

令和元年6月20日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05108

研究課題名(和文)トキシコリポミクスを基盤とした環境化学物質の新たな毒性軽減因子の探索

研究課題名(英文) Exploration of novel factors reducing toxicity of environmental chemicals by utilizing toxicolipidomic analyses

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) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：生体や細胞を化学物質に曝露した際にみられる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ポミクスの手法を、脂質代謝酵素の遺伝子改変マウスの化学物質曝露時にみられる表現型解析と組み合わせることにより、環境化学物質の新たな毒性軽減因子の探索を進めた。その結果、過酸化脂質除去能をもつ*iPLA2* が、様々な環境化学物質の生体内毒性軽減因子として機能しうる可能性を見出した。また、高度不飽和脂肪酸の膜リン脂質への再取り込みを担う長鎖アシルCoA合成酵素ACSL4や、プロスタグランジン合成酵素*mPGES-1*、*PGIS*については、化学物質の毒性軽減・増強のいずれにも働き得る可能性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私たちの身の回りには様々な化学物質が存在するが、その多くには毒性があり大量に摂取すれば健康被害を及ぼす。このため、化学物質とうまく付き合っていくには、その毒性発現機構や生体防御機構を明らかにすることが極めて重要である。本研究では、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研究を進め、生体防御機構の1つとして、ある種の脂質代謝酵素が生体内毒性軽減因子として機能する可能性を見出した。

研究成果の概要(英文)：In order to explore novel factors reducing toxicity of environmental chemicals, we performed toxicolipidomics, in which we comprehensively investigated chemicals-induced alterations in lipid profiles, and examined phenotypes of chemicals-exposed mice genetically modified to alter lipid metabolism. As the results, we suggested that *iPLA2* $\gamma$ , which has an ability to eliminate lipid peroxides, might function as a detoxifying enzyme against toxicity of several environmental chemicals. Furthermore, it was also suggested that long-chain acyl-CoA synthetase ACSL4 and some of prostaglandin terminal synthases such as *mPGES-1* and *PGIS* might have dual functions not only as suppressors but also as accelerators of chemicals-induced toxicity.

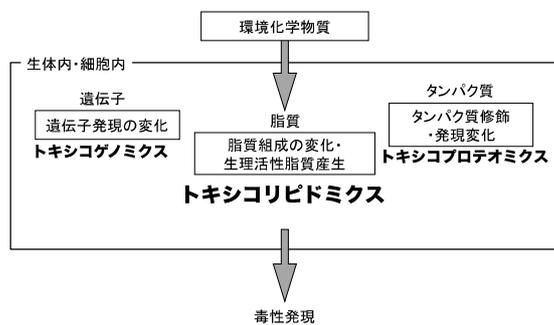
研究分野：環境毒性学、衛生薬学、脂質生化学

キーワード：環境化学物質 過酸化脂質 プロスタグランジン 脂質代謝 毒性軽減

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

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。従来、環境化学物質の毒性解析・評価法としては、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が、化学物質が細胞と最初に接する場合は細胞膜であり、脂溶性化学物質の多くは、遺伝子やタンパク質の発現への影響よりもむしろ、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。私たちはこの点に注目し、生体や細胞を化学物質に曝露した際に見られる、脂質組成の変化やプロスタグランジン (PG) 等の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し、化学物質の毒性発現機構の解明を目指すトキシコリポミクスの構築を進めてきた(右上図)。その結果、これまでに、(1)ドキシソルピシンの曝露により、その毒性標的臓器である心臓において高度不飽和脂肪酸含有リン脂質が特異的に減少し、その一方で酸化脂肪酸量が上昇すること(発表準備中)、(2)発がん性化学物質の曝露により化学発がんが生じる過程において、PGE<sub>2</sub>産生が亢進しPGI<sub>2</sub>産生が低下すること<sup>1,2)</sup>、(3)フタル酸エステル類がリゾリン脂質の産生を抑えることで精子の受精能を阻害すること(発表準備中)などを見出してきた。



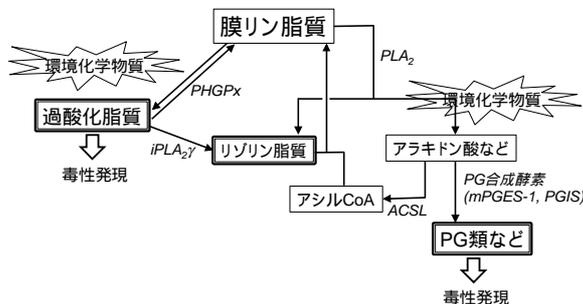
本研究では、これまで私たちが進めてきたトキシコリポミクスをさらに展開するとともに、得られた成果をもとに環境化学物質の新たな毒性軽減因子の探索を行うことを目的とする。

2. 研究の目的

上述したように、これまでの研究により、様々な脂質分子や脂質代謝酵素が、環境化学物質の毒性発現に関与する可能性が示唆されてきた。本研究では、関与が示唆された脂質代謝酵素の遺伝子改変マウスを用い、生体内における毒性軽減因子を同定するとともに、トキシコリポミクスをもとに、脂質分子や代謝酵素の阻害剤等の中から、毒性軽減作用をもつ物質を探索することを目的とする。

特定の臓器・組織で傷害性を示す化学物質の中には、メチル水銀やドキシソルピシンのように、標的臓器で酸化ストレスを惹起することにより毒性を示すと考えられるものが多く存在する<sup>3)</sup>。酸化ストレスにより生じる過酸化脂質は強い傷害性をもつため、過酸化脂質を除去する酵素系や抗酸化物質は化学物質の毒性を軽減すると考えられる。本研究では、私たちが過酸化脂質除去能をもつことを見出したホスホリパーゼ A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) の 1 つ、カルシウム非依存性 PLA<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>)<sup>4)</sup> や、過酸化脂質を還元するリン脂質ヒドロペルオキシドグルタチオンパーオキシダーゼ (PHGPx)、遊離脂肪酸に CoA を付加し膜リン脂質の再生に関わる長鎖アシル CoA 合成酵素 (ACSL) といった脂質代謝酵素 (右下図) に注目し、これらの代謝酵素の遺伝子改変マウスを、特定の臓器・組織で傷害性を示す様々な環境化学物質に曝露し、これらの酵素が *in vivo* において実際に化学物質の毒性軽減因子として機能しているか、検証する。また、ビタミン E などの抗酸化物質の毒性軽減効果についても検討する。

また、私たちはこれまでに、様々な PG 合成酵素が、化学物質曝露により生じる化学発がんや接触性皮膚炎に深く関与することを明らかにしてきた。大腸や皮膚の化学発がんの過程においては、膜結合型 PGE 合成酵素-1 (mPGES-1) を介した PGE<sub>2</sub> 産生の亢進と、PGI 合成酵素 (PGIS) を介した PGI<sub>2</sub> 産生の低下が観察され、さらに、これらの化学発がんは mPGES-1 の遺伝子欠損 (KO) マウスで抑制され、PGIS の KO マウスでは逆に増悪する<sup>1,2)</sup>。一方、ジニトロフェニルベンゼン (DNFB) による接触性皮膚炎は、mPGES-1、PGIS いずれの KO マウスでも抑制された。これらの結果を踏まえ、本研究では、他の化学物質曝露に伴う化学発がんや炎症反応においても、トキシコリポミクス解析、mPGES-1 や PGIS の KO マウスを用いた解析を行うとともに、mPGES-1 の阻害活性をもつ種々の化合物や各種 PGI<sub>2</sub> アナログの各種病態への影響を検討する。



3. 研究の方法

(1) リポミクス: マウスの各組織、細胞から脂質画分を抽出し、QTRAP5500 (Sciex 社) の LC/MS を用い、MRM (multiple reaction monitoring) により、リン脂質の脂肪酸組成、アシル CoA 含有量、生理活性脂質の産生量、ホスファチジルコリンヒドロパーオキシド (PC-OOH) 量を測定した。

(2) 組換え ACSL4 タンパク質の調製と活性測定：バキュロウイルス発現系により、His-tag を付加した組換えヒト ACSL4 タンパク質を発現させ、コバルトアフィニティカラムクロマトグラフィーを用い、部分精製した。この部分精製品を基質となる各種脂肪酸とインキュベートし、得られるアシル CoA 量を、LC/MS を用い測定した。

(3) マウス骨髄由来マクロファージ (BMDM) の調製：マウス大腿骨及び脛骨より骨髄細胞を得たのち、この骨髄細胞を 100 ng/ml M-CSF 存在下 3 日間培養することにより、BMDM を調製した。

(4) リポ多糖(LPS)投与による全身性炎症反応の誘導：マウスに 5 mg/kg の LPS を腹腔投与し、全身性炎症を惹起した。

(3) メチル水銀による神経毒性の誘導：マウスに 10 mg/kg のメチル水銀を連日経口投与し、投与開始 8 日目のマウスより小脳および大脳を得、リポミクスを行った。

(4) ニッケル誘導接触性皮膚炎モデル：マウス腹部に、剃毛後、10 mM 塩化ニッケル溶液 150  $\mu$ l を塗布し、2 週間おいて感作を成立させた。2 週間後、マウス耳介に 1 mM 塩化ニッケル溶液 25  $\mu$ l 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、リポミクスを行った。

(5) シクロホスファミド誘導出血性膀胱炎モデル：マウスに 150 mg/kg のシクロホスファミドを腹腔投与し、出血性膀胱炎を惹起した。

#### 4. 研究成果

##### (1) ACSL4 に関する解析

###### 組換え ACSL4 タンパク質の調製と基質特異性の検討

ACSL のうち、アラキドン酸に対して高い基質特異性を示すことが報告されている ACSL4 の組換えタンパク質の部分精製品を調製し、アラキドン酸以外の各種脂肪酸に対する基質特異性を検討した。その結果、組換え ACSL4 タンパク質は、アラキドン酸に加え、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、アドレン酸など、幅広い高度不飽和脂肪酸を良い基質することがわかった。

###### ACSL4 欠損マウス組織におけるリン脂質の脂肪酸組成

ACSL4 の遺伝子欠損 (KO) マウスから各組織をとりだし、組織中の膜リン脂質組成を検討したところ、いずれの組織においても、高度不飽和脂肪酸を含む膜リン脂質が減少していた。特に、脾臓および肺において、この減少は顕著であった。

###### ACSL4 欠損マクロファージの調製と性状解析

野生型および ACSL4 KO マウスより BMDM を調製し、アシル CoA 量、膜リン脂質の脂肪酸組成を解析したところ、ACSL4 欠損 BMDM では、高度不飽和脂肪酸由来アシル CoA 量の減少ならびにホスファチジルコリンへの高度不飽和脂肪酸の取り込みの低下が観察された。過酸化脂質除去能をもつ PHGPx を阻害するとフェロトーシスと呼ばれる細胞死が誘導される<sup>5)</sup>が、BMDM を PHGPx 阻害剤である RSL3 で処理した際に誘導される細胞死が、ACSL4 の欠損により抑えられることもわかった。ACSL4 欠損 BMDM では、高度不飽和脂肪酸を含む膜リン脂質の減少が、RSL3 に対する耐性の一因となっていると考えられた。

また、BMDM を LPS で刺激した際にみられる PG 類の産生は、ACSL4 の欠損により増加することも明らかになった。ACSL4 が欠損すると、遊離アラキドン酸の膜リン脂質への取り込みが抑制され、その結果としてアラキドン酸由来の PG 類の産生が亢進するものと考えられた。

###### LPS 投与に伴う全身性炎症反応における ACSL4 の機能解析

野生型マウスでは生死に影響を及ぼさない濃度の LPS の投与によって ACSL4 KO マウスに全身性炎症を引き起こした場合、およそ 4 割のマウスが死亡することを見出した。LPS を投与すると、下痢の誘導、直腸体温の低下が認められるが、ACSL4 KO マウスでは、この下痢ならびに直腸体温の低下がさらに顕著であることが観察された。ACSL4 KO マウスの LPS 投与による死亡は、インドメタシンや PGE<sub>2</sub> 受容体アンタゴニストの前処理により抑えられることから、ACSL4 欠損による LPS 誘導全身性炎症反応の亢進は、PGE<sub>2</sub> 産生の増加が一因となっていると考えられた。

以上の解析から、ACSL4 は、化学物質の毒性発現において、毒性増強・軽減のいずれにも働きうる可能性が示唆された。

##### (2) iPLA<sub>2</sub> に関する解析

###### メチル水銀による神経毒性軽減への iPLA<sub>2</sub> の関与

マウス小脳は大脳に比べ、膜リン脂質として高度不飽和脂肪酸を含むホスファチジルエタノールアミン (PE) を多く含むが、マウスにメチル水銀を経口投与すると、この PE の減少が他のリン脂質の減少より顕著であった。また、メチル水銀投与に伴い、小脳のみならず大脳においても、PC-00H 量の増加が観察された。一方、iPLA<sub>2</sub> KO マウスにメチル水銀を投与したところ、野生型マウスと比べ、投与 8 日目における死亡率の上昇に加え、3 日目における歩行障害の増悪が観察された。高度不飽和脂肪酸を含む PE がメチル水銀の毒性標的となり、iPLA<sub>2</sub> が毒性軽減因子となりうることを、この *in vivo* における実験においても示唆された。

###### シスプラチンによる細胞死軽減への iPLA<sub>2</sub> の関与

膀胱癌細胞 EJ をシスプラチンに曝露するとアポトーシスが惹起されるが、iPLA<sub>2</sub> をノックダウンすると、このアポトーシスが亢進することを見出した。iPLA<sub>2</sub> は過酸化脂質を除去することで、種々の化学物質に対する毒性軽減因子として機能している可能性が示唆された。

### (3) PG 合成酵素に関する解析

#### 接触性皮膚炎における mPGES-1 の機能解析

これまで私たちは、DNFB 誘導接触性皮膚炎モデルへの mPGES-1 の関与を明らかにしてきたが、本研究では、ニッケル誘導接触性皮膚炎モデルにおいても同様に、(1) 感作 2 週間後塩化ニッケルを耳介に塗布したのち 2~3 日目に、PGE<sub>2</sub> 産生の増加とともに、耳介の肥厚が生じること、(2) この肥厚が野生型マウスと比較し、mPGES-1 KO マウスでは抑制される傾向を示すことを明らかにした。この結果は、mPGES-1 阻害剤が幅広くアレルギー性接触性皮膚炎を軽減させる可能性を示唆している。

#### 発がんおよびがん細胞の増殖に及ぼす mPGES-1 阻害剤・PGI<sub>2</sub> アナログの効果の検討

PGIS により産生される PGI<sub>2</sub> のアナログが、培養がん細胞の増殖を抑制する傾向を示すことを明らかにした。一方、mPGES-1 阻害である C<sup>6</sup> の大腸および皮膚化学発がんへの効果を *in vivo* で検討したが、有意な効果は認められなかった。C<sup>6</sup> については、今後、投与時期や投与方法を検討する必要があると考えられる。

#### シクロホスファミド誘導出血性膀胱炎における PGIS の機能解析

マウスにシクロホスファミドを腹腔投与すると、出血性の膀胱炎が惹起されるが、PGIS KO マウスではこの出血性膀胱炎が減弱した。PGIS の阻害剤が化学物質による膀胱炎を軽減する可能性が示唆された。

#### < 引用文献 >

- 1) Sasaki Y, Kamei D, Ishikawa Y, Ishii T, Uematsu S, Akira S, Murakami M, Hara S., Microsomal prostaglandin E synthase-1 is involved in multiple steps of colon carcinogenesis, *Oncogene*, vol.31, 2012, 2943-2952
- 2) 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.*, vol.5, 2015, 17376
- 3) Sakaue M, Mori N, Okazaki M, Ishii M, Inagaki Y, Iino Y, Miyahara K, Yamamoto M, Kumagai T, Hara S, Yamamoto M, Arishima K, Involvement of independent mechanism upon poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) activation in methylmercury cytotoxicity in rat cerebellar granule cell culture, *J. Neurosci Res.*, vol.86, 2008, 3427-3434.
- 4) Yoda E, Hachisu K, Taketomi Y, Yoshida K, Nakamura M, Ikeda K, Taguchi R, Nakatani Y, Kuwata H, Murakami M, Kudo I, Hara S, Mitochondrial dysfunction and reduced prostaglandin synthesis in skeletal muscle of group VIB Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A<sub>2</sub> -deficient mice, *J. Lipid Res.*, vol. 51, 2010, 3003-3015.
- 5) Yang WS, Stockwell BR, Ferroptosis: Death by lipid peroxidation, *Trends Cell Biol.*, vol.26, 2016, 165-176.
- 6) Leclerc P, Idborg H, Spahiu L, Larsson C, Nekhotiaeva N, Wannberg J, Stenberg P, Korotkova M, Jakobsson PJ, Characterization of a human and murine mPGES-1 inhibitor and comparison to mPGES-1 genetic deletion in mouse models of inflammation, *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, vol.107, 2013, 26-34

### 5 . 主な発表論文等

#### [ 雑誌論文 ] ( 計 6 件 )

Hara S, Yoda E, Sasaki Y, Nakatani Y, Kuwata H, Calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>) and its roles in cellular functions and diseases, *Biochim. Biophys. Acta – Mol. Cell Biol. Lipids*, 査読有, vol.1864, 2019, 861-868

DOI: 10.1016/j.bbalip.2018.10.009

Shimbara-Matsubayashi S, Kuwata H, Tanaka N, Kato M, Hara S, Analysis on the substrate specificity of recombinant human acyl-CoA synthetase ACSL4 variants, *Biol. Pharm. Bull.*, 査読有, vol.42, 2019, 850-855

DOI: 10.1248/bpb.b19-00085

Kuwata H, Yuzurihara C, Kinoshita N, Taki Y, Ikegami Y, Washio S, Hirakawa Y, Yoda E, Aiuchi T, Itabe H, Nakatani Y, Hara S: The group VIA calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub> and NFATc4 pathway mediates IL-1 $\alpha$ -induced expression of chemokines CCL2 and CXCL10 in rat fibroblasts, *FEBS J.*, 査読有, vol.285, 2018, 2056-2070

DOI: 10.1111/febs.14462

Hara S, Prostaglandin terminal synthases as novel therapeutic targets, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B-Phys. Biol. Sci.*, 査読有, vol.93, 2017, 703-723

DOI: 10.2183/pjab.93.044

Nakatani Y, Miyazaki Y, Hara S, Cytosolic prostaglandin E synthase is involved in c-Fos expression in rat fibroblastic 3Y1 cells, *Biol. Pharm. Bull.*, 査読有, vol.40,

2017、1963-1967

DOI: 10.1248/bpb.b17-00518

Sasaki Y, Ochiai T, Takamura M, Kondo Y, Yokoyama C, Hara S. Role of prostacyclin synthase in carcinogenesis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*、査読有、vol.133、2017、49-52

DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2017.05.001

[学会発表](計 37 件)

依田恵美子、原俊太郎 ほか、メチル水銀曝露による脳内脂質代謝機構の解析、日本薬学会第 139 年会(千葉) 2019

佐々木由香、原俊太郎 ほか、化学物質が誘発する皮膚疾患におけるプロスタグランジン合成酵素の役割、日本薬学会第 139 年会(千葉) 2019

桑田浩、原俊太郎 ほか、Expression and characterization of acyl-CoA synthetase ACSL4、15th World Congress on Structural Biology/Euro Structural Biology 2019(フランス・Paris) 2019

桑田浩、原俊太郎 ほか、炎症応答における長鎖アシル CoA 合成酵素 4 の役割、第 91 回日本生化学会大会(京都) 2018

桑田浩、原俊太郎、Regulation of inflammatory prostaglandin synthesis by acyl-CoA synthetase ACSL4、7th European Workshop on Lipid Mediators(ベルギー・Brussels) 2018

依田恵美子、原俊太郎 ほか、メチル水銀による脳内脂質代謝機構への影響、フォーラム 2018: 衛生薬学・環境トキシコロジー(佐世保) 2018

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グランジン合成酵素の機能解析、フォーラム 2018: 衛生薬学・環境トキシコロジー(佐世保) 2018

桑田浩、原俊太郎 ほか、マクロファージの機能における長鎖アシル CoA 合成酵素 4 の役割、第 60 回日本脂質生化学会(八王子) 2018

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グランジン合成酵素の機能解析、第 60 回日本脂質生化学会(八王子) 2018

原俊太郎、Metal toxicity and toxic lipidomics、10th Congress of Toxicology in Developing Countries/12th Serbian Congress of Toxicology(セルビア・Belgrade) 2018

桑田浩、原俊太郎、Role of calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub> in IL-1 $\alpha$ -induced chemokine expression、Bioactive Lipids – From Chemistry to Biology and Medicine (BIOLIP2018)(ギリシア・Athens) 2018

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グランジン合成酵素の機能解析、日本薬学会第 138 年会(金沢) 2018

依田恵美子、原俊太郎 ほか、がん細胞における VIB 型カルシウム非依存性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の解析、日本薬学会第 138 年会(金沢) 2018

桑田浩、原俊太郎 ほか、長鎖アシル CoA 合成酵素 4 欠損マウス由来マクロファージのリン脂質脂肪酸組成の変化、日本薬学会第 138 年会(金沢) 2018

原俊太郎、佐々木由香 ほか、Crosstalk between two prostaglandin terminal synthases PGIS and mPGES-1 in skin inflammation and carcinogenesis、15th International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases(メキシコ・Puerto Vallarta) 2017

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)の接触性皮膚炎に関わる機構、第 61 回日本薬学会関東支部大会(東京) 2017

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グランジン最終合成酵素の役割、フォーラム 2017: 衛生薬学・環境トキシコロジー(仙台) 2017

桑田浩、原俊太郎 ほか、長鎖アシル CoA 合成酵素 4 遺伝子欠損マウス由来マクロファージの機能解析、フォーラム 2017: 衛生薬学・環境トキシコロジー(仙台) 2017

佐々木由香、原俊太郎 ほか、プロスタサイクリン合成酵素の化学発がんにおける役割、第 44 回日本毒性学会学術年会(横浜) 2017

佐々木由香、原俊太郎 ほか、Involvement of prostaglandin terminal synthases PGIS and mPGES-1 in contact hypersensitivity、13th World Congress on Inflammation(英国・London) 2017

21 桑田浩、原俊太郎 ほか、エイコサノイド産生におけるアシル CoA 合成酵素 4 の役割に関する研究、第 59 回日本脂質生化学会(京都) 2017

22 中谷絵理子、桑田浩、原俊太郎、炎症時における長鎖アシル CoA 合成酵素 4 の機能の解明、日本薬学会第 137 年会(仙台) 2017

23 小泉朱音、桑田浩、原俊太郎 ほか、マクロファージの機能制御における長鎖アシル CoA 合成酵素 4 の役割、日本薬学会第 137 年会(仙台) 2017

24 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)の接触性皮膚炎増悪に関わる機構、日本薬学会第 137 年会(仙台) 2017

25 佐々木由香、原俊太郎 ほか、プロスタサイクリン合成酵素の膀胱化学発がんにおける役割、

- 日本薬学会第137年会(仙台) 2017
- 26 桑田浩、原俊太郎、Regulatory mechanisms of chemotactic factors(s) release by intracellular phospholipase A<sub>2</sub> in IL-1 -stimulated rat fibroblasts、6th European Workshop on Lipid Mediators (ドイツ・Frankfurt am Main) 2016
- 27 原俊太郎、佐々木由香 ほか、Role of prostaglandin terminal synthases PGIS and mPGES-1 in chemical-induced carcinogenesis、6th European Workshop on Lipid Mediators (ドイツ・Frankfurt am Main) 2016
- 28 佐々木由香、原俊太郎 ほか、化学発がんにおけるプロスタサイクリン合成酵素(PGIS)の役割、第89回日本生化学会大会(仙台) 2016
- 29 佐々木由香、原俊太郎 ほか、Role of prostacyclin synthase in chemical-induced carcinogenesis、2016 Japan/Korea Joint Symposium on Pharmaceutical Health Science and Environmental Toxicology(東京) 2016
- 30 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)の化学発がんにおける役割、フォーラム2016: 衛生薬学・環境トキシコロジー(東京) 2016
- 31 落合翔、佐々木由香、原俊太郎 ほか、アレルギー性接触性皮膚炎におけるプロスタサイクリン合成酵素の役割、フォーラム2016: 衛生薬学・環境トキシコロジー(東京) 2016
- 32 中谷絵理子、桑田浩、原俊太郎 ほか、炎症反応における長鎖アシル CoA 合成酵素4の役割の解明、フォーラム2016: 衛生薬学・環境トキシコロジー(東京) 2016
- 33 桑田浩、原俊太郎 ほか、細胞内ホスホリパーゼA<sub>2</sub>による細胞遊走因子産生の制御、フォーラム2016: 衛生薬学・環境トキシコロジー(東京) 2016
- 34 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グランジン最終合成酵素の役割、第43回日本毒性学会学術年会(名古屋) 2016
- 35 原俊太郎、佐々木由香 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>)の発がん・がんの進展における機能解析、第58回日本脂質生化学会(秋田) 2016
- 36 佐々木由香、原俊太郎 ほか、Critical role for prostacyclin synthase in a contact hypersensitivity mouse model、Lipid Mediators in Health and Disease II: From the Cutting Edge / 7th International Conference on Phospholipase A<sub>2</sub> and Lipid Mediators: From Bench to Translational Medicine(米国・La Jolla) 2016
- 37 原俊太郎、佐々木由香 ほか、Role of group VIB calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub>(iPLA<sub>2</sub>) in carcinogenesis、Lipid Mediators in Health and Disease II: From the Cutting Edge / 7th International Conference on Phospholipase A<sub>2</sub> and Lipid Mediators: From Bench to Translational Medicine(米国・La Jolla) 2016

〔図書〕(計0件)

〔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)研究分担者

研究分担者氏名: 桑田 浩

ローマ字氏名: KUWATA, Hiroshi

所属研究機関名: 昭和大学

部局名: 薬学部

職名: 講師

研究者番号(8桁): 80286864

研究分担者氏名: 佐々木 由香

ローマ字氏名: SASAKI, Yuka

所属研究機関名: 昭和大学

部局名: 薬学部

職名: 助教

研究者番号(8桁): 40635108

### (2)研究協力者 なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。