

令和 4 年 6 月 25 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03372

研究課題名（和文）新規脂質メディエーター、プラズマローゲン型リゾリン脂質の分子機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of molecular mechanism of novel lipid mediator, plasmalogen type lysophospholipid

研究代表者

山本 圭（YAMAMOTO, Kei）

徳島大学・大学院社会産業理工学研究部（生物資源産業学域）・准教授

研究者番号：30304504

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、プラズマローゲン型リゾリン脂質（P-LPE）が表皮角質に局在し、乾癬の緩和を基軸した創薬の標的となることを明らかにした。またP-LPEの非酵素的代謝産物とされるA-LPE(trans)を有機合成し、このリゾリン脂質が表皮角化細胞の分化・遊走を促進し、創傷治癒剤となるポテンシャルを有していることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、表皮肥厚性疾患の発症要因に関する新しい概念の創成が期待され、皮膚炎症応答において新規脂質代謝系を明らかにした。また、基礎的な解析に加え、将来的に創薬開発も視野に入れており、本研究の成果を理論基盤とした創薬および予防治療の開発を展開したい。

研究成果の概要（英文）：In this study, we demonstrated that plasmalogen-type lysophospholipids (P-LPE) are localized in the epidermal layer and are a target for drug discovery based on the alleviation of psoriasis. We also organically synthesized A-LPE(trans), a non-enzymatic metabolite of P-LPE, and showed that this lysophospholipid has potential as a wound healing agent by promoting the differentiation and migration of epidermal cells.

研究分野：脂質生化学

キーワード：リゾリン脂質 乾癬

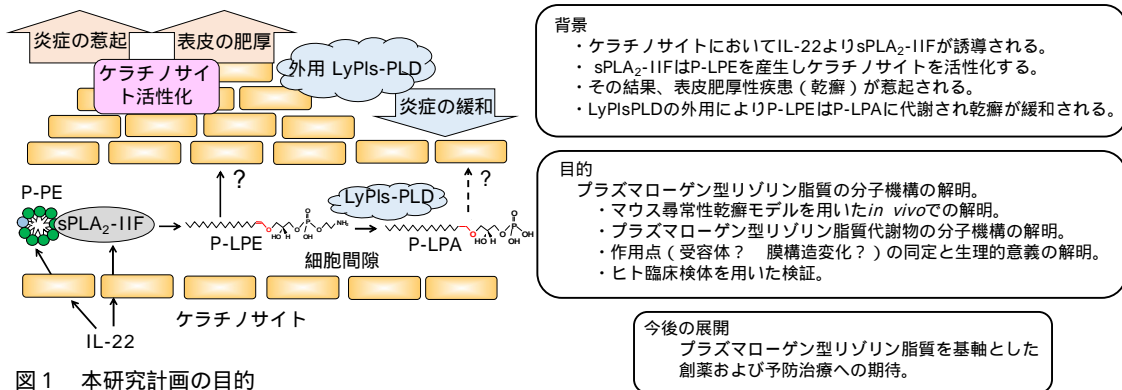
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

皮膚、とりわけ表皮は体内の生命環境と非生命環境との境界バリアの役目を持ち、体内からの水分の蒸発、体液の漏出あるいは病原体などの侵入から体を守っている。表皮角質層は表皮角化細胞(ケラチノサイト)の周囲をセラミドやコレステロールからなる角質細胞間脂質により満たされているために物理的・化学的刺激に対して非常に安定であり、また脂肪酸などにより表皮は酸性に保たれている。しかし、一旦ケラチノサイトの分化及び増殖のサイクルが壊れると皮膚のバリアが乱れ、魚鱗癬などの重篤な角質不全疾患を呈する他に、乾癬やアトピー性皮膚炎などの慢性炎症性皮膚疾患につながり、その克服が望まれている。

栄養素として摂取された脂肪酸はグリセロール骨格に結合した形でリン脂質や中性脂肪に蓄えられ、必要時に脂質分解酵素群によって遊離される。研究代表者は、リン脂質分解酵素の一群であるホスホリパーゼ A₂ (PLA₂) 群の網羅的欠損マウスの表現型解析に脂質質量分析(リピドミクス)を用いることで、各 PLA₂ により動員される疾患固有の脂質代謝とその生物学的意義を解明し、脂質研究領域および関連疾患研究領域に貢献し国際的にも高い評価を得ている (*J. Clin. Invest* 2010; *Nat Immun* 2013, *Cell Metab* 2014; *J Exp Med* 2013&2015; *J Biol Chem* 2016; *Sci Rep* 2017 等)。

研究代表者は表皮特異的に局在する分泌性 PLA₂(sPLA₂-IIF)がケラチノサイト間隙に分泌されるプラズマローゲン(P-PE)を加水分解しプラズマローゲン型リゾホスファチジルエタノールアミン(P-LPE)を産生すること、このP-LPEがケラチノサイトを活性化させ表皮肥厚性疾患を制御する新規リゾリン脂質であることを発見した(*J Exp Med* 2015、図1)。さらに、P-LPEを特異的に加水分解する放線菌由来リゾプラズマローゲン特異的ホスホリパーゼD(LyPls-PLD)をイミキモド誘導性のマウス乾癬モデルに外用塗布すると、P-LPEがリゾホスファチジン酸様産物(P-LPA)に代謝し乾癬が緩和されることを見だし、sPLA₂-IIF/P-LPE経路が乾癬に関わることを提唱した(特願2017-100149、PCT/JP2018/19345、図1)。しかし、P-LPEやP-LPAが作用する分子機構および作用機序については十分に理解されていない。そこで、本研究の核心は、まさにこのプラズマローゲン型リゾリン脂質の分子機構の解明にある。



2. 研究の目的

本研究ではこれまでの成果をもとに、プラズマローゲン型リゾリン脂質の分子機構の役割と作用機序を解明することを目的とした。以下の項目に従って、ケラチノサイトの活性化を制御するプラズマローゲン型リゾリン脂質代謝物の作用点を同定し、新規リゾリン脂質による慢性炎症性皮膚疾患に関する新規概念とこれを基軸とした治療と創薬の創成を目指した。

- (1) 尋常性乾癬モデルを用いた機能解析。
- (2) プラズマローゲン型リゾリン脂質代謝物の分子機構の解明。
- (3) 作用点(受容体? 膜構造変化?)の同定と生理的意義の解明。
- (4) ヒト臨床検体を用いた検証。

3. 研究の方法

(1) 尋常性乾癬モデルを用いた機能解析。

K5.STAT3C-Tg は、病理組織的、免疫学的、生化学的、薬理的にヒト尋常性乾癬の病態に最も近い表現型を示す。乾癬が sPLA₂-IIF/P-LPE 経路を介すると想定し、イミキモド誘導性の乾癬モデルマウスと比較検証した。

(2) プラズマローゲン型リゾリン脂質代謝物の分子機構の解明。

我々は、表皮角化細胞の間隙に分泌される sPLA₂-IIF が P-LPE を産生すること、P-LPE が表皮角化細胞の分化に寄与し慢性皮膚炎症疾患を惹起するリゾリン脂質であることを報告した (*J Exp Med* 2015)。しかし、正常な皮膚は弱酸性環境にあるが、様々な外的・内的要因により表皮 pH が中性に傾くと慢性皮膚炎症疾患の発症へと結びつく、sn-1 位がアルケニル型のリゾリン脂質は構造的に不安定であり、特に酸性条件下では分解される可能性がある、という定見から、弱酸性環境下にある正常皮膚の恒常性維持における P-LPE の作用に合理的な説明が見つからない。そこで「生理的酸性条件下で P-LPE は安定なアセタール化合物 (A-LPE) に異性化され、この A-LPE が表皮角化細胞の分化の引き金となる」という仮説を立てた。本研究では本仮説を実証すること、皮膚の適応修復機構における sPLA₂-IIF/P-LPE/A-LPE 経路の生理的意義の解明をおこなった。

(3) プラズマローゲン型リゾリン脂質の作用点を同定と生物学的意義の解明。

予備的な実験から、プラズマローゲン型リゾリン脂質の作用点は G タンパク質共役型受容体を介した応答、あるいは膜リン脂質への取り込みを制御するアシルトランスフェラーゼによる寄与を想定している。過去に実施したデータを整理して発現量の高い順番にランク付けをした GPCR および酵素群を網羅的に欠損させる方法を用いて分子メカニズムを調べた。

(4) ヒト臨床検体を用いた皮膚疾患とプラズマローゲン型リゾリン脂質の相関性の検証。

名古屋大学皮膚科武市拓也講師の協力を得て尋常性乾癬の患者の角質 (無疹部および皮疹部) を提供頂き、申請者が確立したリピドミクス法を用いて角質の P-LPE を測定した。

4. 研究成果

(1) 尋常性乾癬モデルを用いた機能解析。

恒常的活性型 Stat3 遺伝子過剰発現マウス (K5.STAT3C-Tg) は乾癬様の病変を生じる (*Nat Med* 2005)。このマウスモデルでは表皮 Stat3 を TPA の外用塗布により活性化させ、乾癬様病変の発症に導く。K5.STAT3C-Tg を用いて、sPLA₂-IIF の発現と P-LPE の産生について検証した。K5.STAT3C-Tg に TPA を塗布すると耳厚の肥厚、表皮厚の肥厚、炎症マーカーの TNF および S100A9 の発現増加に伴って sPLA₂-IIF の発現が増加した。さらに免疫組織染色により sPLA₂-IIF は K5.STAT3C-Tg の表皮肥厚部に局在することが示され、イミキモド誘導性の乾癬モデルと同様の結果が得られた。

sPLA₂-IIF は表皮の顆粒層から角質層に局在している (*J Exp Med* 2015)。このことは、代謝産物である P-LPE も角質層に存在することを示唆している。そこで、TPA を外用塗布した K5.STAT3C-Tg マウスの耳介からテープストリッピングにより角質を採取し、リピドミクスを行った。その結果、P-LPE は TPA の塗布により誘導される唯一のリゾリン脂質であることが示された。この結果は、イミキモドを外用塗布した野生型マウスと sPLA₂-IIF 欠損マウスの角質を用いたリピドミクスの結果とも一致し、P-LPE は乾癬の角質で顕著に増加する唯一のリゾリン脂質であること、病態の悪性度に応じて P-LPE レベルが増加することが明らかとなった。

我々は乾癬の角質で顕著に増加する P-LPE を LyPls-PLD により人為的に分解させると、乾癬が緩和されるのではないかと予想した。そこで、乾癬を惹起させたマウスに LyPls-PLD を外用塗布させ、その影響について調べた。乾癬を惹起させたマウス皮膚に蛍光ラベルした LyPls-

PLD を外用塗布し、組織を共焦点顕微鏡を用いて観察した。その結果、本酵素は表皮の肥厚部に染み込み、sPLA₂-IIF と共局在を示した。このことは、sPLA₂-IIF により産生された P-LPE が LyPIs-PLD と出会うことを示している。乾癬を惹起させた K5.STAT3C-Tg マウスおよび Balb/c マウスに LyPIs-PLD を外用塗布すると耳介中の P-LPE 量が低下した。さらに、LyPIs-PLD を添加したマウスでは耳介の肥厚および TNF の発現の低下が確認された。また、K5.STAT3C-Tg マウスに TPA を塗布すると同時に LyPIs-PLD を外用塗布すると、容量依存的に耳介厚の増加が抑制された。耳介中の P-LPE は本酵素の塗布により抑制され、表皮厚および IL-6 の発現が抑制された。マウスの耳介に LyPIs-PLD と IMQ を同時に塗布すると、IMQ により惹起された耳介の肥厚は本酵素によって濃度依存的に減弱され、炎症性サイトカインの TNF の発現量が低下することが示された。乾癬により増加した耳介組織中の P-LPE は LyPIs-PLD の塗布により低下し、酵素反応産物の P-LPA は増加した。イミキモド誘導性の乾癬を sPLA₂-IIF 欠損マウスに適用した場合には炎症は部分的な改善に留まる (*J Exp Med* 2015)。LyPIs-PLD 添加により抑制された耳介の肥厚は、sPLA₂-IIF 欠損マウスを用いた時と同じ程度であり、sPLA₂-IIF の乾癬への寄与は部分的であることが確認された。さらにデキサメサゾンを用いた実験から、sPLA₂-IIF による乾癬の抑制はデキサメサゾンによる抑制系とは独立していることが示唆された。さらに、ヒト表皮角化初代細胞 NHEK/SV3TERT3-5 を用いた培養系に乾癬の病態時に増加するサイトカイン (IL-22, IL-17, TNF α , IL1 β , IL-6) (*J Immunol* 2011) を添加すると、細胞分化マーカーの S100A9 の発現が亢進した。NHEK/SV3TERT3-5 に発現する sPLA₂-IIF を抑制すると分化および活性化マーカーの発現が抑制され、sPLA₂-IIF はケラチノサイトの分化および活性化に寄与することが確認された。さらに P-LPE を細胞に添加すると活性化マーカーの S100A9 の発現が増加するが、培地中に LyPIs-PLD を添加すると容量依存的に S100A9 の発現が低下した。したがって、ヒト培養表皮細胞においても sPLA₂-IIF/P-LPE 経路が細胞の活性化に関わることが示された。以上の結果から、乾癬は表皮角化細胞から分泌される sPLA₂-IIF/P-LPE 経路が部分的に寄与すること、本経路を標的とする創薬は既存のステロイド剤とは独立の経路であることが示唆された。

(2) プラズマローゲン型リゾリン脂質代謝物の分子機構

A-LPE は 2 カ所の不斉炭素を持つことから光学異性体を有することが想定される。想定される光学異性体のうち A-LPE (*trans*) (2-aminoethyl ((2*S*,4*R*)-2-heptadecyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl) hydrogen phosphate) および A-LPE (*cis*) (2-aminoethyl ((2*R*,4*R*)-2-heptadecyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl) hydrogen phosphate) を分離合成した。A-LPE を標品として構築した分析条件を用いて、P-LPE の安定性に対する pH の影響を調べた。その結果、P-LPE を pH4 のバッファー中でインキュベーションすると、経時的に P-LPE 量が減少し、反応開始 24 時間でほとんどが消失したが、A-LPE に相当するピークが増加した。一方、P-LPE を pH6 のバッファー中でインキュベーションすると、pH4 の時よりも分解速度が遅延したが、反応開始 24 時間でほとんどが消失し、産生される A-LPE 量は少量であった。以上の結果から P-LPE は酸性条件下で A-LPE に代謝される可能性があることが明らかとなった。

ヒト表皮角化細胞株 NHEK/SV3TERT3-5 を用いて A-LPE および P-LPE の細胞遊走を評価した。コンフルエントに培養した細胞に創傷を作成し、経時的に創傷閉塞速度を評価するとともに、mRNA を回収し KRT1 の発現量を測定した。創傷を施した対照の細胞では、創傷後、経時的に KRT1 の発現が増加したが、sPLA₂-IIF をノックダウンした細胞では KRT1 の発現量が低下した。創傷を施した細胞は経時的に創傷口が閉鎖し、対照細胞の創傷面積は創傷後 48 時間で約 50% になったが、sPLA₂-IIF ノックダウン細胞では細胞閉鎖速度が遅延し創傷面積は約 25% の回復に留まった。しかしながら、ノックダウン細胞に 10 nM A-LPE (*trans*)あるいは A-LPE (*cis*)を添加すると細胞閉鎖速度が優位に加速した。以上の結果から、A-LPE は表皮角化細胞の分化・遊走を促進し、創傷治癒を改善することが示された。

A-LPE が表皮角化細胞の遊走を促進することが明らかとなったので、次にマウス創傷治癒モデルを用いて検証をおこなった。野生型マウス背部に穿孔を施すと、穿孔部の経時的な閉鎖が

確認されたが、sPLA₂-IIF 欠損マウスではその閉鎖速度が遅延した。sPLA₂-IIF 欠損マウスに 100 nM リゾリン脂質を 24 時間毎に外用塗布すると、A-LPE (trans) を塗布した時のみ、創傷部の閉鎖速度が対照と比較して有意に回復したが、P-LPE や A-LPE (cis) の添加では回復が認められなかった。穿孔 3 日後の皮膚組織を観察すると、sPLA₂-IIF 欠損マウスでは穿孔端から伸長する表皮層が野生型マウスと比較して短かった。欠損マウスの穿孔部に 100 nM A-LPE (trans) を外用塗布すると表皮層の伸長が有意に回復したのに対し、P-LPE や A-LPE (cis) では回復が認められなかった。以上の結果から、sPLA₂-IIF 依存的な創傷治癒の遅延は A-LPE (trans) の添加により改善されることが明らかとなった。

次に野生型マウスの背部に穿孔を施し、各種リゾリン脂質による改善効果を評価した。その結果、100 nM A-LPE (trans) を外用塗布すると、対照、P-LPE や A-LPE (cis) と比較して創傷の回復速度が有意に亢進した。糖尿病患者は褥瘡が治りにくいことが知られている。そこで、肥満・過食・高インスリン血症など顕著な糖尿病症状を自然発症する突然変異系の db/db マウス (BKS.Cg-m +/+ Lepr^{db}/Jcl) に創傷を施し、A-LPE (trans) による改善効果を検証した。その結果、100 nM A-LPE (trans) の外用塗布により、db/db マウスに施した創傷の回復速度の亢進は対照と比較して有意に改善し、穿孔端からの表皮層も対照と比較して有意に伸長した。

以上の結果から、A-LPE (trans) は表皮角化細胞の遊走を促進し、創傷治癒を改善することが示された。P-LPE は弱酸性条件下で非酵素的に A-LPE に代謝されること、A-LPE (trans) は表皮角化細胞の遊走を促進し創傷治癒を改善することが明らかとなった (図 2)。このことは A-LPE (trans) が褥瘡や糖尿病に起因する幅広い皮膚創傷に対して有用な創傷治癒改善剤となるポテンシャルを有していることを示している。

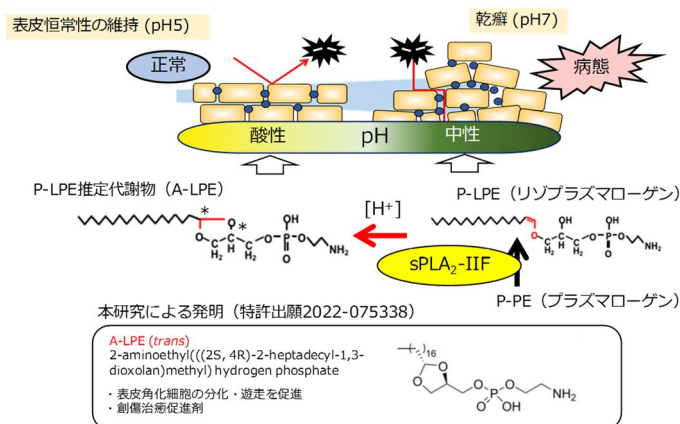


図 2 新規プラズマローゲン型リゾリン脂質・A-LPE(trans)の創成

(3) プラズマローゲン型リゾリン脂質の作用点を同定と生物学的意義の解明。

我々は過去に実施した表皮肥厚性疾患に関連する sPLA₂ 遺伝子改変マウスの皮膚および表皮角化細胞のマイクロアレイデータ、Gene Expression Omnibus データベースを精査し、候補となる GPCR を約 10 種類にまで絞り込んだ。予備的な実験であるが、候補となる GPCR の発現を調べると、GPR-A は IL-22 により発現亢進されること、GPR-B、GPR-C、GPR-D、GPR-F はケラチノサイト分化の分化により誘導されるが IL-22 を加えても発現が亢進されなかった。すなわちリガンドに依存して GPCR の発現パターンが異なることに気が付いた。今後は、これらの GPCR についても *in vitro* を中心に解析を進め、有効な結果が得られれば、遺伝子欠損マウスを作成してケラチノサイトに発現する GPCR の生理的意義の解明につなげていきたい。

(4) ヒト臨床検体を用いた皮膚疾患とプラズマローゲン型リゾリン脂質の相関性の検証。

ヒト乾癬患者から採取した角質中のリゾリン脂質を調べると、P-LPE は健康人と比較して乾癬患者角質には高レベルで存在することが明らかとなり、マウスで得られた知見がヒトの角質にも存在することが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Miki Yoshimi, Taketomi Yoshitaka, Kidoguchi Yuh, Yamamoto Kei, Muramatsu Kazuaki, Nishito Yasumasa, Park Jonguk, Hosomi Koji, Mizuguchi Kenji, Kunisawa Jun, Soga Tomoyoshi, Boillard Eric, B. Gowda Siddabasave Gowda, Ikeda Kazutaka, Arita Makoto, Murakami Makoto	4. 巻 7
2. 論文標題 Group IIA secreted phospholipase A2 controls skin carcinogenesis and psoriasis by shaping the gut microbiota	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e152611-e152611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.152611	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 Kudo Kai, Miki Yoshimi, Carreras Joaquim, Nakayama Shunya, Nakamoto Yasushi, Ito Masatoshi, Nagashima Etsuko, Yamamoto Kei, Higuchi Hiroshi, Morita Shin-ya, Inoue Asuka, Aoki Junken, Ando Kiyoshi, Nakamura Naoya, Murakami Makoto, Kotani Ai	4. 巻 34
2. 論文標題 Secreted phospholipase A2 modifies extracellular vesicles and accelerates B cell lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Metabolism	6. 最初と最後の頁 615 ~ 633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmet.2022.02.011	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 Toda Keisuke, Tsukayama Izumi, Nagasaki Yuki, Konoike Yuka, Tamenobu Asako, Ganeko Natsuki, Ito Hideyuki, Kawakami Yuki, Takahashi Yoshitaka, Miki Yoshimi, Yamamoto Kei, Murakami Makoto, Suzuki-Yamamoto Toshiko	4. 巻 689
2. 論文標題 Red-kerneled rice proanthocyanidin inhibits arachidonate 5-lipoxygenase and decreases psoriasis-like skin inflammation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 108307 ~ 108307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2020.108307	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 Sato Hiroyasu, Taketomi Yoshitaka, Miki Yoshimi, Murase Remi, Yamamoto Kei, Murakami Makoto	4. 巻 31
2. 論文標題 Secreted Phospholipase PLA2G2D Contributes to Metabolic Health by Mobilizing Polyunsaturated Fatty Acids in WAT	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 107579 ~ 107579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.107579	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 山本圭	4. 巻 31
2. 論文標題 リン脂質による表皮肥厚性疾患の病態制御	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Lipid	6. 最初と最後の頁 47-52
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 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 山本圭	4. 巻 98
2. 論文標題 皮膚バリアを調節する新しい脂質メカニズム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生物工程学	6. 最初と最後の頁 540-543
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 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 山本圭	4. 巻 92
2. 論文標題 リゾリン脂質の新しい機能	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 658-665
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 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 Murakami M, Miki Y, Sato H, Murase R, Taketomi Y, Yamamoto K.	4. 巻 1864
2. 論文標題 Group IID, IIE, IIF and III secreted phospholipase A2s	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids	6. 最初と最後の頁 803~818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbalip.2018.08.014	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 Mori A, Hatano T, Inoshita T, Shiba-Fukushima K, Koinuma T, Meng H, Kubo S, Spratt S, Cui C, Yamashita C, Miki Y, Yamamoto K, Hirabayashi T, Murakami M, Takahashi Y, Shindou H, Nonaka T, Hasegawa M, Okuzumi A, Imai Y, Hattori N.	4. 巻 116
2. 論文標題 Parkinson's disease-associated iPLA2-VIA/PLA2G6 regulates neuronal functions and α -synuclein stability through membrane remodeling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 20689 ~ 20699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1902958116	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 Binte MSS, Uyama T, Morito K, Takahashi N, Kawai K, Hussain Z, Tsuboi K, Araki N, Yamamoto K, Tanaka T, Ueda N.	4. 巻 1864
2. 論文標題 Intracellular Ca ²⁺ -dependent formation of N-acyl-phosphatidylethanolamines by human cytosolic phospholipase A2	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids	6. 最初と最後の頁 158515 ~ 158515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbalip.2019.158515	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 Sakasegawa S, Taira S, Yamamoto K, Sugimori D.	4. 巻 122
2. 論文標題 Enzymatic Synthesis of 1 Alkyl 2 hydroxy sn glycerol 2,3 cyclic phosphate Using a Novel Lysoplasmalogen Specific Phospholipase D	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Lipid Science and Technology	6. 最初と最後の頁 1900227 ~ 1900227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejlt.201900227	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 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 天野智仁, 犬伏穂南, 福田朱里, 谷口晴菜, 山本圭.
2. 発表標題 表皮で変容するリゾプラズマローゲンの機能解析.
3. 学会等名 第63回日本生化学会中国・四国支部例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野村咲希、箱井春香、山本圭.
2. 発表標題 慢性皮膚炎症時に誘導されるオーファンGPCRの機能解析.
3. 学会等名 第63回日本生化学会中国・四国支部例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本圭
2. 発表標題 生理活性脂質リゾプラズマローゲンの機能の解明.
3. 学会等名 第63回日本脂質生化学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長崎祐樹, 川井恵梨佳, 丸岡紗也, 大角美穂, 津嘉山泉, 川上祐生, 高橋吉孝, 岡崎愉加, 三木寿美, 山本圭, 村上誠, 山本登志子.
2. 発表標題 ヒトとウシの乳汁中脂質プロファイル比較.
3. 学会等名 第63回日本脂質生化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷口晴菜, 犬伏穂南, 天野智仁, 福田朱里, 箱井春香, 山本圭
2. 発表標題 表皮角化細胞におけるリゾプラズマローゲンの機能解析.
3. 学会等名 第61回日本生化学会中国・四国支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 犬伏穂南, 天野智仁, 三木寿美, 村上誠, 山本圭.
2. 発表標題 アトピー性皮膚炎におけるsPLA2-IIIF/P-LPE経路の機能解析.
3. 学会等名 第94回日本生化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福田朱里, 谷口晴菜, 犬伏穂南, 天野智仁, 三木寿美, 村上誠, 山本圭.
2. 発表標題 皮膚適応修復におけるsPLA2-IIIF/P-LPEの機能解析.
3. 学会等名 第94回日本生化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宇山徹, Smriti Sultana, Brinte Mustafiz, 森戸克弥, 高橋尚子, 川合克久, Zahir Hussain, 坪井一人, 荒木伸一, 山本圭, 田中保, 上田夏生.
2. 発表標題 N-アシル-ホスファチジルエタノールアミンの生成におけるcPLA2epsilonの細胞内基質の検討.
3. 学会等名 第62回日本脂質生化学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福田朱里, 生越那々子, 中谷碧, 箱井春香, 山本圭.
2. 発表標題 角質脂質リゾプラスマローゲンは乾癬のバイオマーカーである.
3. 学会等名 第61回日本生化学会中国・四国支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 犬伏穂南, 東坂菜摘, 箱井春香, 山本圭.
2. 発表標題 皮膚におけるリゾプラズマローゲンの機能解析.
3. 学会等名 第61回日本生化学会中国・四国支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 箱井春香, 山本圭.
2. 発表標題 皮膚バリア機能におけるリゾプラズマローゲンの機能の解明.
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 三木寿美, 山本圭, 工藤海, 幸谷愛, 武富芳隆, 村上誠.
2. 発表標題 分泌性ホスホリパーゼA2はエクソソームのリン脂質を分解する.
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 Yamamoto, K., Hakoi, H., Miki, Y., and Murakami, M.
2. 発表標題 Group IIF phospholipase A2/lysophosphatidic acid axis is a novel drug target for epidermal-hyperplastic diseases.
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hakoi, H. and Yamamoto, K.
2. 発表標題 The roles of lysoplasmalogen in three-dimensional keratinocyte culture system.
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本圭, 箱井春香, 三木寿美, 村上誠.
2. 発表標題 IIF型分泌性ホスホリパーゼA2/リゾプラズマローゲン経路は表皮肥厚性疾患の新規創薬ターゲットである.
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 山本圭
2. 発表標題 脂質メタボローム解析が紐解く新しい脂質代謝.
3. 学会等名 第4回メタボローム解析シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本圭
2. 発表標題 新規脂質メディエーター、プラズマローゲン型リゾリン脂質の分子機能.
3. 学会等名 第92回日本生化学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 箱井春香, 山本圭.
2. 発表標題 皮膚三次元培養システムを用いたリゾプラズマローゲンの機能の解明.
3. 学会等名 第92回日本生化学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 創傷治癒を促進するリゾリン脂質	発明者 山本圭、重永章、大 高章、村上誠	権利者 徳島大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-075338	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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