

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06923

研究課題名(和文) T細胞の分化・機能における脂質の役割

研究課題名(英文) The role of lipid metabolism in T cell differentiation and function

研究代表者

佐伯 和子 (Saeki, Kazuko)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：00553273

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ナイーブCD4陽性T細胞がヘルパーT細胞に分化する過程で、中性脂質の貯蔵量や膜脂質の組成を大きく変化させることを見いだした。細胞内寄生細菌の排除や細胞性免疫に寄与するTh1細胞では、解糖系酵素群とトリアシルグリセロール合成に関わる酵素の遺伝子発現が亢進しており、グルコースを材料として生成された中性脂質が顕著に蓄積した。また、蓄積した中性脂質は栄養飢餓時のTh1細胞の生存維持に寄与している可能性が示された。一方、抑制性T細胞ではいくつかの脂肪酸輸送体の発現が亢進することを見だし、脂肪酸の細胞内取り込みが高いことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、ヘルパーT細胞が分化過程で代謝のパターンを変化させるという報告が相次いでいるが、その多くが親水性代謝物を中心とした解析で、脂質代謝物の解析は遅れている。本研究では、T細胞の分化により貯蔵脂質の量や細胞膜の飽和度が大きく変化していることを明らかにした。特に、抑制性T細胞が細胞外の脂肪酸を積極的に取り込んでいることが明らかとなり、食に含まれる脂質の質が抑制性T細胞の細胞膜の脂質組成にそのまま反映されることが想定される。近年、いくつかの炎症性疾患は増加傾向にあり、本研究の成果が食餌の欧米化と炎症性疾患の関連性を解く手がかりとなることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we found that naive CD4+ T cells dramatically change their neutral lipid stores and membrane lipid composition during differentiation into helper T cells. Th1 cells highly express glycolytic enzymes and diacylglycerol O-acyltransferase 1, which result in accumulation of neutral lipids generated from glucose. The accumulated neutral lipids may contribute to the maintenance of Th1 cell survival during nutrient starvation. By contrast, regulatory T cells highly express several fatty acid transporters, which result in upregulation of intracellular uptake of fatty acids.

研究分野：脂質生化学

キーワード：T細胞分化 脂質代謝 脂肪酸 マウス病態モデル

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

CD4 陽性のナイーブ T 細胞は、T 細胞受容体 (TCR) とサイトカインの刺激を受けることで、様々なヘルパー T 細胞に分化する (図 1)。近年の網羅的解析技術の発達に伴い、T 細胞分化に伴って代謝のパターンが大きく変化することが明らかとなっていった。しかし、これらの研究は次世代シーケンサーによる遺伝子発現解析や水溶性代謝物を対象にしたメタボロミクス解析が中心で、脂質の網羅的解析はほとんど行われていなかった。膜のリン脂質や中性脂質の定量は、色素を用いた染色や薄層クロマトグラフィーと発色といった古典的な方法が長年使用されてきたが、近年の質量分析計の発達により、脂質を構成する脂肪酸の長さや飽和度といった詳細な情報を得ることが可能となり、これまで一括りに考えられた脂質が実は多種多様であることが明らかとなっていった。

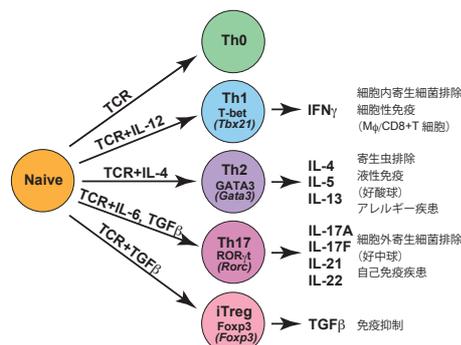


図 1) ヘルパー T 細胞の分化と機能

2. 研究の目的

我々の研究室では、質量分析計を用いた脂質の網羅的定量系を立ち上げ、中性脂質・膜脂質・生理活性脂質の一斉測定が可能となった。この測定系を用いてヘルパー T 細胞の脂質組成を比較したところ、Th1 細胞が分化の過程で中性脂質を顕著に蓄えること、Th1 細胞が飽和度の高い極長鎖脂肪酸を有する膜脂質を多く含むのに対し、iTreg 細胞は不飽和度の高い脂肪酸を有する膜脂質の含有量が高いことを見いだした。また、RNA-Seq による遺伝子発現の網羅的解析を行ったところ、T 細胞の分化に伴い、脂質代謝に関わる遺伝子群の発現が大きく変動することが明らかとなり、積極的に脂質組成を変化させていることが示唆された。また、Th1 細胞や Th2 細胞では解糖系に関わる酵素の発現が亢進しているのに対して、Th17 細胞や iTreg 細胞では脂肪酸輸送体の発現が上昇することも見いだしている。本研究では、中性脂質の貯蓄量、膜脂質に含まれる脂肪酸の飽和度、細胞外からの脂肪酸の取り込みが、T 細胞の分化や機能にどのような影響を与えるかについて明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ヘルパー T 細胞の *in vitro* 分化実験

C57BL/6/J マウスから脾臓細胞を採取し、ビオチン化抗体 (Ter119, CD49b, CD8 α , CD25, CD11b, CD11c, B220, $\gamma\delta$ TCR) およびストレプトアビジンビーズを用いて陽性細胞を除去することで、ナイーブ CD4 陽性 T 細胞を濃縮した。抗 CD3 抗体コートした 24 well-plate に T 細胞を播種し、抗 CD28 抗体を含む RPMI1640 培地にサイトカインおよびサイトカイン中和抗体 (Th1: IL-12/抗 IL-4 抗体, Th2: IL-4/抗 IFN- γ 抗体, Th17: TGF- β /IL-6/抗 IL-4 抗体/抗 IFN- γ 抗体, iTreg: TGF- β /抗 IL-4 抗体/抗 IFN- γ 抗体) を添加し、4-5 日間培養して分化させた。Dgat1 阻害剤 [PF-04620110 (Cayman), A922500 (Adooq BioScience)] は培養 2 日目で添加した。グルコース安定同位体 (D-Glucose- 13 C $_6$, 大陽日酸) は培養 2 日目に添加して 48 時間取り込ませた。脂肪酸添加の実験は、Screen-Well Fatty Acid Library (Enzo Life Sciences) を用い、分化培養初期から 10 μ M の濃度で添加した。分化の程度は、サイトカインや分化特異的転写因子の染色細胞のフローサイトメトリー解析と培養上清中に分泌されたサイトカインを ELISA により測定することで評価した。

(2) リピドミクス解析

Bligh & Dyer 法を用いて、*in vitro* で分化させたヘルパー T 細胞から脂質を抽出した。脂質解析は、当研究室が保有しているタンデム四重極型質量分析計 (XevoTM TQ-S micro, Waters) を用いて行った。

(3) RNA-Seq 解析

in vitro で 4 日間分化培養をしたヘルパー T 細胞を Dead Cell Removal Kit (Miltenyi Biotec) を用いて死細胞除去し、生細胞から TRizol 試薬を用いて Total RNA を抽出した。RNA-Seq 解析は九州大学大川恭行教授の協力により行った。

(4) 遺伝子欠損マウスの作製

中性脂質であるトリアシルグリセロール (TAG) の生成を担う酵素 Dgat1 (Diacylglycerol O-acyltransferase 1)、脂肪酸を細胞外から取り込みアシル CoA の生成を担う酵素 FATP1, FATP6 の遺伝子欠損マウスを CRISPR/Cas9 システムを用いて作製した。多価不飽和脂肪酸の生成を担う Δ 6 不飽和化酵素 FADS2 の遺伝子欠損マウスは既に当研究室で作製済みであり、

アシル CoA の生成を担う酵素 Lipidosin の遺伝子欠損マウスは、理化学研究所のバイオリソースセンターより購入した凍結精子を用いて個体化した。

(5) 病態モデルの作製

① 接触性皮膚炎モデル

Dgat1 欠損マウスおよび同腹仔対照マウスの腹部にハプテンである DNFB 溶液を塗布し（感作）、5 日目と 12 日目に DNFB 溶液を両側耳介に塗布した（惹起）。感作前および惹起から 24 時間後および 48 時間後に両耳介厚を測定した。

② ドライアイモデル

Dgat1 欠損マウスおよび同腹仔対照マウスの眼窩外涙腺を摘出しドライアイモデルを作成した。ドライアイの症状は、涙腺摘出前と摘出 7 日後にフルオレセインの点眼を行い、残存染色の強度で評価した。

③ 乾癬モデル

FATP1 欠損マウスおよび同腹仔対照マウス、FATP6 欠損マウスおよび同腹仔対照マウスの両側耳介にイミキモドクリームを 5 日間連日塗布した。感作前およびイミキモド塗布前に両耳介厚を連日測定した。

4. 研究成果

(1) Th1 細胞における中性脂質 (TAG) の役割

リピドミクス解析の結果、ナイーブ CD4 陽性 T 細胞から Th1 細胞へ分化する過程で TAG を多く蓄積することになることが明らかになった (図 2 左)。また、TAG の蓄積とほぼ同じタイミングで Dgat1 の発現が上昇することも見いだした (図 2 右)。また、Th1 細胞では解糖系に関わる酵素群の発現も亢進しており、D-Glucose-¹³C₆ の取り込み実験から、取り込まれたグルコースの一部は脂肪酸合成に使われた後、TAG として蓄積されていることが明らかとなった。

まず最初に、*in vitro* でのヘルパー T 細胞分化系に Dgat1 阻害剤を添加し、TAG の蓄積が Th1 細胞の分化に与える影響を調べた。Dgat1 阻害剤の添加により T1 細胞での TAG の蓄積量は 1/3 以下に減少すること、このとき Th1 細胞への分化は亢進する傾向にあることが明らかとなった。Dgat1 阻害剤存在下では TAG 合成が抑制される一方で、膜のリン脂質の量が増加しており、これが細胞の分化に影響を与えている可能性が考えられた。一方、Dgat1 阻害剤の添加は、Th17 細胞や iTreg 細胞の分化には影響せず、この結果はこれらの細胞で Dgat1 の発現が低いことと矛盾しない。次に、Th1 細胞における TAG 蓄積の意義を明らかにする目的で、Dgat1 阻害剤添加により TAG 蓄積量が低下した Th1 細胞を、グルコース濃度の低い培地に切り替えて培養した。Dgat1 阻害剤処理した Th1 細胞では、阻害剤なしの細胞と比べて生存率が僅かに低下する傾向があった。Th1 細胞の TGA は、細胞周辺の栄養素が枯渇した場合、生存に寄与する可能性が示唆された。

次に、生体内での役割を明らかにする目的で、Dgat1 欠損マウスを作製した。開始コドンの下流で 13 塩基または 25 塩基欠損する個体が得られ、8 週齢を過ぎるとほぼ全ての個体で脱毛が生じた。この表現型は過去の Dgat1 欠損マウスの報告¹⁾と一致していた。これらのマウスを用いて、各リンパ組織に存在する免疫細胞の割合を検証したところ、脾臓においてのみ抑制性 T 細胞の割合が有意に増加していた。次に接触性皮膚炎モデルを用いて、Th1 細胞の応答性における Dgat1 欠損の影響を評価した。野性型マウスと Dgat1 欠損マウスの間で、DNFB 塗布による耳介の肥厚の程度に差は認められなかった。続いて、涙腺摘出によるドライアイモデルを作成し、Dgat1 欠損の影響を調べた。ドライアイの発症や増悪には、好中球やリンパ球の浸潤が関与しているという報告がある。Dgat1 は Th1 細胞の他に好中球でも発現が高いことが明らかになっているが、Dgat1 の欠損はドライアイ症状の増悪に影響しないということが明らかとなった。また、1 年齢の未処置の雌マウスの角膜の状態も調べたが、加齢による角膜障害についても Dgat1 の欠損によって影響を受けないことが明らかとなった。TAG は栄養飢餓時のエネルギー源として使用される可能性があるため、がん細胞の排除など、栄養飢餓が想定されるモデルを用いた場合での解析が今後期待される。

(2) 膜脂質に含まれる脂肪酸の飽和度の違いが TCR 応答や T 細胞の分化に与える影響

リピドミクス解析により、Th1 細胞が飽和度の高い極長鎖脂肪酸を有する膜脂質を多く含むのに対し、iTreg 細胞は不飽和度の高い脂肪酸を有する膜脂質の含有量が高いことを見いだした

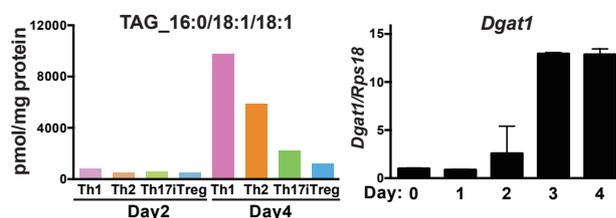


図 2) 中性脂質 (TAG) の変化
(左) 分化 2 日目から 4 日目にかけて特に Th1 細胞で TAG の蓄積が亢進した。
(右) Th1 分化 3 日目で TAG 合成酵素 (DGAT1) の mRNA の発現量が大きく上昇した。

(図3)。また、飽和度の高い膜脂質で構成される脂質ラフトが TCR の活性化に重要であること、ヘルパーT細胞の種類により分化に最適な TCR 刺激の強度が異なることが知られている。そこで、膜脂質の飽和度の攪乱が TCR 応答やヘルパーT細胞の分化にどのような影響を与えるかを調べた。

ヘルパーT細胞分化時に各種脂肪酸(65種類)の脂肪酸を添加したところ、Th1細胞やTh2細胞は、一価不飽和脂肪酸(MUFA)の添加で分化・増殖が亢進し、三価以上の多価不飽和脂肪酸(HUFA)の添加で分化・増殖が顕著に抑制された。一方、Th17細胞ではHUFAの添加で分化・増殖が抑制される傾向があったものの、その抑制はTh1細胞やTh2細胞と比較すると軽微であった。

次に、生体における脂質飽和度の攪乱の影響を調べるために、HUFAの生成を担う $\Delta 6$ 不飽和化酵素 FADS2 の遺伝子欠損マウスにHUFAを含まない特殊餌(AIN-93G)を摂取させ、HUFA欠乏マウスを作製した。このマウスの二次リンパ組織から細胞を採取し、表面抗原を指標に免疫細胞の分布を調べた。その結果、どの組織においてもマクロファージの割合が顕著に増加しており、そのためリンパ球の割合は顕著に低下していた。FADS2欠損マウスでは皮膚炎などの炎症が亢進するが、マクロファージの影響が大きいと考えられたため、脾臓からナイーブCD4陽性T細胞を単離し、*in vitro*で実験を行うこととした。抗CD3抗体を用いてTCR刺激を行い細胞内シグナル分子のリン酸化の程度をウェスタンブロッティングにより比較したが、野性型とFADS2欠損T細胞の間で明らかな差は認められなかった。そこで、膜脂質のリピドミクス解析を行ったところ、FADS2欠損細胞では、正常細胞で観察されるアラキドン酸やエイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸などのHUFAを含む膜脂質が消失していたが、正常細胞には存在しない異常なHUFAが著増していた。これは、FADS2欠損により蓄積した基質脂肪酸を、別の不飽和化酵素($\Delta 5$ 不飽和化酵素 FADS1)が別のHUFAに代謝したためと考えられる。この作用により、当初予測していたほどT細胞膜脂質の飽和度が上昇しなかったと考え、現在FADS1とFADS2の二重欠損マウスを入手して解析を続けている。

(3) Th17細胞やiTreg細胞における脂肪酸代謝の役割

Th1細胞やTh2細胞では分化に伴って解糖系に関わる酵素の遺伝子発現が大きく上昇する一方、Th17細胞およびiTreg細胞では脂肪酸輸送体の発現が亢進することがRNA-Seq解析から明らかになった。そこで、これらの細胞に脂肪酸を添加したところ、Th1細胞と比較してiTreg細胞では脂肪酸の取り込みが大きく亢進していた。我々は、脂肪酸輸送体のうちFATP1, FATP6, LipidosinがiTreg細胞(続いてTh17細胞)で発現が高いことに着目し、FATP1とFATP6の遺伝子欠損マウスを作製した。FATP1については開始コドンの下流で31塩基または37塩基欠損する個体が得られ、FATP6については開始コドンの下流で11塩基欠損する個体と、開始コドンを含む199塩基を欠損する個体が得られた。Lipidosinは凍結精子を入手して個体化した。これらの遺伝子欠損マウスの脾臓からナイーブCD4陽性T細胞を単離し、*in vitro*で分化培養を行ったが、Th17やiTregへの分化や増殖に異常は認められなかった。*in vitro*での分化実験はサイトカインを添加することで強く分化誘導するため、生理的な違いを捉えられていない可能性を考えられる。そこで、Th17細胞依存的な疾患として知られる乾癬のマウスモデルを作成した。イミキモドの耳介への連日塗布により耳介の肥厚が観察されたが、肥厚の程度は野性型、FATP1欠損、FATP6欠損マウスの間で差が無かった(図4)。これら3つの輸送体はお互いに機能を相補している可能性があるため、交配による多重欠損マウスの作製を進めるとともに、阻害剤を組み合わせた解析も行っていく予定である。

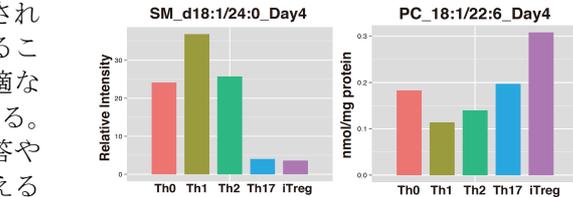


図3) 膜脂質組成の変化(T細胞分化4日目)
(左)飽和極長鎖脂肪酸(C24:0)を含むスフィンゴミエリンはTh1細胞に多い。(右)不飽和度飽の高い脂肪酸(C22:6)を含むホスファチジルコリンは、iTreg細胞に多く含まれる。

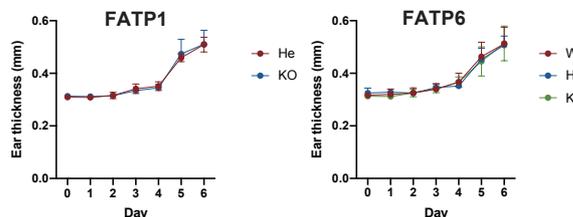


図4) 乾癬モデル イミキモドを耳介に連日塗布し耳介厚を測定した。

参考文献

- 1) Retinol Esterification by DGAT1 Is Essential for Retinoid Homeostasis in Murine Skin. Michelle Y S Shih, Maureen A Kane, Ping Zhou, C L Eric Yen, Ryan S Streeper, Joseph L Napoli, Robert V Farese Jr. *J Biol Chem*, 284(7):4292-4299 (2009)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 4件）

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 該当する
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 e0250638
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 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 -
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 Matsumoto Yui, Matsuya Yukiko, Nagai Kano, Amagase Kikuko, Saeki Kazuko, Matsumoto Kenjiro, Yokomizo Takehiko, Kato Shinichi	4. 巻 373
2. 論文標題 Leukotriene B4 Receptor Type 2 Accelerates the Healing of Intestinal Lesions by Promoting Epithelial Cell Proliferation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1124/jpet.119.263145	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 Uzawa Hirotsugu, Kohno Daisuke, Koga Tomoaki, Sasaki Tsutomu, Fukunaka Ayako, Okuno Toshiaki, Jo Watanabe Airi, Kazuno Saiko, Miyatsuka Takeshi, Kitamura Tadahiro, Fujitani Yoshio, Watada Hirota, Saeki Kazuko, Yokomizo Takehiko	4. 巻 34
2. 論文標題 Leukotriene A4 hydrolase deficiency protects mice from diet induced obesity by increasing energy expenditure through neuroendocrine axis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 13949 ~ 13958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202001148R	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 2020年
3. 雑誌名 Cellular and 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 Hirakata Toshiaki, Lee Hyeon-Cheol, Ohba Mai, Saeki Kazuko, Okuno Toshiaki, Murakami Akira, Matsuda Akira, Yokomizo Takehiko	4. 巻 33
2. 論文標題 Dietary 3 fatty acids alter the lipid mediator profile and alleviate allergic conjunctivitis without modulating T _H 2 immune responses	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	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 Liu Min, Shen Juan, Yuan Huimin, Chen Fengling, Song Huaidong, Qin Hui, Li Yanqin, Xu Jiabo, Ye Qing, Li Shenxian, Saeki Kazuko, Yokomizo Takehiko	4. 巻 233
2. 論文標題 Leukotriene B4 receptor 2 regulates the proliferation, migration, and barrier integrity of bronchial epithelial cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Physiology	6. 最初と最後の頁 6117 ~ 6124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcp.26455	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 Ohba Mai, Saeki Kazuko, Koga Tomoaki, Okuno Toshiaki, Kobayashi Yuichi, Yokomizo Takehiko	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 Biochemical and Biophysical Research Communications	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 Sasaki Fumiyuki, Koga Tomoaki, Ohba Mai, Saeki Kazuko, Okuno Toshiaki, Ishikawa Keijiro, Nakama Takahito, Nakao Shintaro, Yoshida Shigeo, Ishibashi Tatsuro, Ahmadiéh Hamid, Kanavi Mozghan Rezaei, Hafezi-Moghadam Ali, Penninger Josef M., Sonoda Koh-Hei, Yokomizo Takehiko	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 -
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 佐伯和子、石井由美子、劉珉、横溝岳彦	4. 巻 10
2. 論文標題 皮膚の創傷治癒と恒常性維持を担う生理活性脂質	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 別冊B10 Clinica 慢性炎症と疾患	6. 最初と最後の頁 22 ~ 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 古賀友紹, 佐伯和子, 横溝岳彦	4. 巻 70
2. 論文標題 生理活性脂質ロイコトリエンB4とその受容体による免疫調節機構	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 209 ~ 215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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13件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件）

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回日本生化学会大会
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

1. 発表者名 李賢哲, 李慶賢, 佐伯和子, 横溝岳彦
2. 発表標題 高度不飽和脂肪酸の合成系と局所における役割
3. 学会等名 第93回日本生化学会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鵜澤博嗣, 佐伯和子, 古賀友紹, 綿田裕孝, 横溝岳彦
2. 発表標題 食餌誘導性肥満におけるロイコトリエンA4水解酵素の役割
3. 学会等名 第93回日本生化学会
4. 発表年 2020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 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 Chi Y., Saeki K., Yokomizo T
2. 発表標題 Protective roles of leukotriene B4 receptor type 2 in pneumolysin-induced epithelial injury.
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 鵜澤博嗣, 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 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 鵜澤博嗣, 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 シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2018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ホームページ
http://plaza.umin.ac.jp/j_bio/

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		
中国	Shanghai Jiao Tong Univ Sch of Med		
イラン	Shahid Beheshti Univ of Med Sciences		
米国	Harvard Medical School		
オーストラリア	IMBA		