

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04708

研究課題名(和文)炎症・免疫・上皮バリアにおける生理活性脂質受容体の役割

研究課題名(英文)The roles of receptors for lipid mediators in inflammation, immunity and barrier function

研究代表者

横溝 岳彦 (Yokomizo, Takehiko)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：60302840

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：炎症・免疫・上皮バリア機能におけるロイコトリエンB4受容体BLT1とBLT2の役割をあきらかにする目的で以下の実験を行った。細胞特異的BLT1欠損マウスの樹立のために、BLT1flox/floxマウスを作製した。抗マウスBLT1抗体を樹立し、マクロファージと樹状細胞にBLT1の発現で規定されるサブセットが存在し、サイトカインや生理活性脂質の産生プロファイルが異なることを見いだした。BLT2がシステニルLT受容体の発現やシグナル伝達を抑制することで、肺炎球菌による急性肺障害を軽減させていることを見いだした。また、BLT2依存性のバリア機能維持の分子メカニズムをあきらかにした。

研究成果の概要(英文)：Following experiments were performed to clarify the roles of leukotriene B4 receptors BLT1 and BLT2 on inflammation, immunity and barrier function. I succeeded in establishing BLT1 flox/flox mice to generate cell-specific BLT1-deficient mice. We established a monoclonal antibody for mouse BLT1 and identified distinct subsets of macrophages and dendritic cells defined by BLT1 expression. These subsets are different in production of cytokines and lipid mediators. BLT2 was found to protect acute lung injury by a toxin pneumolysin by inhibiting the expression and signaling of cysteinyl leukotrienes. I also clarified the detailed molecular mechanism of BLT2-dependent barrier function in epithelial cells.

研究分野：生化学・免疫学

キーワード：生理活性脂質 生体分子 シグナル伝達 バリア機能 アラキドン酸 非ステロイド性消炎鎮痛剤

## 1. 研究開始当初の背景

生体は外来の病原体や異物を排除するために、複雑な防御システムを備えている。自然免疫は好中球・マクロファージを中心に、獲得免疫は抗原提示細胞、T細胞、B細胞を中心に機能しており、その分子メカニズムの理解へのアプローチとして、サイトカインやケモカインの研究が活発に行われている。一方で、ロイコトリエン(LT)やプロスタグランジン(PG)に代表される生理活性脂質も炎症・免疫反応を制御する重要な分子として注目されているが、直接遺伝子にコードされていないこと、生体内に微量にしか存在しないこともあって、依然として困難な研究対象であると考えられている。

種々の生理活性脂質の中でも、ロイコトリエンは細菌感染の排除や気道炎症の発症に重要な役割を果たすことが示されてきた。申請者は1997年に世界で初めてのロイコトリエン受容体の遺伝子同定となる高親和性LTB4受容体BLT1のcDNA単離を行った(Yokomizo, *Nature*, 1997)。その後、BLT1と相同性を有するBLT2受容体を遺伝子を同定し、低親和性のLTB4受容体として報告した(Yokomizo, *J. Exp. Med.*, 2000 連報)。更に2008年には、BLT2受容体をLTB4よりも低濃度で活性化する脂溶性リガンドをラット小腸から生化学的に精製し、12-HHT(ヒドロキシヘプタデカトリエン酸)であることを証明した(Okuno, *J. Exp. Med.*, 2008)。これまで12-HHTはアラキドン酸からトロンボキサンA2(TxA2)が生成する際の副産物とされ、生物活性の無い脂肪酸と考えられていたため、この発見は大きな驚きをもって迎えられた。申請者は自ら単離した受容体BLT1とBLT2を全身性に欠損するマウスを作製し、様々な病態モデルを作製することで、そのリガンドである生理活性脂質の生体内における役割を明らかにしてきた。BLT1欠損マウスでは抗原感作による気管支喘息病態の軽減(Terawaki, *J. Immunol.* 2005)、卵巣摘除による骨吸収の減少(Hikiji, *PNAS* 2010)、多発性硬化症モデル(EAE)の症状改善(Kihara, *BBRC* 2010)が観察された。BLT1欠損マウスは、申請者の研究室に加えて、アメリカ合衆国の2つの研究室でも樹立・解析され、いくつかの炎症モデルにおいて減弱した表現型を呈することが示されている。その後、申請者はBLT1を特異的に認識する単クローン抗体の樹立に成功し、これを用いて種々の細胞におけるBLT1の発現を観察した。その結果、好中球・マクロファージにのみ発現していると考えられてきたBLT1が、樹状細胞、エフェクターT細胞、好酸球、グリア細胞など、幅広い細胞に発現していることを見だし、臓器・細胞特異的なBLT1欠損マウスを作製し解析する必要があると考えるに至った。また、マクロファージや受容細胞におけるBLT1の発現は一樣ではなく、BLT1の発現の有無によって異なるサブセットを形成している

可能性が示唆された。これまで申請者は受容体を中心に研究を行ってきたが、生理活性脂質の生理作用をより正確に明らかにするためには、これらの生理活性脂質を産生する酵素を欠損するマウスを作製し解析することが必要であると考えられた。

## 2. 研究の目的

生体内におけるBLT1、BLT2受容体の役割をさらにあきらかにすることを目的とする。具体的には、1)様々な炎症・免疫細胞における役割をあきらかにするツールとして、臓器・細胞特異的なBLT1欠損マウスを樹立する、2)BLT1発現で規定される樹状細胞とマクロファージサブセットの遺伝子発現や生理活性脂質産生の違いを解析し、上記疾患を重症化させる生理活性脂質を同定する、3)BLT2が腸管上皮細胞でバリア機能を亢進させる分子メカニズム、ケラチノサイト遊走を促進する分子メカニズムをあきらかにする、4)LTB4産生酵素(LTA4水解酵素)を欠損したマウスを作製し、その表現型を解析する。

## 3. 研究の方法

- 1) 臓器・細胞特異的なBLT1欠損マウスの樹立: マウスBLT1のタンパク質翻訳領域をはさむ形でloxP配列が挿入されたゲノムを有するES細胞を、マウスKOコンソーシウムから入手する。このES細胞をB6マウス受精卵にマイクロインジェクションし、キメラマウスを作製する。キメラマウスを野生型B6マウスと交配し、BLT1<sup>fllox/fllox</sup>マウスを得る。本マウスを各種Cre-Tgマウスと交配し、樹状細胞特異的BLT1欠損マウス、T細胞特異的BLT1欠損マウスを作製する。
- 2) BLT1発現が規定する抗原提示細胞サブセット解析: BLT1発現で規定される樹状細胞とマクロファージサブセットの遺伝子発現・生理活性脂質産生の違いを解析し、上記疾患を重症化させる生理活性脂質を同定する。
- 3) 上皮細胞におけるBLT2の役割の解明: BLT2がケラチノサイト、角膜上皮細胞の遊走を促進する分子メカニズム、腸管上皮細胞でバリア機能を亢進させる分子メカニズムをあきらかにする。
- 4) 生理活性脂質産生酵素欠損マウスの樹立と解析: LTB4産生酵素(LTA4水解酵素)を欠損したマウスを作製する。

## 4. 研究成果

- 1) 臓器・細胞特異的なBLT1欠損マウスの樹立: BLT1<sup>fllox/fllox</sup>マウスの樹立に成功した。本マウスを各種Cre-Tgマウスと交配し、樹状細胞特異的BLT1欠損マウスを作製した。
- 2) BLT1発現が規定する抗原提示細胞サブセット解析:

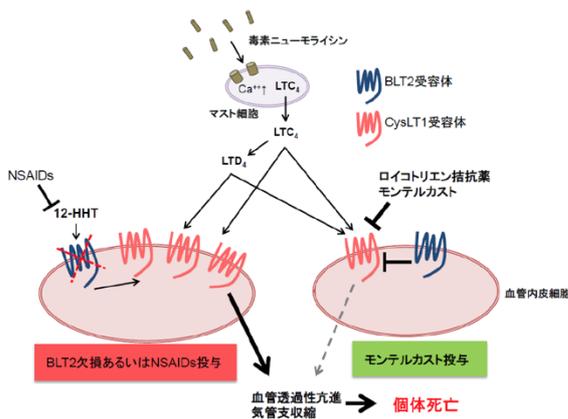
**マクロファージ:** マウス骨髄細胞から M1、M2 マクロファージを作製したところ、BLT1 の発現が M2 マクロファージだけで観察された。ヒトマクロファージ細胞株 THP-1 細胞でも M2 に分化させた場合のみ BLT1 の発現が確認できた。M2 マクロファージは、VEGF を放出し病的血管形成を促進することから、病的血管形成が疾患を引き起こすことが知られている加齢黄斑変性マウスモデル (AMD モデル) を作製した。BLT1 欠損マウスでは AMD モデルにおける病的血管新生が減弱していたことから、BLT1 発現 M2 マクロファージが AMD を悪化させていることがあきらかとなった (論文 revise 中)。

**樹状細胞:** マウス骨髄細胞から樹状細胞 (DC) を作製したところ、BLT1 を発現するサブセットと、発現していないサブセットに分かれることが分かった。マウス脾臓の CD11c 陽性樹状細胞も同様に、BLT1 発現の有無によって二つのサブセットに分かれることが分かった。これらの二つのサブセットをセル・ソーティングで分離し、遺伝子発現と生理活性脂質産生を検討した。BLT1<sup>hi</sup> DC では IL-6、IL-12 や TNF $\alpha$  の発現量が高く、ロイコトリエン B4 や C4 の産生量も高かった。また、DC の注入で接触性皮膚炎を発症させるモデルでも、BLT1<sup>hi</sup> DC のほうが皮膚炎の症状が重篤となった。従って、BLT1<sup>hi</sup> DC は炎症惹起性 DC の特徴を有していることが分かった (論文投稿準備中)。

3) 上皮細胞における BLT2 の役割の解明:

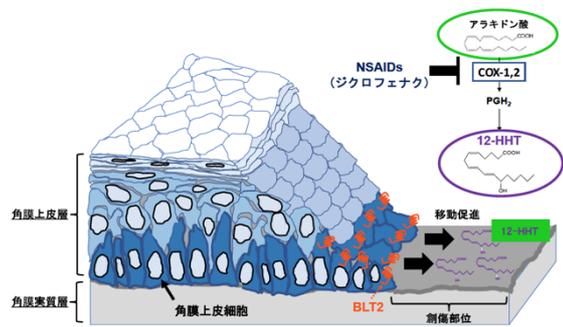
**急性肺損傷モデル:** 肺炎球菌毒素 (PLY) を気道内に投与するマウス急性肺障害モデルを確立した。本モデルにおいて BLT2 欠損マウスは短時間に死亡し、その原因が肺血管の透過性の亢進であることを見いだした。血管透過性を亢進させることが知られている CysLT1 受容体拮抗薬 Montelukast の前投与で、BLT2 欠損マウスの急性期死亡が抑制されたことから、BLT2 は CysLT1 受容体のシグナル伝達を阻害することで、PLY による急性肺障害から個体を保護していることが明らかとなった (図 1, 文献 15)。

(図 1) PLY による致死のメカニズム



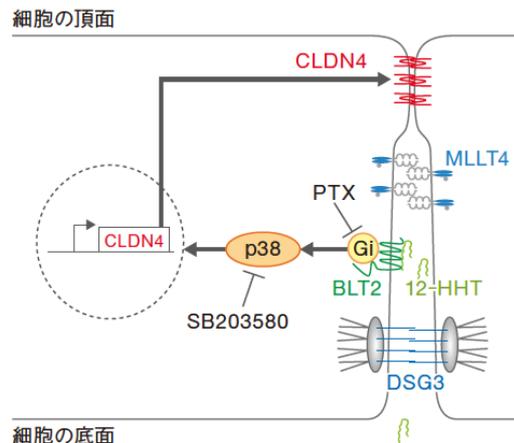
**角膜創傷治癒モデル:** マウス角膜に損傷を加え、経時的な治癒を観察するモデルを作製し、BLT2 欠損の影響を観察した。BLT2 欠損マウス、非ステロイド性消炎鎮痛薬投与マウスでは、対照マウスと比較して角膜の修復が優位に遅かった。非ステロイド性消炎鎮痛薬投与マウスでは、BLT2 アゴニスト点眼によって角膜創傷治癒が促進された。ヒト初代培養角膜上皮細胞を用いた in vitro のスクラッチアッセイでも BLT2 作働薬によって創傷治癒の促進が観察されたことから、12-HHT/BLT2 は角膜上皮細胞の移動を促進することで、角膜の創傷治癒を促進していることが示された (図 2, 文献 19)

(図 2) 角膜損傷修復のメカニズム



**BLT2 依存性のバリア機能維持のメカニズム:** タイトジャンクションを形成することで知られるモデル細胞 MDCK 細胞に BLT2 を発現させたところ、細胞シートを介した電気抵抗値が上昇したことから、BLT2 が上皮バリアを亢進させることが分かった。BLT2 発現によって発現が変動する遺伝子を、DNA マイクロアレイ法で検索したところ、細胞接着因子であるクラドニン 4 (CLDN4) の発現が上昇していた。siRNA で CLDN4 遺伝子をノックダウンしたところ、バリア機能の低下が観察された。各種阻害剤を用いた実験から、12-HHT/BLT2 が Gi タンパク質、p38 MAP キナーゼを介して CLDN4 の発現を上昇させ、バリア機能を亢進させていることがあきらかとなった。 (文献 12, 46)

(図 3) BLT2 によるバリア機能亢進の分子メカニズム



- 4) 生理活性脂質産生酵素欠損マウスの樹立と解析:CRISPR/Cas9 システムを用いて、全身でLTB4 産生酵素(LTA4 水解酵素)を欠損したマウスを作製した。本遺伝子欠損マウスの樹状細胞ではカルシウム上昇刺激に伴う LTB4 産生が完全に消失していた。本マウスでは通常食、高脂肪食摂食時の体重増加が押さえられていることが明らかとなった。一方で LTB4 受容体 BLT1 欠損マウスではこのような表現型が観察されないことから、LTA4 水解酵素の、LTB4 産生とは異なる機能の存在が示唆された。
5. 主な発表論文等  
〔雑誌論文〕(計 46 件)  
1-34 : 査読有り、35 以降 : 査読無し
1. Asahara M., Ito N., Yokomizo T., (3名). The absence of the leukotriene B4 receptor BLT1 attenuates peripheral inflammation and spinal nociceptive processing following intraplantar formalin injury. *Mol Pain* 11, 11 (2015)
  2. Hori T., Nakamura M., Yokomizo T., (2名). The leukotriene B4 receptor BLT1 is stabilized by transmembrane helix capping mutations. *Biochem Biophys Res Commun* 4, 243-9 (2015)
  3. Kubota S., (5名), Yokomizo T., Inoue H. An inhaled phosphodiesterase 4 inhibitor E6005 suppresses pulmonary inflammation in mice. *Eur J Pharmacol* 768, 41-8 (2015)
  4. Liu M., Yokomizo T. The role of leukotrienes in allergic diseases. *Allergol Int* 64, 17-26 (2015)
  5. Okuno T., Ishitani T., Yokomizo T. Biochemical characterization of three BLT receptors in zebrafish. *PLoS One* 10, e0117888 (2015)
  6. Sawada Y., (15名), Yokomizo T., (4名). Resolvin E1 inhibits dendritic cell migration in the skin and attenuates contact hypersensitivity responses. *J Exp Med* 212, 1921-30 (2015)
  7. Yokomizo T. Two distinct leukotriene B4 receptors, BLT1 and BLT2. *J Biochem* 157, 65-71 (2015)
  8. Zandi S., (24名), Yokomizo T., (3名), Hafezi-Moghadam A. ROCK-isoform-specific polarization of macrophages associated with age-related macular degeneration. *Cell reports* 10, 1173-86 (2015)
  9. Chiba T., (3名), Yokomizo T., (2名). The leukotriene B4 receptor BLT2 protects barrier function via actin polymerization with phosphorylation of myosin phosphatase target subunit 1 in human keratinocytes. *Exp Dermatol* 25, 532-6 (2016)
  10. Ichiki T., Koga T., Okuno T., Saeki K., (3名), Yokomizo T. Modulation of leukotriene B4 receptor 1 signaling by receptor for advanced glycation end products (RAGE). *FASEB J* 30, 1811-22 (2016)
  11. Ichiki T., Koga T., Yokomizo T. Receptor for Advanced Glycation End Products Regulates Leukotriene B4 Receptor 1 Signaling. *DNA Cell Biol* 35, 747-50 (2016)
  12. Ishii Y., Saeki K., Liu M., Sasaki F., Koga T., Kitajima K., Meno C., Okuno T., Yokomizo T. Leukotriene B4 receptor type 2 (BLT2) enhances skin barrier function by regulating tight junction proteins. *FASEB J* 30, 933-47 (2016)
  13. Kojo K., (4名), Yokomizo T., (3名). BLT1 signalling protects the liver against acetaminophen hepatotoxicity by preventing excessive accumulation of hepatic neutrophils. *Sci Rep* 6, 29650 (2016)
  14. Oba J., (5名), Yokomizo T., Furue M. CD10-Equipped Melanoma Cells Acquire Highly Potent Tumorigenic Activity: A Plausible Explanation of Their Significance for a Poor Prognosis. *PLoS One* 11, e0149285 (2016)
  15. Shigematsu M., Koga T., Ishimori A., Saeki K., (4名), Okuno T., (6名), Yokomizo T. Leukotriene B4 receptor type 2 protects against pneumolysin-dependent acute lung injury. *Sci Rep* 6, 34560 (2016)
  16. Tabe Y., (12名), Yokomizo T., (5名). Integrative genomic and proteomic analyses identifies glycerol-3-phosphate acyltransferase as a target of low-dose ionizing radiation in EBV infected-B cells. *Int J Radiat Biol* 92, 24-34 (2016)
  17. Hijioka M., (5名), Koga T., Yokomizo T., Shimizu T., Katsuki H. Inhibition of Leukotriene B4 Action Mitigates Intracerebral Hemorrhage-Associated Pathological Events in Mice. *J Pharmacol Exp Ther* 360, 399-408 (2017)
  18. Ikeda K., Koga T., Sasaki F., Ueno A., Saeki K., Okuno T., Yokomizo T. Generation and characterization of a human-mouse chimeric high-affinity antibody that detects the DYKDDDDK FLAG peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 486, 1077-82 (2017)
  19. Iwamoto S., Koga T., Ohba M., Okuno T., (3名), Yokomizo T. Non-steroidal anti-inflammatory drug delays corneal wound healing by reducing production of 12-hydroxyheptadecatrienoic acid, a ligand for leukotriene B4 receptor 2. *Sci Rep* 7, 13267 (2017)
  20. Koutsogiannaki S., Schaeffers M. M., Okuno T., Ohba M., Yokomizo T., (4名). From the Cover: Prolonged Exposure to Volatile Anesthetic Isoflurane Worsens the Outcome of Polymicrobial Abdominal Sepsis. *Toxicol Sci* 156, 402-11 (2017)
  21. Luo L., (4名), Yokomizo T., Mizuno H. A synthetic leukotriene B4 receptor type 2 agonist accelerates the cutaneous wound

- healing process in diabetic rats by indirect stimulation of fibroblasts and direct stimulation of keratinocytes. *J Diabetes Complications* 31, 13-20 (2017)
22. Okuno T., (6名), Yokomizo T., Yuki K. Intravenous anesthetic propofol binds to 5-lipoxygenase and attenuates leukotriene B4 production. *FASEB J* 31, 1584-94 (2017)
  23. Saeki K., Yokomizo T. Identification, signaling, and functions of LTB4 receptors. *Semin Immunol* 33, 30-6 (2017)
  24. Sasaki F., Koga T., Saeki K., Okuno T., (3名), Yokomizo T. Biochemical and immunological characterization of a novel monoclonal antibody against mouse leukotriene B4 receptor 1. *PLoS One* 12, e0185133 (2017)
  25. Takeda T., Komiyama Y., Koga T., (5名), Yokomizo T., (4名). Dioxin-induced increase in leukotriene B4 biosynthesis through the aryl hydrocarbon receptor and its relevance to hepatotoxicity owing to neutrophil infiltration. *J Biol Chem* 292, 10586-99 (2017)
  26. Hori T., Okuno T., (7名), Yokomizo T., (2名). Na(+)-mimicking ligands stabilize the inactive state of leukotriene B4 receptor BLT1. *Nat Chem Biol* 14, 262-9 (2018)
  27. Ishimine M., (8名), Yokomizo T. The Relationship between TP53 Gene Status and Carboxylesterase 2 Expression in Human Colorectal Cancer. *Dis Markers* 2018, 1-7 (2018)
  28. Kawanishi N., (3名), Okuno T., Yokomizo T., Machida S. Endurance exercise training and high-fat diet differentially affect composition of diacylglycerol molecular species in rat skeletal muscle. *Am J Physiol* (2018) 印刷中
  29. Lee H. C., Yokomizo T. Applications of mass spectrometry-based targeted and non-targeted lipidomics. *Biochem Biophys Res Commun* (2018) 印刷中
  30. Liu M., (9名), Saeki K., Yokomizo T. Leukotriene B4 receptor 2 regulates the proliferation, migration, and barrier integrity of bronchial epithelial cells. *J Cell Physiol* (2018) 印刷中
  31. Ohba M., Saeki K., Koga T., Okuno T., Konbayashi Y., Yokomizo T. Profiling of bioactive lipids in different dendritic cell subsets using an improved multiplex quantitative LC-MS/MS method. *Biochem Biophys Res Commun* (2018) 印刷中
  32. Okuno T., (6名), Yokomizo T., Murphy R. C. Altered eicosanoid production and phospholipid remodeling during cell culture. *J Lipid Res* 59, 542-9 (2018)
  33. Shoji H., (4名), Okuno T., Yokomizo T., Shimizu T. Urinary prostaglandin D2 metabolite excretion during the first six months of life was significantly lower in breast-fed than formula-fed infants. *Acta Paediatr* 107, 95-100 (2018)
  34. Yokomizo T., Nakamura M., Shimizu T. Leukotriene receptors as potential therapeutic target. *J Clin Invest* (2018) 印刷中
  35. 佐伯和子, 劉珉, 横溝岳彦. 12-HHT 皮膚創傷治癒に働く新しいCOX代謝物. *医学のあゆみ* 254, 1121-5 (2015)
  36. 佐伯和子, 劉珉, 横溝岳彦. 血小板由来の脂質メディエーター12-HHTは角化細胞の移動を亢進させ皮膚創傷治癒を促進する. *血栓止血* 26, 611-8 (2015)
  37. 李賢哲, 奥野利明, 横溝岳彦. 脂質メディエーターによる免疫・炎症応答の制御. *臨床免疫・アレルギー科* 64, 386-90 (2015)
  38. 横溝岳彦. 第1世代脂質メディエーターエイコサノイド. *実験医学* 33, 2344-8 (2015)
  39. 横溝岳彦. 【アセトアミノフェン】薬理的側面から 古くて新しい謎だらけの薬. *LiSA* 22, 874-7 (2015)
  40. 横溝岳彦. 第1世代脂質メディエーター エイコサノイド. *実験医学* 33, 2344-8 (2015)
  41. 市木貴子, 古賀友紹, 横溝岳彦. ロイコトリエン受容体. *医学のあゆみ* 256, 554-60 (2016)
  42. 横溝岳彦: 特集 脂質ワールド, 生体の科学, p76 (2016)
  43. 横溝岳彦. 【脂質ワールド】古くて新しい脂質メディエーター・12-ヒドロキシヘプタデカトリエン酸の生理作用. *生体の科学* 67, 232-6 (2016)
  44. 横溝岳彦. 微量サンプル中の微量脂質を定量化する驚異の質量分析技術. *LiSA* 23, 1179-88 (2016)
  45. 横溝岳彦. 「脂質マシナリー」研究 脂質メディエーターの最新の研究成果. *腎臓内科・泌尿器科* 4, 610-7 (2016)
  46. 石井由美子, 劉珉, 佐伯和子, 横溝岳彦. 皮膚保護作用を有する脂質メディエーター12-HHT. *臨床免疫・アレルギー科* 67, 106-14 (2017)
- [学会発表] (計 65 件中、本人発表のみ記載)
1. 横溝岳彦. 国策としての脂質研究のサポートを. 第 57 回日本脂質生化学会, 2015 年 5 月 28-29 日, 東京
  2. Yokomizo T. Distinct roles of two leukotriene B4 receptors. 14th International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases, Plenary Lecture, 2015/7/12-15, Budapest
  3. 横溝岳彦. 生理活性脂質受容体 BLT1 と BLT2 : 眼疾患治療応用の可能性. 第 35 回日本眼薬理学会 特別講演, 2015 年 9 月 5-6 日, 東京
  4. Yokomizo T. Roles of leukotriene B4 receptor type 2 on skin barrier function and wound healing. 2016 Korea-Japan Bioactive Lipid Joint Symposium, 2016/5/11-13, Jeju, Korea

5. Yokomizo T., Ishii Y., Shigematsu M., Saeki K., Okuno T. 12-hydroxyheptadecatrienoic acid (12-HHT) as a novel lipid mediator. 第58回日本脂質生化学会, 2016年6月9-10日, 秋田
6. Shigematsu M., Koga T., Saeki K., Okuno T., \*Yokomizo T. The roles of 12-hydroxyheptadecatrienoic acid/BLT2 axis in skin. 57th ICBL, International Conference on the Bioscience of Lipids, 2016/9/4-8, Chamonix-Mont-Blanc, France
7. 横溝岳彦. ロイコトリエン受容体と皮膚機能. 第31回日本乾癬学会 教育講演, 2016年9月2日, 宇都宮
8. 横溝岳彦. 順天堂大学基礎研究医養成プログラムの取組とその問題点. 兵庫医科大学国際シンポジウム 研究医コースキックオフミーティング, 2016年10月13日, 西宮市
9. 横溝岳彦. 上皮創傷治癒を促進する生理活性脂質の同定とその応用. 第1回 Ocular Surface & Glaucoma Seminar, 2016年10月21日, 東京
10. 横溝岳彦. 皮膚バリア機能を維持する生理活性脂質 12-HHT. 第9回セラミド研究会 招待講演, 2016年10月27-28日, 東京
11. Yokomizo T. Graduate school and research in Juntendo. The 1st Joint Symposium of Inje-Juntendo University on Medical Education and Neuroscience, 2016/11/12, Busan, Korea
12. 横溝岳彦. 炎症、免疫、バリア機能における2つのロイコトリエン B4 受容体の役割. 第14回肺研究フォーラム, 2017年4月22日, 東京
13. 横溝岳彦. BLT2 受容体の上皮保護作用. 第38回日本炎症・再生学会 (シンポジウム), 2017年7月18-19日, 大阪
14. 横溝岳彦. 生理活性脂質研究の醍醐味. 57回日本臨床化学会総会 特別講演, 2017年10月6-8日, 札幌
15. Yokomizo T. 12-HHT/BLT2 axis protects acute lung injury. 58th ICBL, International Conference on the Bioscience of Lipids, Invited lecture, 2017/9/10-14, Zurich, Switzerland
16. Yokomizo T. Biological roles of BLT receptors. 15th International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases, Invited Lecture, 2017/10/22-26, Puerto Vallarta, Mexico
- 17.
18. Yokomizo T. 12-hydroxyheptadecatrienoic acid accelerates epithelial wound healing through leukotriene B4 receptor 2, BLT2. Keystone Symposium, the resolution of inflammation in health and disease, 2018/3/24-28, Dublin, Ireland
19. Yokomizo T., Iwamoto S., Koga T., Ohba

M., Okuno T., Koike M., Murakami A., Matsuda A. A fatty acid 12-hydroxyheptadecatrienoic acid accelerates corneal wound healing through leukotriene B4 receptor 2, BLT2. Keystone Symposium, GPCR Structure and Function, 2018/2/16-20, Santa Fe

〔図書〕 (計 1件)

Narumiya S., Yokomizo T., Aoki J. Lipid mediators in inflammation. Inflammation: From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic. 651-94, Wiley-VCH (2016)

〔その他〕

ホームページ等

順天堂大学生化学第一講座ホームページ

[http://plaza.umin.ac.jp/j\\_bio/](http://plaza.umin.ac.jp/j_bio/)

順天堂大学プレスリリース

肺炎球菌毒素による死亡を回避する薬剤を発見

<http://www.juntendo.ac.jp/news/20161006-01.html>

角膜上皮傷害の修復メカニズムの解明

<http://www.juntendo.ac.jp/news/20171016-01.html>

ロイコトリエン B4 受容体の構造-GPCR に対する逆作動薬探索の効率化に向けて

<http://www.juntendo.ac.jp/news/20180109-01.html>

## 6. 研究組織

### (1) 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

### (3) 連携研究者

奥野, 利明 (Okuno Toshiaki)

順天堂大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号: 60361466

佐伯, 和子 (Saeki Kazuko)

順天堂大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号: 00553273

古賀, 友紹 (Koga Tomoaki)

順天堂大学・大学院医学研究科・助教→

熊本大学・発生医学研究所・助教

研究者番号: 30615092