

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08596

研究課題名(和文)脂質メディエーター結合タンパク質の網羅的同定と生理機能の解明

研究課題名(英文)Identification and biological functions of lipid mediator binding proteins

研究代表者

奥野 利明 (OKUNO, TOSHIAKI)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60361466

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：BLT1は炎症性の脂質メディエーターであるロイコトリエンB4(LTB4)の高親和性のGタンパク質共役型受容体(GPCR)である。本研究では、BLT1とインバースアゴニストBIIL260の複合体の結晶構造解析に成功し、BIIL260に含まれるベンザミジン基が、GPCRの不活性化構造の安定性に関わるNa⁺水クラスター結合部位に結合することを明らかにした。本研究によって、GPCRの活性化を抑制するインバースアゴニストを理論的に設計する手法を開発することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Gタンパク質共役型受容体(GPCR)は、哺乳類において最大の遺伝子ファミリーを形成し、現在用いられている薬剤の3分の1がGPCRを標的としている。したがって、GPCRの活性を抑制する拮抗薬(インバースアゴニスト)の開発は創薬に直結する。本研究によって、GPCRの拮抗薬を理論的に設計することが可能となり、GPCRを標的とした創薬研究が飛躍的に進展することが期待される。

研究成果の概要(英文)：BLT1 is a high affinity G-protein coupled receptor (GPCR) for leukotriene B4 (LTB4) and involved in the activation and chemotaxis of leukocytes. In this study, we succeeded in the structural analysis of the complex of BLT1 and the inverse agonist, BIIL260. The benzamidine moiety of BIIL260 bound to the binding pocket of the sodium ion and water cluster and stabilized the inactivate state of GPCR. As the residues involved in the benzamidine binding are widely conserved among many GPCRs, the present structure will enable the rational development of inverse agonists specific for each GPCR.

研究分野：生化学

キーワード：GPCR 脂質メディエーター インバースアゴニスト BLT1 ロイコトリエンB4 LTB4

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体内には多彩な脂質メディエーターが存在し、多種多様な生理機能を発揮することが明らかにされている。特に近年、質量分析計の革新的な進歩によって、ごく微量に存在する新規の生理活性脂質が同定されている。しかしながら、生理活性脂質の中には、受容体、輸送体、代謝酵素などの結合するタンパク質が未同定な分子も多く存在する。研究開始当初、ケミカルバイオロジーの手法を用いて脂質メディエーターの新規結合タンパク質を同定によって、脂質メディエーターの新しい生理機能や制御機構を明らかにすることに挑戦した。

新規の脂質結合タンパクを同定するために、アラキドン酸(AA)とエイコサペンタエン酸(EPA)をジアジドプローブとアミド結合させた脂質プローブを用いて条件検討を行なった。HEK293細胞にアラキドン酸プローブ、またはEPAプローブを添加後に、UV照射を行い、標的タンパク質と結合させた。細胞を溶解させた後、クリック反応でアジド基にCy5-アルキンと結合させ、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動を行った。Cy5の蛍光を蛍光イメージャーで取得したところ、ケミカルプローブを添加させたサンプルで多くのバンドを検出することができた。しかしながら、UV照射の有無での明確なバンドの違いが見られず、大過剰のAAやEPAを競合させる条件でも蛍光のバンドは消失しなかった。したがって、これらケミカルプローブが特異的に標的とするタンパク質に結合している証拠を得ることができなかった。

一方、同時に研究を進めていたロイコトリエン B4(LTB4)の受容体であるBLT1の結晶構造解析に大きな進展があったため、LTB4結合タンパク質であるBLT1の構造解析に研究をシフトさせることとなった。

2. 研究の目的

LTB4の高親和性受容体であるBLT1は、白血球の活性化や走化性に関わるGタンパク質共役型受容体(GPCR)である。BLT1の構造を明らかにすることによって、BLT1を標的とした創薬を飛躍的に進展させることを研究の目的とした。

3. 研究の方法

BLT1の大量発現は、モルモット由来のBLT1をメタノール資化酵母に発現させる方法で行なった。熱安定化BLT1を大量に得るための条件検討を様々行い、最終的にN末端欠損、リン酸化されるセリンのアラニンへの変異、モルモット以外の動物種で保存されているアミノ酸への変異に加え、構造既知のGPCRの立体構造を元に行なったモデリング解析から、膜貫通ヘリックスの双極子モーメントと反発する2つの残基をグリシンに変異させることによって、BLT1変異体の熱安定性が向上し、活性型BLT1の発現量が増加した。さらに、細胞内第3ループにT4リゾチームを導入した結果、結晶を得ることに成功した。BLT1結晶化は、構造解析以前は拮抗薬(アンタゴニスト)と考えられていた低分子化合物のBIIL260との複合体で行なった。脂質キュービック相法により析出させた結晶は、一辺が10 μ m程度の板状の微結晶であり、SPring-8 BL32XUのマイクロフォーカスビームラインにてデータを収集した。最終的に、約500個の結晶からの回折データを重ね合わせた分解能は3.7Åと低かったが、重複性が高かったため、逆作動薬BIIL260の電子密度は良好であった。

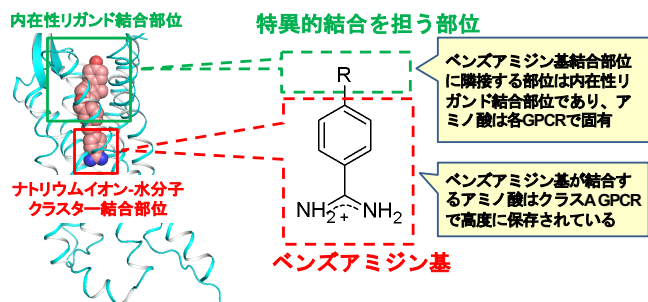
BIIL260やベンザミジンのBLT1に対するインバースアゴニスト活性は、主にHEK細胞に受容体とGタンパク質を一過性に共発現させて行うTGF α 切断アッセイを用いて行なった。

4. 研究成果

結晶構造解析の結果、BIIL260に含まれるベンザミジン基が、BLT1のNa⁺-水分子クラスター結合部位に結合していることがわかった。ベンザミジン基内のプロトン化アミジン基は、GPCRで高度に保存されているアスパラギン酸残基、二つのセリン残基とそれぞれ塩橋と水素結合を形成していた。また、ベンザミジン基内のベンゼン環は、バリン残基とトリプトファン残基と相互作用していた。この相互作用は、Na⁺-水クラスターの相互作用を模倣しているため、ベンザミジン基はNa⁺-水クラスターと同様に、不活性状態のBLT1の立体構造を安定化していると考えられた。すなわち、ベンザミジン基はGPCRの7回膜貫通ヘリックス束の活性状態への構造変化を阻害し、Na⁺-水クラスターと同様に不活性状態の安定化に寄与すると考えられた。さらに、BIIL260のベンザミジン基の代わりにベンザミジン分子を用いて、LTB4依存的なBLT1活性化を抑制するかを検証した。LTB4刺激によるBLT1を介したGタンパク質の活性化は、ベンザミジン濃度依存的に抑制され、ヒル・プロット解析により、ベンザミジン分子はアロステリックにBLT1の活性化を抑制することがわかった。

また、クラスAタイプのGPCRである β 1アドレナリン受容体でも、ベンザミジンによるGタンパク質の活性化の抑制効果を確認した。ベンザミジン基が結合した部位のアミノ酸残基はクラスAタイプのGPCRでよく保存されているため、他の多くのクラスAタイプのGPCRでも、ベンザミジン分子が抑制的に作用する可能性を示唆している。

さらに、システイニルロイコトリエン第2受容体(CysLT2)のヘリックス3のアミノ酸変異体が恒常的な活性を示す報告などを参考に、BLT1のヘリックス3のアミノ酸を点変異させたところ、TGF α 切断アッセイで恒常活性を示すことを明らかにした。このBLT1変異体を用いたTGF α 切断アッセイにおいて、BIIL260は容量依存的にインバースアゴニスト活性を示した。この結果は、BIIL260がBLT1のインバースアゴニストであることを示している。また、この実験結果は、ベンザミジン基がBLT1の7回膜貫通ヘリックス束の活性状態への構造変化を阻害し、Na⁺-水クラスターと同様に不活性状態の立体構造の維持に寄与することを強く示唆している。



ベンザミジン基が活性抑制基、他の部位が特異的結合を担う化合物は、効果的な逆作動薬になり得る。多くのクラスA GPCRにも適用できる可能性がある。

40

図：本研究で明らかになった GPCR のインバースアゴニストの理論的設計方法

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 9件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Okuno T., Koutsogiannaki S., Hou L., Bu W., Ohto U., Eckenhoff R. G., Yokomizo T., Yuki K.	4. 巻 33
2. 論文標題 Volatile anesthetics isoflurane and sevoflurane directly target and attenuate Toll-like receptor 4 system.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 14528-14541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12750.	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 Ishihara E, Nagaoka Y, Okuno T, Kofuji S, Ishigami-Yuasa M, Kagechika H, Kamimura K, Terai S, Yokomizo T, Sugimoto Y, Fujita Y, Suzuki A, Nishina H.	4. 巻 25(3)
2. 論文標題 Prostaglandin E2 and its receptor EP2 trigger signaling that contributes to YAP-mediated cell competition.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes Cells.	6. 最初と最後の頁 197-214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12750.	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 Jagusch H., Werner M., Okuno T., Yokomizo T., Werz O., Pohnert G.	4. 巻 21
2. 論文標題 An Alternative Pathway to Leukotriene B4 Enantiomers Involving a 1,8-Diol-Forming Reaction of an Algal Oxylipin.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org Lett	6. 最初と最後の頁 4667-4670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b01554.	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 Maruyama N., Takai T., Kamijo S., Suchiva P., Ohba M., Takeshige T., Suzuki M., Hara M., Matsuno K., Harada S., Harada N., Nakae S., Sudo K., Okuno T., Yokomizo T., Ogawa H., Okumura K., Ikeda S.	4. 巻 74
2. 論文標題 Cyclooxygenase inhibition in mice heightens adaptive- and innate-type responses against inhaled protease allergen and IL-33.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 2237-2240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.13831.	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 Koutsogiannaki S., Hou L., Babazada H., Okuno T., Blazon-Brown N., Soriano S. G., Yokomizo T., Yuki K.	4. 巻 33
2. 論文標題 The volatile anesthetic sevoflurane reduces neutrophil apoptosis via Fas death domain-Fasassociated death domain interaction.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 12668-12679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201901360R.	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 Lee H. C., Tominaga M., Yasukawa K., Ohba M., Takahashi N., Honda K., Okuno T., Takamori K., Yokomizo T.	4. 巻 95
2. 論文標題 Dietary supplementation of omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid does not ameliorate pruritus in murine models of atopic dermatitis and psoriasis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci	6. 最初と最後の頁 130-133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2019.07.010.	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 Jo-Watanabe A., Okuno T., Yokomizo T.	4. 巻 20
2. 論文標題 The Role of Leukotrienes as Potential Therapeutic Targets in Allergic Disorders.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 3580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20143580.	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 Hirakata T., Lee H. C., Ohba M., Saeki K., Okuno T., Murakami A., Matsuda A., Yokomizo T.	4. 巻 33
2. 論文標題 Dietary omega-3 fatty acids alter the lipid mediator profile and alleviate allergic conjunctivitis without modulating Th2 immune responses.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 3392-3403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201801805R	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 Hori T., Okuno T., Hirata K., Yamashita K., Kawano Y., Yamamoto M., Hato M., Nakamura M., Shimizu T., Yokomizo T., Miyano M., Yokoyama S.	4. 巻 14
2. 論文標題 Na(+)-mimicking ligands stabilize the inactive state of leukotriene B4 receptor BLT1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat Chem Biol	6. 最初と最後の頁 262-269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nchembio.2547	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 Kawanishi N., Takagi K., Lee H. C., Nakano D., Okuno T., Yokomizo T., Machida S.	4. 巻 314
2. 論文標題 Endurance exercise training and high-fat diet differentially affect composition of diacylglycerol molecular species in rat skeletal muscle.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol	6. 最初と最後の頁 R892-R901
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpregu.00371.2017	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 Ohba M., Saeki K., Koga T., Okuno T., Kobayashi Y., Yokomizo T.	4. 巻 504
2. 論文標題 Profiling of bioactive lipids in different dendritic cell subsets using an improved multiplex quantitative LC-MS/MS method.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 562-568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.06.026	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 Okuno T., Gijon M. A., Zarini S., Martin S. A., Barkley R. M., Johnson C. A., Ohba M., Yokomizo T., Murphy R. C.	4. 巻 59
2. 論文標題 Altered eicosanoid production and phospholipid remodeling during cell culture.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Lipid Res	6. 最初と最後の頁 542-549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1194/jlr.M083030	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 Sasaki F., Koga T., Ohba M., Saeki K., Okuno T., Ishikawa K., Nakama T., Nakao S., Yoshida S., Ishibashi T., Ahmadi H., Kanavi M. R., Hafezi-Moghadam A., Penninger J. M., Sonoda K. H., Yokomizo T.	4. 巻 3
2. 論文標題 Leukotriene B4 promotes neovascularization and macrophage recruitment in murine wet-type AMD models.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e96902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.96902	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 該当する

1. 著者名 Shoji H., Ikeda N., Kitamura T., Suganuma H., Ohba M., Okuno T., Yokomizo T., Shimizu T.	4. 巻 107
2. 論文標題 Urinary prostaglandin D2 metabolite excretion during the first six months of life was significantly lower in breast-fed than formula-fed infants.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Paediatr	6. 最初と最後の頁 95-100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apa.14068	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 T., Yokomizo T.	4. 巻 38
2. 論文標題 Biological functions of 12(S)-hydroxyheptadecatrienoic acid as a ligand of leukotriene B4 receptor 2.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Inflamm Regen	6. 最初と最後の頁 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-018-0087-4	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 Okuno Toshiaki, Gijon Miguel A., Zarini Simona, Martin Sarah A., Barkley Robert M., Johnson Christopher A., Ohba Mai, Yokomizo Takehiko, Murphy Robert C.	4. 巻 59
2. 論文標題 Altered eicosanoid production and phospholipid remodeling during cell culture	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Lipid Research	6. 最初と最後の頁 542 ~ 549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1194/jlr.M083030	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 Iwamoto Satoshi, Koga Tomoaki, Ohba Mai, Okuno Toshiaki, Koike Masato, Murakami Akira, Matsuda Akira, Yokomizo Takehiko	4. 巻 7
2. 論文標題 Non-steroidal anti-inflammatory drug delays corneal wound healing by reducing production of 12-hydroxyheptadecatrienoic acid, a ligand for leukotriene B4 receptor 2	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-13122-8	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 Sasaki Fumiyuki, Koga Tomoaki, Saeki Kazuko, Okuno Toshiaki, Kazuno Saiko, Fujimura Tsutomu, Ohkawa Yasuyuki, Yokomizo Takehiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Biochemical and immunological characterization of a novel monoclonal antibody against mouse leukotriene B4 receptor 1	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 0185133 ~ 0185133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0185133	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 Murphy Robert C., Okuno Toshiaki, Johnson Christopher A., Barkley Robert M.	4. 巻 89
2. 論文標題 Determination of Double Bond Positions in Polyunsaturated Fatty Acids Using the Photochemical Patern?-B?chi Reaction with Acetone and Tandem Mass Spectrometry	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 8545 ~ 8553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.7b02375	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 Ikeda Koki, Koga Tomoaki, Sasaki Fumiyuki, Ueno Ayumi, Saeki Kazuko, Okuno Toshiaki, Yokomizo Takehiko	4. 巻 486
2. 論文標題 Generation and characterization of a human-mouse chimeric high-affinity antibody that detects the DYKDDDDK FLAG peptide	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1077 ~ 1082
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.03.165	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, Koutsogiannaki Sophia, Ohba Mai, Chamberlain Matthew, Bu Weiming, Lin Fu-Yan, Eckenhoff Roderic G., Yokomizo Takehiko, Yuki Koichi	4. 巻 31
2. 論文標題 Intravenous anesthetic propofol binds to 5-lipoxygenase and attenuates leukotriene B4 production	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 1584 ~ 1594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201601095R	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 Ichiki T, Koga T, Okuno T, Saeki K, Yamamoto Y, Yamamoto H, Sakaguchi M, Yokomizo T.	4. 巻 30
2. 論文標題 Modulation of leukotriene B4 receptor 1 signaling by receptor for advanced glycation end products (RAGE)	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 1811-1822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201500117	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 Ishii Y, Saeki K, Liu M, Sasaki F, Koga T, Kitajima K, Meno C, Okuno T, Yokomizo T.	4. 巻 30
2. 論文標題 Leukotriene B4 receptor type 2 (BLT2) enhances skin barrier function by regulating tight junction proteins.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 933-947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.15-279653	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 Shigematsu M, Koga T, Ishimori A, Saeki K, Ishii Y, Taketomi Y, Ohba M, Jo-Watanabe A, Okuno T, Harada N, Harayama T, Shindou H, Li J D, Murakami M, Hoka S, Yokomizo T.	4. 巻 6
2. 論文標題 Leukotriene B4 receptor type 2 protects against pneumolysin-dependent acute lung injury.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 34560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep34560	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 Koutsogiannaki S, Schaefers M M, Okuno T, Ohba M, Yokomizo T, Priebe G P, DiNardo J A, Sulpicio S G, Yuki K.	4. 巻 156
2. 論文標題 Prolonged exposure to volatile anesthetic isoflurane worsens the outcome of polymicrobial abdominal sepsis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Toxicol Sci	6. 最初と最後の頁 402-411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/toxsci/kfw261	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

〔学会発表〕 計36件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 24件)

1. 発表者名 奥野利明, 高橋七瀬, 横溝岳彦.
2. 発表標題 ヒト陣痛における羊水中PGE2蓄積は細胞質型PGE合成酵素依存적である.
3. 学会等名 第61回日本脂質生化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鶴澤博嗣, 古賀友紹, 佐伯和子, 奥野利明, 綿田裕孝, 横溝岳彦.
2. 発表標題 代謝におけるロイコトリエンA4水解酵素の役割の解析.
3. 学会等名 第92回日本生化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okuno T, Takahashi N, and Yokomizo T.
2. 発表標題 Mechanism of prostaglandin E2 accumulation in amniotic fluid during human labor
3. 学会等名 67th American Society for Mass Spectrometry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okuno T., Takahashi N., Yokomizo T.
2. 発表標題 COX-2, cPGES, and SLC02A1-dependent ammonic PGE2 accumulation during human labor
3. 学会等名 60th ICBL, International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hashimoto Y., Ito N., Saigusa D., Okuno T., Yokomizo T.
2. 発表標題 Lysophosphatidic Acid Mediates Acute Inflammatory Pain in Mice Models.
3. 学会等名 60th ICBL, International Conference on the Bioscience of Lipids, (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Uzawa H., Saeki K., Koga T., Okuno T., Miyatsuka T., Watada H., Yokomizo T.
2. 発表標題 The role of leukotriene A4 hydrolase in metabolism.
3. 学会等名 60th ICBL, International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koutsogiannaki S., Wang W., Bautista J., Okuno T., Yokomizo T., Yuki K.
2. 発表標題 2 integrins affect eicosanoid production and breast cancer growth.
3. 学会等名 60th ICBL, International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koga T., Sasaki F., Saeki K., Okuno T., Nakao M., Yokomizo T.
2. 発表標題 Spatiotemporal regulation of novel DC subsets by LTB4-BLT1 signaling
3. 学会等名 60th ICBL, International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirakata T., Lee C. H., Yasukawa K., Adachi K., Saeki K., Okuno T., Murakami A., Matsuda A., Yokomizo T.
2. 発表標題 Deficiency of BLT1, the high-affinity receptor for LTB4, alleviates allergic conjunctivitis in mice.
3. 学会等名 60th ICBL, International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okuno T., Jimbo K., Ohgaki R., Kanai Y., Shimizu T., Yokomizo T.
2. 発表標題 Identification of a novel mutation in SLC02A1 gene, encoding a prostaglandin transporter.
3. 学会等名 16th International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasukawa K., Lee C. H., Tominaga M., Ohba M., Takahashi N., Honda K., Okuno T., Takamori K., Yokomizo T.
2. 発表標題 The effects of dietary supplementation of an omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid on pruritus in murine atopic dermatitis and psoriasis models.
3. 学会等名 16th International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hoshino Y., Ito N., Saigusa D., Okuno T., Yokomizo T.
2. 発表標題 Lysophosphatidic acid mediates formalin-induced inflammatory pain in mice.
3. 学会等名 49th Annual meeting of the society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yokomizo T., Iwamoto S., Koga T., Ohba M., Okuno T., Koike M., Murakami A., Matsuda A.
2. 発表標題 A fatty acid 12-hydroxyheptadecatrienoic acid accelerates corneal wound healing through leukotriene B4 receptor 2, BLT2.
3. 学会等名 Keystone Symposium, GPCR Structure and Function (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirakata T., Lee C. H., Ohba M., Okuno T., Murakami A., Matsuda A., Yokomizo T.
2. 発表標題 Dietary omega-3 fatty acids alleviate allergic conjunctivitis in a mouse model.
3. 学会等名 ARVO 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Okuno T., Hori T., Yokoyama S., Yokomizo T.
2. 発表標題 Crystal structure of leukotriene B4 receptor 1 bound with an inverse agonist.
3. 学会等名 International GPCR symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Okuno T., Gijon M.A., Yokomizo T., Murphy R.C.
2. 発表標題 Phospholipid remodeling altered eicosanoid production during cell culture.
3. 学会等名 ELM2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jagusch H., Werner M., Okuno T., Yokomizo T., Werz O., Pohnert G.
2. 発表標題 An algal precursor rearranges in a new 1,8-diol forming reaction to bioactive LTB4 enantiomers
3. 学会等名 ELM2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平形寿彬, 李賢哲, 大場麻衣, 佐伯和子, 奥野利明, 松田彰, 村上晶, 横溝岳彦.
2. 発表標題 アレルギー性結膜炎におけるオメガ3脂肪酸の効果の検証.
3. 学会等名 第60回日本脂質生化学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鶴澤博嗣, 古賀友紹, 奥野利明, 佐伯和子, 横溝岳彦.
2. 発表標題 ロイコトリエンA4水解酵素の代謝における解析.
3. 学会等名 第60回日本脂質生化学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐伯和子, 重松美沙子, 古賀友紹, 奥野利明, 横溝岳彦.
2. 発表標題 生理活性脂質12-HHTのBLT2受容体を介した生体保護的役割.
3. 学会等名 第91回日本生化学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 奥野利明, 大場麻生, Chamberlain M., Bu W., Liu F.-Y., Eckenhoff R. G., 横溝岳彦, 結城公一
2. 発表標題 静脈麻酔薬プロポフォールは5リポキシゲナーゼに直接結合しロイコトリエンB4産生を抑制する
3. 学会等名 第59回日本脂質生化学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川西範明, 高木香奈, 李賢哲, 奥野利明, 横溝岳彦, 町田修一
2. 発表標題 長期間の高強度持久的運動トレーニングによる骨格筋内のアシルカルニチン分子種濃度の変動
3. 学会等名 第72回日本体力医学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 奥野利明, 結城公一, 横溝岳彦
2. 発表標題 麻酔薬プロポフォールの抗炎症作用機序の解明
3. 学会等名 第14回東京呼吸器リサーチフォーラム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 奥野利明, Koutsogiannaki S., 大場麻生, Chamberlain M., Bu W., Lin F.-Y., Eckenhoff R., 横溝岳彦, 結城公一
2. 発表標題 静脈麻酔薬プロポフォールは5-リポキシゲナーゼに結合してロイコトリエンの産生を抑制する
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shigematsu M., Koga T., Saeki K., Ohba M., Okuno T., Yokomizo T
2. 発表標題 Protective roles of 12-hydroxyheptadecatrienoic acid/BLT2 in acute lung injury
3. 学会等名 Keystone Symposium, Lipidomics and Bioactive Lipids in Metabolism and Disease (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Saeki K, Shigematsu M, Koga T, Ohba M, Okuno T, Yokomizo T
2. 発表標題 12-HHT/BLT2 axis protects against pneumolysin-dependent acute lung injury
3. 学会等名 Keystone Symposia Conference, Integrating Metabolism and Immunity (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Okuno T., Koutsogiannaki S., Ohba M., Chamberlain M., Bu W., Lin F.-Y., Eckenhoff R. G., Yokomizo T., Yuki K
2. 発表標題 Intravenous anesthetic propofol binds to 5-lipoxygenase and attenuates LTB4 production in vivo and in vitro.
3. 学会等名 15th International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hirakata T., Lee C. H., Ohba M., Okuno T., Matsuda A., Murakami A., Yokomizo T.
2. 発表標題 Dietary omega-3 fatty acids alleviate the allergic conjunctivitis in mice.
3. 学会等名 15th International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ichiki T, Koga T, Okuno T, Saeki K, Yamamoto Y, Sakaguchi M, Yokomizo T.
2. 発表標題 Receptor for advanced glycation endproducts modulates leukotriene B4 receptor 1 signaling.
3. 学会等名 ASBMB meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ikeda K, Sasaki F, Ueno A, Okuno T, Koga T, Yokomizo T.
2. 発表標題 Generation of chimeric high-affinity monoclonal antibody for FLAG tag.
3. 学会等名 ASBMB meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Shigematsu M, Koga T, Saeki K, Okuno T, Yokomizo T.
2. 発表標題 BLT2 receptor protects against lethal acute lung injury induced by a pneumococcal toxin pneumolysin.
3. 学会等名 ASBMB meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Shigematsu M, Koga T, Saeki K, Okuno T, Yokomizo T.
2. 発表標題 The roles of 12-hydroxyheptadecatrienoic acid/BLT2 axis in skin.
3. 学会等名 57th ICBL, International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Shigematsu M, Koga T, Saeki K, Ohba M, Okuno T, Yokomizo T.
2. 発表標題 Protective roles of 12-hydroxyheptadecatrienoic acid/BLT2 in acute lung injury.
3. 学会等名 Keystone Symposium, Lipidomics and Bioactive Lipids in Metabolism and Disease (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yokomizo T, Y I, Shimegatsu M, Saeki K, Okuno T.
2. 発表標題 2-hydroxyheptadecatrienoic acid (12-HHT) as a novel lipid mediator.
3. 学会等名 第58回日本脂質生化学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 川西範明, 高木香奈, 李賢哲, 奥野利明, 横溝岳彦, 町田修一
2. 発表標題 持久的運動トレーニングおよび高脂肪食餌負荷が骨格筋のリン脂質濃度に及ぼす影響
3. 学会等名 第58回日本脂質生化学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 市木貴子, 古賀友紹, 奥野利明, 佐伯和子, 阪口政清, 山本靖彦, 横溝岳彦.
2. 発表標題 RAGEはロイコトリエンB4第一受容体と機能的に相互作用する
3. 学会等名 第89回日本生化学会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

順天堂大学医学部生化学第一講座 Publication List http://plaza.umin.ac.jp/j_bio/publication.html Publication List http://plaza.umin.ac.jp/j_bio/publication.html researchmap 奥野利明 http://researchmap.jp/toshiakiokuno

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