PLM2015) from bench to translational medicine、2015 年 2 月 11 日、東京
- 21 原俊太郎、佐々木由香: Involvement of microsomal prostaglandin E synthase-1-derived prostaglandin E<sub>2</sub> in chemical-induced carcinogenesis、5th European Workshop on Lipid Mediators、2014 年 10 月 23 日、トルコ・Istanbul
- 22 桑田浩、原俊太郎 ほか: 長鎖アシル CoA 合成酵素の阻害による脂肪酸代謝変動の解析、第 87 回日本生化学会大会、2014 年 10 月 16 日、京都
- 23 堀川亮、原俊太郎 ほか: 膜結合型 Ca<sup>2+</sup>非依存性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>) は癌細胞増殖に関わる、第 58 回日本薬学会関東支部大会、2014 年 10 月 4 日、町田
- 24 山田亮介、原俊太郎 ほか: 癌細胞背部皮下移植モデルを用いた細胞質型 Ca<sup>2+</sup>非依存性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>) の機能解析、第 58 回日本薬学会関東支部大会、2014 年 10 月 4 日、町田
- 25 森角裕貴、原俊太郎 ほか: 癌細胞背部皮下移植モデルを用いた膜結合型 Ca<sup>2+</sup>非依存性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>) の機能解析、第 58 回日本薬学会関東支部大会、2014 年 10 月 4 日、町田
- 26 桑田浩、原俊太郎 ほか: 長鎖アシル CoA 合成酵素の阻害による脂肪酸代謝変動の解析、フォーラム 2014: 衛生薬学・環境トキシコロジー、2014 年 9 月 19-20 日、つくば
- 27 原俊太郎、桑田浩 ほか: Phospholipid metabolism in calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub>-deficient platelets、55th International Conference on the Bioscience of Lipids (ICBL2014)、2014 年 6 月 27 日、イギリス・スコットランド・Aberdeen
- 28 原俊太郎、佐々木由香 ほか: プロスタグランジン最終合成酵素 mPGES-1 および PGIS の二重遺伝子欠損マウスの表現型解析、第 56 回日本脂質生化学会、2014 年 6 月 7 日、東大阪
- 29 桑田浩、原俊太郎 ほか: 長鎖アシル CoA 合成酵素の阻害による脂肪酸代謝変動に関する研究、日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 28 日、熊本
- 30 依田恵美子、原俊太郎 ほか: 全身性膜結合型カルシウム非依存性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> 過剰発現マウスの解析、日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 28 日、熊本
- 31 佐々木由香、原俊太郎 ほか: Effect of gene deletion of two prostaglandin terminal synthases, PGIS and mPGES-1 on adiposity in mice、13th International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases、2013 年 11 月 6 日、アメリカ合衆国プエルトリコ・San Juan
- 32 原俊太郎、佐々木由香 ほか: Genetic deletion of prostacyclin synthase, a cyclooxygenase-2 downstream enzyme, in mice promotes carcinogenesis in contrast to that of microsomal prostaglandin E synthase-1、13th

- International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases, 2013年11月6日、アメリカ合衆国プエルトリコ・San Juan
- 33 福島有彩、桑田浩、原俊太郎 ほか：アラキドン酸代謝反応における長鎖アシル CoA 合成酵素の役割、第 57 回日本薬学会関東支部大会、2013年10月26日、東京
- 34 池上悠貴、桑田浩、原俊太郎 ほか、カルシウム非依存性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> によるケモカイン産生機構の解析、フォーラム 2013: 衛生薬学・環境トキシコロジー、2013年9月14日、福岡
- 35 桑田浩、原俊太郎 ほか：アラキドン酸代謝物産生における長鎖アシル CoA 合成酵素の役割、フォーラム 2013: 衛生薬学・環境トキシコロジー、2013年9月14日、福岡
- 36 桑田浩、原俊太郎 ほか：アラキドン酸代謝物産生におけるアシル CoA 合成酵素の役割、第 86 回日本生化学会大会、2013年9月11日、横浜
- 37 依田恵美子、原俊太郎 ほか：全身性膜結合型カルシウム非依存性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> 過剰発現マウスは胎児期の発達異常を示す、第 86 回日本生化学会大会、2013年9月13日、横浜

〔図書〕(計1件)

Hara S: Prostaglandin terminal synthases as novel drug targets. in Bioactive Lipid Mediators: Current Reviews and Protocols (eds. T. Yokomizo & M. Murakami) Springer p.43-57 (2015)

〔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 特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

原 俊太郎 (HARA, Shuntaro)  
昭和大学・薬学部・教授  
研究者番号：50222229

(2) 研究分担者

桑田 浩 (KUWATA, Hiroshi)  
昭和大学・薬学部・講師  
研究者番号：80286864

佐々木 由香 (SASAKI, Yuka)  
昭和大学・薬学部・助教  
研究者番号：40635108