

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：82609

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2010～2014

課題番号：22116005

研究課題名(和文)ホスホリパーゼA2分子群により制御される新しい脂質ネットワークの解析

研究課題名(英文)Novel lipid networks regulated by the phospholipase A2 family

研究代表者

村上 誠(MURAKAMI, Makoto)

公益財団法人東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・参事研究員

研究者番号：60276607

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 113,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、PLA2分子群の網羅的ノックアウトを駆使し、各PLA2により制御される脂質ネットワークとその生命応答との関連を解明することを目的とした。その結果、(1)マスト細胞の成熟と即時型アレルギーを促進するAnaphylactic sPLA2 (PLA2G3)、(2)接触性皮膚炎を収束するResolving sPLA2 (PLA2G2D)、(3)肥満を制御するMetabolic sPLA2s (PLA2G5, PLA2G2E)、(4)雄性生殖に関わるReproductive sPLA2s (PLA2G3, PLA2G10)等を発見し、各PLA2に固有の新しい脂質ネットワークを同定した。

研究成果の概要(英文)：Phospholipase A2s (PLA2s) are a group of enzymes that hydrolyze the sn-2 position of phospholipids to generate fatty acids and lysophospholipids. Mammalian genomes encode genes for more than 30 PLA2s or related enzymes, which are subdivided into several groups on the basis of their structures and enzymatic properties. In this study, we used transgenic and knockout mice for various PLA2s in combination with lipidomic analyses to decipher their pathophysiological roles and underlying lipid pathways in various pathophysiological events. From this approach, we successfully identified the novel roles of secreted PLA2s in mast cell maturation and allergy (PLA2G3), resolution of contact hypersensitivity (PLA2G2D), metabolic syndrome (PLA2G5 and PLA2G2E), sperm maturation and fertility (PLA2G3 and PLA2G10), and so on. Overall, this study reveals that the sPLA2 family affects various biological events by modulating extracellular phospholipid milieu in response to given microenvironmental cues.

研究分野：脂質生物学

キーワード：酵素 脂質 生体分子 遺伝子 細胞・組織 遺伝子改変マウス リポドミクス 病態

1. 研究開始当初の背景

膜リン脂質を加水分解して脂肪酸とリン脂質を生成する酵素ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) には 30 種類を超す分子種が存在し、大きく sPLA<sub>2</sub> (分泌性 PLA<sub>2</sub>)、cPLA<sub>2</sub> (細胞質 PLA<sub>2</sub>)、iPLA<sub>2</sub> (Ca<sup>2+</sup>非依存性 PLA<sub>2</sub>) に分類される。PLA<sub>2</sub> 分子群は、多岐に渡る生理活性を有する脂質メディエーターの生合成の初発律速反応を制御するとともに、生体膜脂質の再構成やエネルギー代謝などの生命応答に必須の脂質代謝を調節するものと考えられてきた。しかしながら、一部を除く大部分の PLA<sub>2</sub> 分子種の生体内機能はほとんど不明であった。申請者は、PLA<sub>2</sub> 分子群の生化学的性質や細胞生物学的機能に関する解析で当該研究領域をリードする業績を国内外に発信してきた。このような背景のもと、PLA<sub>2</sub> 分子群の生体内における機能的役割分担を網羅的に解明すべく、各アイソザイムの網羅的な遺伝子改変マウスの作出導入ならびにその表現型解析に取り組むことにした。

2. 研究の目的

本研究では、各種 PLA<sub>2</sub> サブタイプの遺伝子改変マウスをツールに、PLA<sub>2</sub> サブタイプの生理的・病理的機能を包括的に解析し、脂質マシナリー研究領域の目指す基本戦略に準じて、既成概念に捕われない PLA<sub>2</sub> の新しい機能を見出すことを目的とした。脂質メタボローム解析を展開して生体内基質とその責任代謝産物(脂質メディエーター)を同定することにより、各 PLA<sub>2</sub> サブタイプを起点とした生命応答を制御する新しい脂質マシナリーの発見を目指した。本研究の狙いと研究期間 5 年間の成果を図 1 にまとめた。

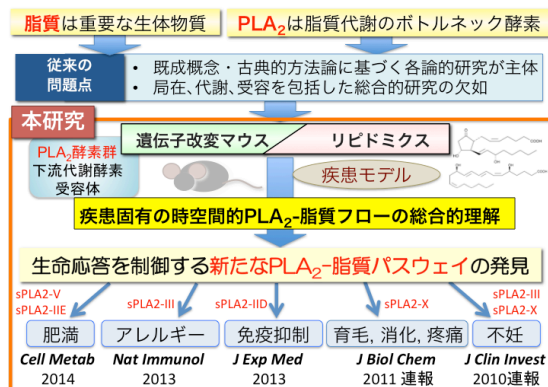


図 1. 本研究の狙いと過去 5 年間の研究成果

3. 研究の方法

本研究では、各種 PLA<sub>2</sub> 遺伝子改変マウス(欠損または過剰発現)に様々な病態モデル(免疫、代謝、不妊、皮膚疾患など)を施し、その表現型を解析した。影響を受けている組織から脂質を抽出し、質量分析により脂質プロファイリングを行った。遺伝子発現は定量的 PCR (qPCR) またはマイクロアレイにより調べた。必要に応じて、初代培養系を用いた細胞レベルでの解析やリコンビナント酵素を用いた基質特異性の解析を行った。各表現

型に対応する研究方法の詳細は以下の研究成果の中で言及する。

4. 研究成果

(1) Anaphylactic sPLA<sub>2</sub> (Nat. Immunol. 2013)

アナフィラキシー誘発物質であるハチ毒の主成分は sPLA<sub>2</sub> であり、PLA2G3 (III 型 sPLA<sub>2</sub>) はその哺乳動物ホモログである。申請者は、PLA2G3 がマスト細胞の分泌顆粒に局在し、脱顆粒に伴い分泌されることを見出した。PLA2G3 欠損マウスはアナフィラキシーに対して強い抵抗性を示し、逆に PLA2G3 過剰発現マウスでは増悪した。sPLA<sub>2</sub>-III 欠損マスト細胞は刺激に伴う脱顆粒や脂質メディエーター産生が起りにくく、更に分泌顆粒が未発達でヒスタミンが少なく、FcεRI の発現が低く、明らかに未熟細胞の性質を示した。マスト細胞欠損マウス (W<sup>sh</sup>/W<sup>sh</sup>) へのマスト細胞の移植再構成系により、PLA2G3 欠損マウスの表現型は局所環境ではなくマスト細胞自体の異常に起因することが確かめられた。未熟な骨髄由来マスト細胞 (BMMC) を線維芽細胞と共培養すると成熟型マスト細胞へと分化するが、PLA2G3 欠損 BMMC ではこの成熟応答が殆ど見られず、リコンビナント PLA2G3 を添加すると成熟が回復した。更に、27 種類の遺伝子改変マウスを用いて PLA2G3 の下流で機能する脂質メディエーターを探索した結果、線維芽細胞の PGD<sub>2</sub> 合成酵素 L-PGDS ならびにマスト細胞の PGD<sub>2</sub> 受容体 DP1 の欠損または阻害により PLA2G3 の欠損と同様のマスト細胞成熟異常が起こることが判明した。したがって、PLA2G3 はマスト細胞から分泌される「Anaphylactic sPLA<sub>2</sub>」であり、paracrine 的に線維芽細胞の L-PGDS と機能的にカップルして PGD<sub>2</sub> を産生し、これがマスト細胞上の DP1 に作用してマスト細胞の成熟を促進することが明らかとなった(図 2)。この発見は、sPLA<sub>2</sub> を起点とした局所微小環境の脂質メディエーター産生制御を分子レベル、個体レベルで証明した初めての研究成果であると同時に、これまで未知であったマスト細胞の成熟メカニズム、脂質メディエーター PGD<sub>2</sub> によるアレルギー促進のメカニズムを解明したものであり、掲載誌の表紙と巻頭ハイライトを飾った。

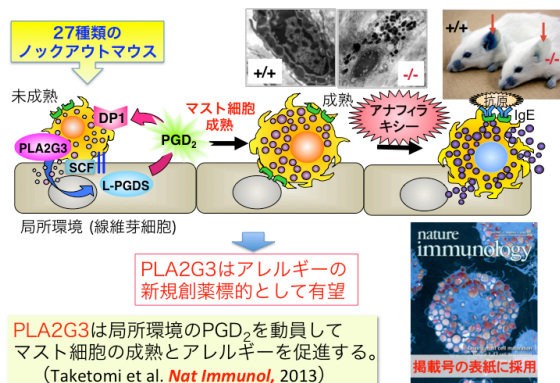


図 2 PLA2G3によるアナフィラキシー制御

## (2) Resolving sPLA<sub>2</sub> (J. Exp. Med. 2013)

PLA2G2D (IID 型 sPLA<sub>2</sub>) は二次リンパ組織の樹状細胞に分布していた。PLA2G2D 欠損マウスにハプテン誘導接触性皮膚炎 (Th1 応答) を施行すると、惹起相における皮膚肥厚は野生型マウスと同様に進行したが、炎症後期における Th1 免疫応答と浮腫の収束が起らず、炎症が持続することが判明した。収束期のリンパ節と皮膚について脂質メタボローム解析を展開したところ、PLA2G2D はリンパ節においてホスファチジルエタノールアミン (PE) を基質としてドコサヘキサエン酸 (DHA) を遊離し、炎症収束性の脂質メディエーターである RvD1 の産生とリンクしていることが明らかとなった。したがって、PLA2G2D 欠損マウスではリンパ節での抗炎症性 DHA 量が減少するため炎症バランスが促進の方向にシフトし、炎症寛解が遅延したものと結論した (図3)。従来、sPLA<sub>2</sub> は炎症の増悪に関わるものと考えられてきたが、本研究は、組織特異的に炎症収束に関わる「Resolving sPLA<sub>2</sub>」を発見した初めての成果であると同時に、抗炎症性脂質メディエーターの上流に位置する PLA<sub>2</sub> サブタイプを初めて同定したものであり、掲載誌の web 冒頭でハイライトされた。

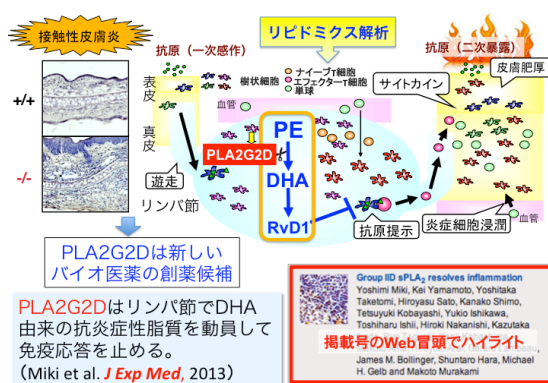


図3 PLA2G2Dによる免疫抑制

## (3) Metabolic sPLA<sub>2</sub>s (Cell Metab. 2014)

脂肪を過剰摂取したマウスの内臓脂肪細胞において PLA2G5 (V 型 sPLA<sub>2</sub>) と PLA2G2E (IIE 型 sPLA<sub>2</sub>) が著しく発現誘導されることを発見した。これを契機に、PLA2G5 欠損マウスに高脂肪食負荷試験を行うと、体重増加、体脂肪蓄積、高インスリン血症、高レプチン血症、脂肪肝、高 LDL 血症、インスリン抵抗性など、様々なメタボリックシンドロームの病理パラメーターの増悪が見られた。また、PLA2G5 欠損マウスの脂肪組織では炎症促進性の M1 マクロファージが炎症抑制性の M2 マクロファージと比べて著しく増加していた。一方、脂肪細胞特異的 PLA2G5 過剰発現マウスでは体脂肪が蓄積しにくく、血中の LDL が減少し、脂肪組織の炎症が改善していた。この表現型のメカニズムを精査した結果、PLA2G5 により LDL 中のホスファチジルコリン (PC) から遊離されたオレイン酸などの不飽和脂肪酸が M1 マクロファージの誘導を抑

制すること、また PLA2G5 は免疫バランスを Th2/M2 優位にシフトさせることにより肥満に抑制的に働くことが明らかとなった。更に、ヒト脂肪組織において PLA2G5 の発現は BMI ならびに血中 LDL レベルと逆相関しており、欠損マウスの解析結果と合致した。一方、もうひとつの酵素 PLA2G2E の欠損マウスに高脂肪食を与えると、PLA2G5 欠損マウスとは反対に脂肪が溜まりにくく、体重増加の軽減、脂肪肝の改善が認められた。PLA2G2E 欠損マウスではリポタンパク粒子中の微量リン脂質である PE, PS (ホスファチジルセリン) が増加していた。したがって、PLA2G2E はリポタンパクの微量リン脂質を分解することによって組織への脂質運搬を促進する役割を持つものと結論した。以上から、PLA2G5 と PLA2G2E は脂質過栄養に応じて肥大化脂肪細胞に誘導される「Metabolic sPLA<sub>2</sub>s」であり、リポタンパク質の異なるリン脂質に作用することにより、メタボリックシンドロームの病態に異なる影響を与えているものと結論した (図4)。これらの研究成果は、肥満の新しい制御因子としての sPLA<sub>2</sub> の同定、sPLA<sub>2</sub> によるリポタンパク質代謝の生理的意義、慢性炎症の新しい抑制機構の解明などの新しい知見を含み、掲載誌の web 冒頭でハイライトされた。

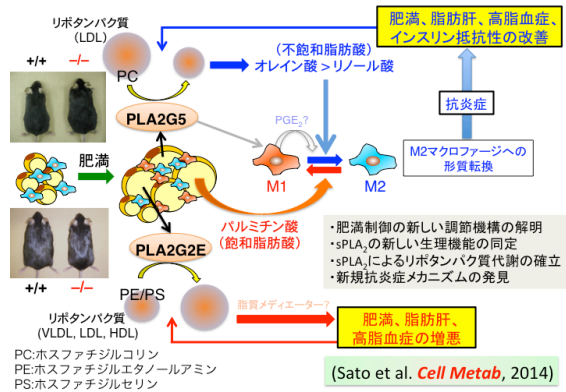


図4 PLA2G5とPLA2G2Eによる代謝調節

## (4) Reproductive sPLA<sub>2</sub>s (J. Clin. Invest. 2010)

雄性生殖器には複数の sPLA<sub>2</sub> アイソザイムが発現していたが、このうち PLA2G3 と PLA2G10 (X 型 sPLA<sub>2</sub>) の欠損マウスにおいて精子に異常所見が認められた。PLA2G3 は精子成熟に関わる臓器である精巣上皮細胞より分泌され、管腔内を通過する未成熟精子に作用して、膜リン脂質の高度不飽和脂肪酸の再構成を制御していることが判明した。すなわち、PLA2G3 を欠損した精子の膜 PC は DHA やドコサペンタエン酸 (DHA) などの超高度不飽和脂肪酸に乏しく、運動性を喪失した未成熟精子の性質を示した。このため、PLA2G3 欠損精子は卵子に到達して透明体を通過することができず、受精が成立しなかった。一方、PLA2G10 は精子頭部のアクトソームから放出され、精子膜中の超高度不飽和脂肪酸含有 PC を基質として DHA, DPA と リゾ PC (LPC) を遊離し、精子と卵子の融合

を促進した。PLA2G10 欠損マウスの精子ではアクロソーム反応が阻害され、受精が妨げられた。PLA2G10 代謝産物を添加すると、DPA を添加した時に欠損精子の受精率が回復した。以上より、精巣上体管腔上皮細胞の PLA2G3 と精子アクロソームの PLA2G10 は時空間的に連携して精子の膜リン脂質を代謝し雄性生殖を制御する「**Reproductive sPLA<sub>2</sub>s**」であることが明らかとなった。本研究は、sPLA<sub>2</sub> が脂質メディエーター非依存的に生命応答を調節する一例を示したと同時に、雄性生殖の過程において超高度不飽和脂肪酸が必要とされる生物学的意義、精子のリン脂質膜の脂肪酸リモデリングの分子メカニズムの一端を解明したものである。

#### (5) PLA2G10 の新機能 (*J. Biol. Chem.* 2011)

(a) 消化：PLA2G10 は消化管の粘膜上皮に強い発現が認められた。リピドミクスの結果、PLA2G10 欠損マウスでは消化管での脂質消化が減少し、体内に吸収される脂質量が低下するため、体脂肪が減少することがわかった。従来、膵液の PLA2G1B が食餌中のリン脂質の消化に関わることが知られていたが、本研究は PLA2G10 が第二の「**Digestive sPLA<sub>2</sub>**」として働くことを示したものである。

(b) 育毛：PLA2G10 過剰発現マウスは第一毛周期に脱毛した。内因性 PLA2G10 は毛周期の増殖期に毛包の外根鞘に限局して発現しており、欠損マウスでは体毛に軽微な異常が見られた。したがって、PLA2G10 は体毛の成長に関わるものと考えられる。

(c) 疼痛：PLA2G10 は脊髄後根神経節 (DRG) に発現していた。DRG 初代培養系において、PLA2G10 欠損では神経突起伸長が低下し、過剰発現では亢進が認められた。また PLA2G10 欠損マウスでは末梢性疼痛の回復が早く、過剰発現マウスでは痛みの増強と持続が観察された。このことから、PLA2G10 は神経突起伸長を介して末梢性痛覚応答の持続性に関わるものと予想している。

#### (6) Epidermal sPLA<sub>2</sub> (投稿中)

PLA2G2F (IIF 型 sPLA<sub>2</sub>) が表皮の顆粒層と角質層に分布することを見出した。PLA2G2F 過剰発現マウスでは乾癬様の表皮肥厚を示した。PLA2G2F 欠損マウスの皮膚はほぼ正常であったが角質の脆弱化が見られ、角質のバリア機能および弱酸性化が乱れていた。PLA2G2F は表皮細胞の分化・活性化に伴って発現誘導され、欠損マウスでは表皮細胞の活性化が損なわれていた。PLA2G2F 欠損マウスの皮膚の表現型は病態時により顕著であり、乾癬、接触性皮膚炎、皮膚癌の各モデルにおいて表皮肥厚の改善が認められた。PLA2G2F は表皮細胞から分泌されるプラズマローゲン型 PE を選択的に加水分解し、プラズマローゲン型リゾ PE (p-LPE) を産生した。欠損マウスの皮膚異常は p-LPE を補充することで有意に回復した。したがって、PLA2G2F

は p-LPE を動員して表皮の活性化に関わる「**Epidermal sPLA<sub>2</sub>**」であると結論した。従来、何らかの sPLA<sub>2</sub> が表皮の恒常性と病態に関わっていることが指摘されていたが、本研究はその分子の実体と作用機序を初めて明らかにしたものである。

#### (7) マスト細胞の cPLA<sub>2</sub>α によるアレルギー抑制のメカニズム (*J. Biol. Chem.* 2011)

脂質メディエーター PGE<sub>2</sub> は状況によってアレルギーに抑制的に作用するが、この時の産生経路は不明であった。マスト細胞は脂質メディエーターとして PGD<sub>2</sub> と LTC<sub>4</sub> を主に産生することが知られていたが、線維芽細胞と共培養すると、マスト細胞の cPLA<sub>2</sub>α 依存的に線維芽細胞から PGE<sub>2</sub> が産生されることを見出した。マスト細胞欠損マウス (*W<sup>sh</sup>/W<sup>sh</sup>*) にマスト細胞を移植すると組織中の PGE<sub>2</sub> が増加したが、cPLA<sub>2</sub>α 欠損マスト細胞の移植ではこれが見られなかった。更に、PGE<sub>2</sub> 合成酵素 mPGES-1 の欠損マウスではアナフィラキシー反応が増悪した。これらの結果から、マスト細胞の cPLA<sub>2</sub>α により細胞内リン脂質から遊離されたアラキドン酸は隣接する線維芽細胞に提供され、これが mPGES-1 により抗アレルギー性 PGE<sub>2</sub> に代謝されるものと結論した。したがって、マスト細胞と線維芽細胞の相互作用により後者から産生される脂質メディエーターのうち、マスト細胞の成熟を促進してアレルギーに促進的に働く PGD<sub>2</sub> は PLA2G3 により (上述)、抗アレルギー性の PGE<sub>2</sub> は cPLA<sub>2</sub>α により産生されることが明らかとなった。

#### (8) iPLA<sub>2</sub> ファミリーの新機能 (解析中)

##### ① PNPLA7/iPLA<sub>2</sub> θ

PNPLA7/iPLA<sub>2</sub> θ は LPC を GPC と脂肪酸に加水分解するリゾホスホリパーゼ活性を持ち、絶食により肝臓、脂肪組織、骨格筋などの代謝組織で発現誘導された。PNPLA7 欠損マウスでは肝臓の GPC が激減し、脂肪肝様空胞形成が認められたほか、脂肪組織退縮、成長不良、高ケトン体血症などの重篤な表現型を示し、生後 2~3 ヶ月で死亡した。この結果から、PNPLA7 は膜リン脂質から内因性コリンを動員することで生体の代謝恒常性維持に寄与しているものと予想している。

##### ② PNPLA1/iPLA<sub>2</sub> κ

PNPLA1/iPLA<sub>2</sub> κ は表皮に特異的に発現しており、表皮細胞の分化に伴って発現が誘導された。PNPLA1 欠損マウスは出生直後から重篤な皮膚バリアの異常を示し、体表からの過度の水分の漏出により生後 1 日以内に死亡した。更に、本欠損マウスでは皮膚バリアに必須であるセラミドの代謝が乱れていた。このことから、PNPLA1 は表皮の恒常性に関わることを強く示唆された。

#### 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 42 件)(代表論文を抜粋)

- (1) 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, M.H., \*Murakami, M. The adipocyte-inducible secreted phospholipases PLA2G5 and PLA2G2E play distinct roles in obesity. *Cell Metab.* 20, 119-132 (2014) doi: 10.1016/j.cmet.2014.05.002 査読有
- (2) \*Murakami, M., Taketomi, Y., Miki, Y., Sato, H., Yamamoto, K., Lambeau, G. Emerging roles of secreted phospholipase A<sub>2</sub> enzymes: the 3rd edition. *Biochimie.* 107PA, 105-113 (2014) Review. doi: 10.1016/j.biochi.2014.09.003 査読有
- (3) Taketomi, Y., Ueno, N., Kojima, T., Sato, H., Murase, R., Yamamoto, K., Tanaka, S., Sakanaka, M., Nakamura, 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 group III phospholipase A<sub>2</sub>-prostaglandin D<sub>2</sub>-DP1 receptor paracrine axis. *Nat. Immunol.* 14, 554-563 (2013) doi: 10.1038/ni.2586 査読有
- (4) 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.H., \*Murakami, M. Lymphoid tissue phospholipase A<sub>2</sub> group IID resolves contact hypersensitivity by driving anti-inflammatory lipid mediators. *J. Exp. Med.* 210, 1217-1234 (2013) doi: 10.1084/jem.20121887 査読有
- (5) Ait-Oufella, H., Herbin, O., Lahoute, C., Coatrieux, C., Loyer, X., Joffre, J., Laurans, L., Ramkhalawon, B., Blanc-Brude, O., Karabina, S., Girard, C.A., Payré, C., Yamamoto, K., Binder, C. J., Murakami, M., Tedgui, A., Lambeau, G., \*Mallat, Z. Group X secreted phospholipase A<sub>2</sub> limits the development of atherosclerosis in LDL receptor-null mice: GX sPLA<sub>2</sub> reduces atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 33, 466-473 (2013) doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300309 査読有
- (6) 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 A<sub>2</sub>s in mast cells reveals crucial contribution of cPLA<sub>2</sub>α, not iPLA<sub>2</sub>β, to lipid mobilization in proximal mast cells and distal fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 286, 37249-37263 (2011) doi: 10.1074/jbc.M111.290312 査読有
- (7) Yamamoto, K., Taketomi, T., Isogai, Y., Miki, Y., Sato, H., Masuda, S., Nishito, Y., Morioka, K., Ishimoto, Y., Suzuki, N., Yokoya, 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 A<sub>2</sub> in mouse skin. *J. Biol. Chem.* 286, 11632-11648 (2011) doi: 10.1074/jbc.M110.206714 査読有
- (8) 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 A<sub>2</sub> in reproduction, gastrointestinal phospholipid digestion, and neuronal function. *J. Biol. Chem.* 286, 11616-11631 (2011) doi: 10.1074/jbc.M110.206755 査読有
- (9) \*Murakami, M., Taketomi, Y., Miki, Y., Sato, H., Hirabayashi, T., Yamamoto, K. Recent progress in phospholipase A<sub>2</sub> research: from cells to animals to humans. *Prog. Lipid Res.* 50, 152-192 (2011) Review. doi: 10.1016/j.plipres.2010.12.001 査読有
- (10) Sato, H., Taketomi, Y., Isogai, Y., Miki, Y., Yamamoto, K., Masuda, S., Hosono, T., Arata, S., Ishikawa, Y., Ishii, T., Kobayashi, T., Nakanishi, H., Ikeda, K., Taguchi, R., Hara, S., Kudo, I., \*Murakami, M. Group III secreted phospholipase A<sub>2</sub> regulates epididymal sperm maturation and fertility in mice. *J. Clin. Invest.* 120, 1400-1414 (2010) doi: 10.1172/JCI40493 査読有

〔学会発表〕(計 187 件)(招聘講演を抜粋)

- (1) Murakami, M. New insights into PLA<sub>2</sub>s from outside and inside. The 6<sup>th</sup> International Conference on Phospholipase A<sub>2</sub> and Lipid Mediators. 2015. 2. 11. 京王プラザホテル(東京都新宿区)
- (2) 村上誠. ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> 分子ファミリーの新しいパラダイム. 第 161 会脂質談話会. 2015. 1. 14. 東京大学(東京都文京区)
- (3) Murakami, M. Novel biological functions of PLA<sub>2</sub>. Nobel Forum: Lipid Mediators in Health and Disease. 2014. 8. 27. Stockholm

(Sweden)

- (4) 村上誠、佐藤弘泰、武富芳隆. 代謝性慢性炎症を制御するメタボリック sPLA<sub>2</sub>. 第 35 回日本炎症再生医学会、2014. 7. 2. 万国津梁館 (沖縄県名護市)
- (5) 村上誠. 脂質分解酵素と生活習慣病との関連. 第 14 回日本抗加齢学会、2014. 6. 8. 大阪国際会議場 (大阪府大阪市)
- (6) 村上誠. sPLA<sub>2</sub> と免疫抑制. 第 134 会日本薬学会、2014. 3. 29. 熊本大学 (熊本県熊本市)
- (7) Murakami, M. A new era of secreted phospholipase A<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>). The 15<sup>th</sup> International Winter Eicosanoid Conference. 2014. 3. 10. Baltimore (USA)
- (8) 村上誠、武富芳隆. プロスタグランジンとマスト細胞. 第 63 回日本アレルギー学会. 2013. 11. 29. ホテルニューオータニ (東京都千代田区)
- (9) Murakami, M. Novel insights into sPLA<sub>2</sub>s in health and disease. The 16<sup>th</sup> GEM-10<sup>th</sup> GERLI meeting: from membranes to pathologies. 2013. 11.12. Saint-Jean Cap Ferrat (France)
- (10) 村上誠、佐藤弘泰、武富芳隆. 脂質メディエーターの観点から捉えた慢性炎症と肥満症. 第 34 回日本肥満学会、2013. 10. 12. 東京国際フォーラム (東京都千代田区)
- (11) 村上誠、武富芳隆、佐藤弘泰、三木寿美、山本圭. sPLA<sub>2</sub> の新しいパラダイム. 第 86 回日本生化学会、2013. 9. 11. パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
- (12) Murakami, M., Taketomi, Y., Miki, Y., Sato, H., Yamamoto, K. Emerging roles of secreted phospholipase A<sub>2</sub>s. FASEB Summer Research Conference on Lysophospholipids and Other Related Mediators. 2013. 8. 8. ニセコヒルトンホテル (北海道ニセコ町)
- (13) Murakami, M., Taketomi, Y., Miki, Y., Sato, H., Yamamoto, K. Deciphering the physiological functions of sPLA<sub>2</sub>s. The 5<sup>th</sup> International Conference of Phospholipase A<sub>2</sub>. 2013. 5. 21. New Orleans (USA)
- (14) 村上誠. 全身性代謝応答を制御するリゾホスホリパーゼ. 第 133 会日本薬学会、2013. 3. 30. パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
- (15) 村上誠. sPLA<sub>2</sub> とメタボリックシンドローム. 第 33 回日本炎症再生医学会、2012. 7. 6. ホテル日航福岡 (福岡県福岡市)
- (16) Murakami, M. sPLA<sub>2</sub>s in skin biology. The 1<sup>st</sup> International Conference of Lipid Mediators. 2012. 6. 6. 九州大学 (福岡県福岡市)
- (17) 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. 2011. 11. 12. グランドプリンスホテル新高輪 (東京都品川

区)

[図書] (計 6 件) (雑誌監修を抜粋)

- (1) Bioactive Lipid Mediators: Current Reviews and Protocols. Yokomizo, T., Murakami, M. Springer (2015) (監修) 429 ページ
- (2) 尾池雄一、佐々木雄彦、村上誠、矢作直也監修. 疾患モデルの作成と利用: 脂質代謝異常と関連疾患. エルアイシー社. (2015) (監修) 上巻 480 ページ、下巻 400 ページ
- (3) 横溝雄彦、青木淳賢、杉本幸彦、村上誠監修. 最新生理活性脂質研究: 実験手法、基礎知識とその応用. 遺伝子医学 MOOK. メディカルドゥ社 (2013) (監修) 312 ページ

[産業財産権]

○出願状況 (計 3 件) (代表 1 件を抜粋)

名称: 皮膚バリア機能促進剤のスクリーニング方法

発明者: 村上誠、平林哲也

権利者: 公益財団法人東京都医学総合研究所  
種類: 特許

番号: 特願 2014-116066

出願年月日: 平成 26 年 6 月 4 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

○研究室ホームページ

<http://www.igakuken.or.jp/lipid/>

○プレス発表 (代表的なものを抜粋)

(1) 脂肪細胞から分泌される脂質代謝酵素による肥満の新しい調節機構の発見.

<http://www.igakuken.or.jp/topics/2014/0606.html>. 東京都医学総合研究所. 2014. 6. 6.

(2) PLA2G3 酵素、新規抗アレルギー薬の創薬標的として有望.

<http://wic-net.com/report/2011/5.html>. 厚生政策情報センター. 2013. 4. 24.

○賞与

(1) 東京都福祉保健局長賞. 2015. 2. 10.

(2) テルモ財団賞. 2014. 3. 16.

○国際会議会頭

The 6<sup>th</sup> International Conference on Phospholipase A<sub>2</sub> and Lipid Mediators (PLM2015). 2015. 2. 10-12. Tokyo, Japan

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村上 誠 (MURAKAMI, Makoto)

公益財団法人東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・参事研究員

研究者番号: 60276607