

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07042

研究課題名(和文)細胞外リン脂質代謝による腸内細菌叢と宿主の相互作用による疾患制御機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of disease control mechanism by intestinal bacteria-host interactions through extracellular phospholipid metabolism

研究代表者

三木 寿美(MIKI, Yoshimi)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・特任研究員

研究者番号：00632499

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、生体内で各発現組織中のリン脂質を代謝することで様々な生理機能を持つ酵素「分泌性ホスホリパーゼA2(sPLA2)」に着目し、sPLA2-IIA欠損マウスが例外的に発現部位(腸管)ではなく遠隔組織(皮膚)で癌やアレルギーなどの表現型を示すメカニズムの解明を試みた。その結果、sPLA2-IIAは腸管内のリン脂質源である腸内細菌に直接作用することで、腸内細菌の組成と細菌固有の脂質代謝物を変動させることを見出した。本成果は、sPLA2による腸内細菌叢の制御を介した新たな疾患制御機構を解明したことで、様々な免疫関連疾患の新規治療・予防戦略への応用が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、従来の脂質メデイエーター動員酵素としてのPLA2の概念とは一線を画す脂質代謝酵素の新しい動作原理を提示したとともに、腸内細菌叢の研究領域にPLA2という新しい概念を導入した点で、独創的かつ創造的であると考えられる。sPLA2-IIAによる腸内細菌と細菌由来の代謝物の変化を定性的・定量的に捉えることに成功した本研究成果は、将来的に癌やアレルギー性疾患の発症や予後予測のための新規診断法の開発や、当該代謝物を利用した創薬への展開も期待できる。

研究成果の概要(英文)：Secretory phospholipase A2 (sPLA2) is the enzyme that has various physiological functions by metabolizing phospholipids in microenvironment of tissue where characteristically expressed in vivo. In this study, we focused on sPLA2-IIA, and attempted to elucidate the mechanism that sPLA2-IIA-deficient mice show exceptional phenotypes of cancer and allergy in remote tissues (skin) rather than in the site of expression (intestinal tract). Then, we found that sPLA2-IIA directly affected intestinal microbiota, the source of phospholipids in the intestinal tract, and altered the composition of intestinal microbiota and bacteria-specific lipid metabolites. These results elucidate a novel disease control mechanism via regulation of the intestinal microbiome by sPLA2, and expected to be applied to novel therapeutic and preventive strategies for various immune-related diseases.

研究分野：生化学

キーワード：脂質 ホスホリパーゼA2 腸内細菌 免疫 がん アレルギー 炎症 リボクオリティ

1. 研究開始当初の背景

脂質の量的・質的变化は生体の恒常性や疾患病態に多大な影響を及ぼすとされている。我々はこれまで、生体膜の主要構成成分であるリン脂質の加水分解酵素「ホスホリパーゼ (PLA₂)」分子群の欠損マウスの表現型を解析することで、各 PLA₂ により動員・変容される固有の脂質の同定とその生物学的意義の解明を進めてきた。

PLA₂ はいくつかのサブグループに分類され、その内、細胞外に放出される分泌性 PLA₂ (sPLA₂) は、組織微小環境中の細胞外リン脂質の変性や、脂肪酸やリソリン脂質などの生理活性脂質を動員することで様々な生理機能を発揮する。従来、sPLA₂ 群の欠損マウスの表現型は、ほとんどの場合で各酵素が本来発現している各々の組織で発症しており、これは sPLA₂ の作用範囲が限定的であることを意味している。しかし、我々は例外的に、sPLA₂-IIA の欠損が本来発現している腸管ではなく遠隔組織の皮膚でアレルギーや癌などの表現型を示すことを見出した。sPLA₂-IIA は抗細菌作用を持つことが報告されていたことから、我々は sPLA₂-IIA が腸内細菌叢に直接影響を与え、これが二次的に遠隔臓器の表現型に波及している可能性を想定した。

2. 研究の目的

本研究では、腸管固有の sPLA₂-IIA の欠損による腸内細菌叢の変容と遠隔組織の疾患 (癌やアレルギーなど) に関する表現型解析をベースに、本酵素により制御される腸内細菌ならびに細菌代謝物を同定するとともに、それに基づいた全身組織の恒常性の維持や疾患に及ぼすメカニズムを解明することを目的とした。さらに、マイクロバイオームの新規制御因子としての sPLA₂ の定義を確立し、新たな創薬・健康シーズ創出のための土台構築を試みた。

3. 研究の方法

本研究は以下(1)~(4)の方法で推進した (図1)。当初は sPLA₂-IIA の抗菌活性解析 (図1: 研究計画 (5) ③ノトバイオート実験) と大腸癌・食物アレルギーモデルの実施を計画していたが、研究期間中に予想外の結果が出たことを受け (後述)、研究計画を変更して検討は中止とした。

(1) 腸管 sPLA₂-IIA の欠損がアレルギーや癌の表現型に寄与することを下記①②に準じて実証を試みた。この際、既に表現型を見出している皮膚だけでなく腸管自体についても適宜検討した。

① アレルギーモデル: 抗原曝露により惹起される皮膚疾患 (受動皮膚感作アレルギー・アトピー性皮膚炎) の病態モデルを sPLA₂-IIA 欠損マウスに適用し、血中 IgE 濃度や Th2 サイトカイン・好酸球浸潤・肥満細胞活性化・皮膚バリア機能などを総合的に評価した。

② 癌モデル: DMBA/TPA 誘導皮膚化学発癌モデルを欠損マウスに適用し、各種免疫細胞マーカー分子を定量的 PCR・免疫染色・FACS などで評価し、脂質プロファイルを解析した。

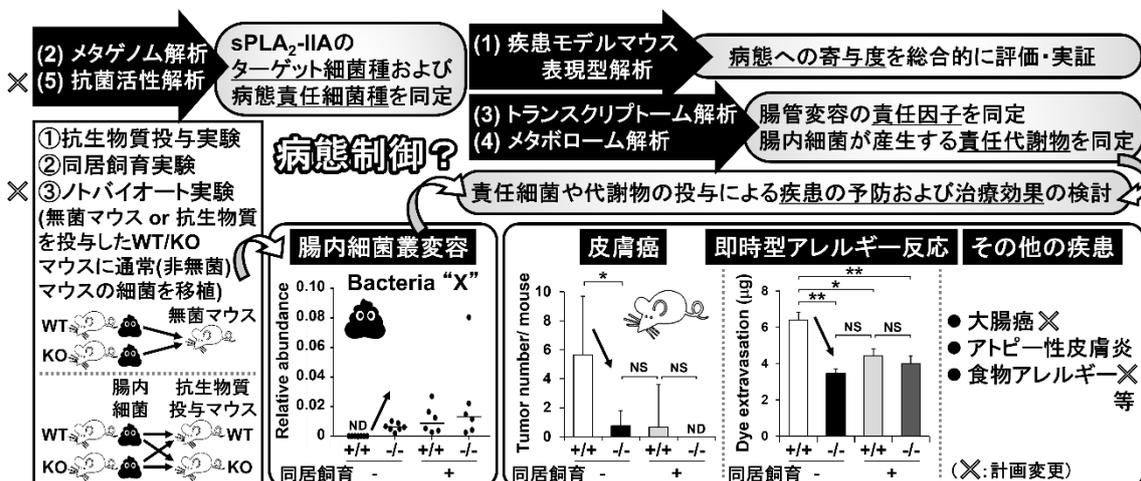
(2) マウス腸内細菌叢をメタゲノム解析し、sPLA₂-IIA 欠損の影響を受ける細菌種を同定した。下記①②に準じて腸内細菌叢を人為的に操作し、表現型が腸内細菌叢の変容に依存的か調べた。

① 抗生物質投与: 異なる抗菌スペクトルをもつ抗生物質を併用して腸内細菌叢を修飾した。

② 同居飼育実験: 野生型と欠損マウスを同居させることで、双方の細菌叢を共有させた。

(3) 腸管のトランスクリプトーム解析を行い、腸管変容の責任因子を同定した。また、腸管から単離した細胞のマイクロアレイ解析を通じて、sPLA₂-IIA 欠損に伴う宿主の遺伝子発現プロファイルを包括的に調べた。さらにこの結果を定量的 PCR で検証することで、腸管および遠隔臓器の性質に影響を及ぼし得る責任因子の同定を試みた。

(4) マウス糞便および血中の代謝物に対するメタボローム解析を行い、腸内細菌固有の脂質代謝物 (短鎖脂肪酸・分枝脂肪酸・酸化脂肪酸等) ならびに水溶性代謝物のメタボローム解析を行うことで、sPLA₂-IIA 依存的に変動する代謝物を探索した。



【図1】研究計画と変更箇所

4. 研究成果

(1) sPLA₂-IIA 欠損マウスは皮膚癌が減弱する

先ず始めに、DMBA (9, 10-ジメチルベンズ(α)アントラセン) および TPA (12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート) を用いた DMBA/TPA 誘導性皮膚化学発癌モデルを BALB/c 系バックグラウンドの野生型および sPLA₂-IIA 欠損マウスに適用した結果、欠損マウスは野生型マウスよりも皮膚癌の発症が減弱した。この時、欠損マウスの腫瘍の形成数と発生率は野生型マウスと比較して低下するものの、発生した腫瘍の体積は両者の間に有意な差は見られなかった。この結果から、sPLA₂-IIA の欠損は皮膚癌の進行ではなく発症に寄与する可能性が考えられた。

DMBA/TPA 処理した皮膚では、M1 マクロファージおよび樹状細胞マーカーの遺伝子発現が欠損マウスで減少した。これと一致して、フローサイトメトリー解析では、欠損マウスの M1 様マクロファージが大幅に減少し、M2 様マクロファージが減少傾向を示した。細胞傷害性 T 細胞や制御性 T 細胞のマーカーおよび炎症誘発性サイトカインの発現レベルは DMBA/TPA 処理後の野生型マウス皮膚で上昇したが、この上昇は欠損マウスではわずかだった。また、皮膚癌抑制性の $\gamma\delta$ T 細胞産生サイトカインは、DMBA/TPA 処理後の欠損マウスの皮膚では野生型マウスよりも上昇しており、sPLA₂-IIA 欠損による皮膚癌の改善効果を部分的に説明している可能性が考えられた。さらに、皮膚癌に影響するとされている真皮の肥満細胞の数は、野生型・欠損マウスともに DMBA/TPA 処理による増加が同程度に認められたが、活性型の肥満細胞数の増加は欠損マウスで有意に減少した。このことから、sPLA₂-IIA の欠損は DMBA/TPA 処理後の皮膚の免疫応答に影響を与えることで皮膚発癌の軽減につながることが示唆された。

(2) 腸内の sPLA₂-IIA 発現は腸内細菌によって調節される

過去の報告によると、皮膚特異的 sPLA₂-IIA 過剰発現マウスでは皮膚癌が増加し、ヒト皮膚扁平上皮癌におけるヒト sPLA₂-IIA 遺伝子ノックダウンでは腫瘍形成が減少する。これらの報告は、本酵素が生物種を超えて皮膚癌に影響することを示唆しているが、sPLA₂-IIA は BALB/c マウスの小腸のパネート細胞にほぼ独占的に発現しているため、sPLA₂-IIA 欠損マウスが皮膚で表現型を示すという発見は驚くべきものであった。

そこで我々は、マウスにおける sPLA₂-IIA の詳細な発現分布を調べた。sPLA₂-IIA は BALB/c マウスの小腸で豊富に発現しており、大腸では低いレベルだった。小腸や大腸と比較して、他の組織における sPLA₂-IIA の発現レベルはほぼ無視できるレベルであり、皮膚では DMBA/TPA 処理の有無に関係なくほとんど検出されなかった。

sPLA₂-IIA は、ヒト・ラット・ウサギの様々な組織においてリポ多糖 (LPS) などの炎症誘発性刺激で発現誘導されるが、BALB/c マウスの腸を LPS 処理しても影響はほとんど受けない。そこで、BALB/c マウスの腸における sPLA₂-IIA の高い定常発現レベルは、LPS のような外来刺激因子ではなく腸内細菌への構成的な曝露に起因すると推測した。実際、マウスに抗生物質を投与した際の腸内における sPLA₂-IIA 発現は抗生物質投与によって減少し、無菌マウスでも低いレベルにあることが分かった。このことから、sPLA₂-IIA の腸内での高い構成的発現レベルは腸内細菌叢に由来する何らかの微生物成分に由来することが示唆された。

(3) sPLA₂-IIA の欠損は腸内細菌叢を変化させる

腸内 sPLA₂-IIA 欠損の腸内細菌叢に対する影響を検討ため、細菌のハイスループット遺伝子配列解析で野生型および欠損マウスの糞便中の細菌叢を調べた。OUT 解析の結果、欠損マウスは糞便中の細菌の絶対量 (微生物量)・ α 多様性・目および科レベルの相対量は野生型と明らかな差はなかったが、属レベルにおいていくつかの細菌の相対存在量に顕著な違いが見られた。属レベルでの β 多様性の階層的クラスタリング解析を行うと、明確に野生型と欠損マウスの 2 つのグループに分かれたことから、両マウスの腸内細菌の組成は異なることが明らかとなった。LEfSe 解析では、グラム陽性の①ラクノスピラ科や②ルミノコッカス科、および、グラム陰性の③ヘリコバクター科や④プレボテラ科などのいくつかの細菌属が両マウスで異なる組成比を示した。さらに、ランダムフォレスト分類による腸内細菌の評価では、ラクノスピラ科、ルミノコッカス科、およびヘリコバクテリア科に属する細菌が再現性よく影響を受けることが示された。これらの結果から、sPLA₂-IIA は確かに腸内細菌叢の形成に影響を与えるものと考えられた。

(4) sPLA₂-IIA 欠損マウスの皮膚表現型は腸内微生物叢の変化に起因する

sPLA₂-IIA 欠損マウスで観察された腸内細菌叢の変化が、実際に皮膚癌の表現型の原因となるかを判断するため、離乳後に異なるケージで飼育した同腹仔の①野生型および②欠損マウス (単独飼育)、並びに、同じケージで飼育し続けることで共通の腸内細菌を保持させた③野生型および④欠損マウス (共飼育) の解析を行った。興味深いことに、DMBA/TPA 処理後の皮膚癌の発生は、共飼育グループの野生型と欠損マウスの双方で単独飼育の欠損マウスと同程度まで低く抑えられた。また、別の皮膚病態モデルとして乾癬モデルをこれらのマウスに適用すると、単独飼育グループでは野生型と比較して欠損マウスで重度の耳介皮膚の肥厚を誘発したが、共飼育のグループでは両マウス間に差はなく、どちらも単独飼育の欠損マウスと同程度の肥厚を示した。よって、各疾患モデルが野生型と比較して欠損マウスで改善するか増悪するかは無関係に、共飼育によって欠損マウスと腸内細菌を共有した野生型マウスは、皮膚病態モデルの表現型が単独飼育条件下の欠損マウスの表現型に近づくことが分かった。

これらの4つのグループのマウスの腸内細菌をOUT解析すると、細菌の多様性は遺伝子型や飼育条件の影響を受けなかった。その一方で、各グループ間の類似度を調べると、単独飼育の野生型と欠損マウスは明確に異なるクラスターを形成したが、共飼育の野生型および欠損マウスは、単独飼育マウスの野生型とも欠損マウスとも異なる別の1つのクラスターを形成した。これらの結果から、sPLA₂-IIA欠損マウスから移入された腸内細菌が野生型マウスの疾患感受性に影響を与え、その逆もまた同様に影響を与えた可能性が考えられた。

前述(3)の解析で特定されたいくつかの細菌(①ラクノスピラ科、②ルミノコッカス科、③ヘリコバクター科など)の内、ヘリコバクターOUT 2564048が唯一、皮膚表現型と相関する傾向を示した。BLAST検索の結果、ヘリコバクターOTU 2564048と最も高く関連する株として、*H. japonicus*株、*H. marmotae*株、*H. pylori*株が同定された。一般にヘリコバクターは胃腸の炎症や癌との強い関連が知られており、*H. pylori*陽性のヒトはアレルギーのリスクが低いとされる。特定の細菌種の存在量とsPLA₂-IIA欠損マウスの皮膚表現型との因果関係についてはまだ未解明な点はあるものの、これらの結果は、パネート細胞由来の抗菌タンパク質sPLA₂-IIAによる腸内細菌叢の制御が、皮膚癌や乾癬に対する疾患感受性の変化に関連しているという予測を裏付けるのに十分なデータであると考えられた。

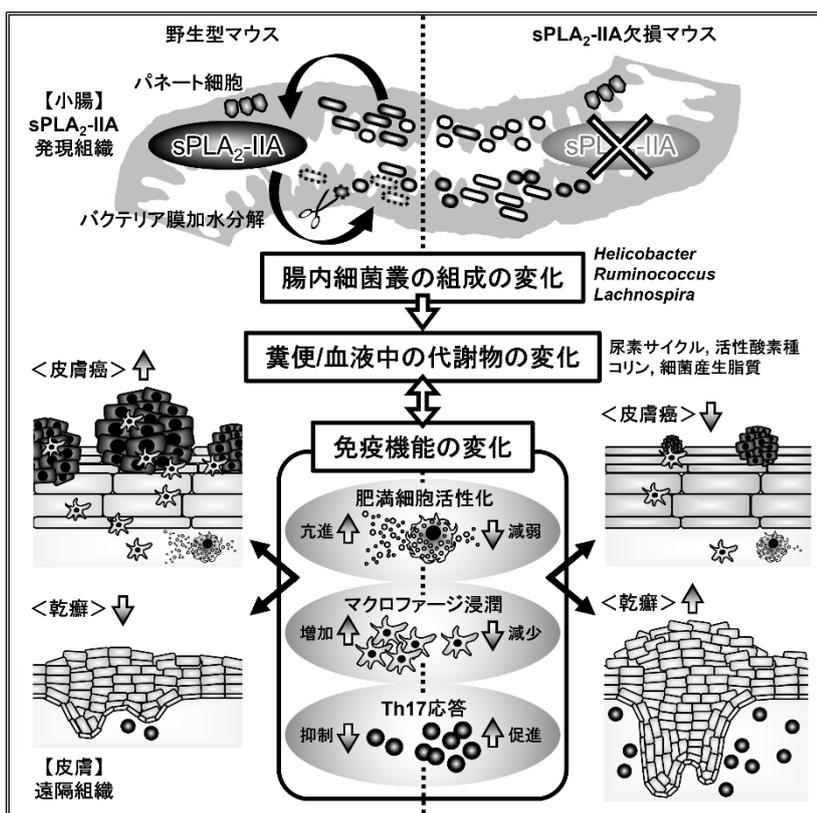
(5) sPLA₂-IIA欠損マウス腸における遺伝子発現の変化

腸におけるsPLA₂-IIAの役割についてさらに検討するため、野生型および欠損マウスの小腸でマイクロアレイ解析を行った結果、イムノグロブリンの可変領域をコードする遺伝子が欠損マウスで最も劇的に変化した。この結果は、腸内細菌叢に対する抗体産生応答が野生型と欠損マウスで異なることを示唆しており、腸のsPLA₂-IIAの喪失が腸内細菌に直接作用するという仮説をさらに支持するものであった。また、欠損マウスで最も増加していたIL-23受容体β鎖はTh17型免疫応答の増加を反映すると考えられ、この変化は前述の乾癬モデルの表現型と一致した。炎症抑制性のPPARγ関連遺伝子は野生型と比較して欠損マウスで低下しており、欠損マウスにおける炎症促進性のマーカー遺伝子の発現上昇との相関が示された。加えて、欠損マウスではM2マクロファージマーカーが低下したが、他の免疫細胞へのsPLA₂-IIA欠損の影響は小さかった。注目すべきことに、肥満細胞のFcεRIα鎖の発現は野生型よりも欠損マウスで有意に低く、これもまた欠損マウスにおける肥満細胞の活性化障害の表現型と一致した。

近年、ヒトsPLA₂-IIA遺伝子を過剰発現したC57BL/6系マウスはYap-Wntシグナル伝達を介して腸幹細胞からのパネート細胞への分化を負に制御することが報告された。我々の解析では、欠損マウスのパネート細胞マーカー発現は野生型と同等であったが、Wntシグナル伝達と幹細胞マーカーの発現は欠損マウスで有意に低かった。したがって、C57BL/6系とは異なり、BALB/c系マウスにおけるsPLA₂-IIA遺伝的欠損は、パネート細胞の分化を大きく妨げない一方で、幹細胞ニッチにある程度の影響を与える可能性があり、おそらくこれは腸内微生物叢の変化による二次的な影響を反映しているものと考えられた。

(6) sPLA₂-IIA欠損マウスの血液代謝物の変化

腸内細菌の変化による病態(腸内毒素症)では腸内細菌または宿主の代謝産物の変化を伴うことが知られている。そこで、sPLA₂-IIA欠損マウスの血漿中の親水性物質の包括的なメタボローム解析を行った結果、分析対象の511項目の内、約160項目が血漿中で検出され、その1割以上に当たる19の代謝物が野生型と比較して欠損マウスで有意に変化していた。全体として、sPLA₂-IIAの欠損は尿素サイクル・活性酸素種・コリン代謝・細菌代謝産物・TCAサイクル関連腫瘍性代謝物など、発癌や炎症に関与する様々な血中代謝物の濃度を変化させることが明らかとなった。



【図2】研究成果の概要

(7) sPLA₂-IIA 欠損マウスの腸内細菌産生脂質の変化

次に、sPLA₂-IIA 欠損マウス糞便をリポミクス解析することで、欠損マウスの表現型を制御する責任脂質因子を探索した。その結果、リノール酸代謝産物である KetoB・KetoC・CLA1/3 が野生型マウスと比較して欠損マウスで大幅に減少を示した。細菌が産生するこれらの LA 代謝物は、炎症の軽減や代謝およびバリア機能の改善に寄与することが報告されている。また、欠損マウスで特に減少した脂肪酸代謝物は、腸内細菌によって産生される可能性の高い エステル化脂肪酸 (ヒドロキシ脂肪酸のエステル化脂肪酸 (FAHFA)・分岐脂肪酸エステル (AAHFA)・直鎖脂肪酸エステル (OAHFA)) だった。FAHFA は抗炎症・抗酸化・抗糖尿病作用を持ち、AAHFA も代謝性疾患と逆相関すると言われている。さらに、OAHFA は皮膚角化細胞のバリア脂質 (ω -*O*-アシルセラミド) の生合成過程の副産物であるため、欠損マウスの腸における OAHFA の減少は腸上皮バリアの乱れを反映している可能性がある。一方、食物繊維の発酵を通じて腸内細菌を介して産生される 短鎖脂肪酸 は代謝および免疫応答の改善作用を持つとされているが、両マウス間で差は認められなかった。

抗炎症機能を持つ高度不飽和脂肪酸由来の種々の代謝産物 (脂質メディエーター) を見ると、宿主と腸内細菌の双方から産生され得る代謝物については欠損マウスで若干増加傾向にあった。対照的に、主に宿主で産生される代謝物はほとんど検出されなかったことから、欠損マウスで増加傾向のあった脂質メディエーターの大部分は腸内微生物叢に由来すると考えられた。総じて、sPLA₂-IIA の欠損は腸内の細菌由来のさまざまな脂肪酸代謝物を変化させることで、発癌や炎症に様々な影響を与える可能性があることが示唆された。

(8) 異なる動物施設で飼育した sPLA₂-IIA 欠損マウスから得られた考察

上述の研究は、主に前所属機関の SPF 動物施設で飼育・繁殖したマウスで行なった。その後、マウスは現所属機関の SPF 動物施設に移されたが、予想外なことに、現所属機関の野生型マウスの腸 sPLA₂-IIA 遺伝子発現は前施設よりも低く、無菌マウスで見られるレベルとほぼ同等であった。さらに予想外なことに、現施設で実施した乾癬モデルの表現型は野生型と欠損マウスの間で差が消失し、病態の程度は前施設で単独飼育された欠損マウスや共飼育した両マウスに類似していた。すなわち、現施設のマウスでは sPLA₂-IIA の発現を誘導する特定の腸内細菌が欠如したことで、腸 sPLA₂-IIA の皮膚への影響が軽減された可能性が考えられた。

現施設の欠損マウスの腸内細菌叢は、細菌の存在量・多様性・組成のいずれも野生型マウスとほぼ同じだった。ただし、一部の細菌種 (ルミノコッカス科、ラクノスピラ科) は両施設で同様の変動傾向を示しており、sPLA₂-IIA に対するこれらの細菌の感受性は飼育条件の違いによらず維持されるものと考えられた。注目すべき点として、より厳格な飼育条件である現施設のマウスでは、野生型と欠損マウスのどちらからもヘリコバクターは検出されず、前施設で変動があったルミノコッカスは現施設では差が見られなくなった。飼育施設の違いに基づくこれらの変化は、両マウスの腸内微生物叢を類似する方向に推移させており、おそらくヘリコバクターやルミノコッカスに差がないことが原因で皮膚表現型への影響が縮小したものと考えられた。この想定外の表現型の変化により、研究開始当初に計画した実験を全て行うことが難しい状況となってしまったが、それにより sPLA₂-IIA の作用メカニズムの論理展開をさらに強くする根拠を得ることができた。

加えて、本研究課題の共同研究においては、ヒト sPLA₂-IIA 遺伝子を全身性に過剰発現した C57BL/系マウスで腸内細菌叢と細菌由来脂質が変化し、リンパ腫・顆粒球症・関節炎などの全身性炎症症状を呈することを発見した (Doré E. *et. al.*, *JCI Insight.* 7, e152638 (2022))。この表現型の増悪は抗生物質の投与やマウスを厳格な SPF 施設におくことで軽減し、糞便移入 (腸内細菌移植) によって改善することが示された。我々とは異なる遺伝的背景・疾患モデル・飼育条件 (動物施設、食料、水、国など) で得られたこの結果は、本研究課題の成果と合わせて、sPLA₂-IIA による腸内細菌叢の変容こそが sPLA₂-IIA 関連皮膚疾患の根本原因であるという 1 つの結論を導いた。本成果は、ヒトの糞便中の sPLA₂-IIA を指標とした疾患予測マーカーとしての可能性を高めたのみならず、sPLA₂-IIA の阻害剤や中和抗体が 皮膚癌の予防および治療に対する潜在的な創薬シーズと成り得ることを示した点で、学術的にも社会的にも価値のある成果であると考えられる (図 2)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Takahama M, Patil A, Johnson K, Cipurko D, Miki Y, Taketomi Y, Carbonetto P, Plaster M, Richey G, Pandey S, Cheronis K, Ueda T, Gruenbaum A, Dudek SM, Stephens M, Murakami M, Chevrier N.	4. 巻 2023.01.30.
2. 論文標題 Organism-Wide Analysis of Sepsis Reveals Mechanisms of Systemic Inflammation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 526342-526342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2023.01.30.526342	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 Taketomi Y, Miki Y, Murakami M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Old but New: Group IIA Phospholipase A2 as a Modulator of Gut Microbiota	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 352-352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo12040352	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 K, Miki Y, Carreras J, Nakayama S, Nakamoto Y, Ito M, Nagashima E, Yamamoto K, Higuchi H, Morita SY, Inoue A, Aoki J, Ando K, Nakamura N, Murakami M, Kotani A.	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.e8
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 Miki Y, Taketomi Y, Kidoguchi Y, Yamamoto K, Muramatsu K, Nishito Y, Park J, Hosomi K, Mizuguchi K, Kunisawa J, Soga T, Boilard E, B Gowda SG, Ikeda K, Arita M, Murakami M.	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 該当する

1. 著者名 Watanabe K, Taketomi Y, Miki Y, Kugiyama K, Murakami M.	4. 巻 295
2. 論文標題 Group V secreted phospholipase A2 plays a protective role against aortic dissection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 10092-10111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.013753	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 Sato H, Taketomi Y, Miki Y, Murase R, Yamamoto K, Murakami M.	4. 巻 31
2. 論文標題 Secreted Phospholipase PLA2G2D Contributes to Metabolic Health by Mobilizing 3 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 -

〔学会発表〕 計38件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 13件)

1. 発表者名 佐藤 弘泰, 武富 芳隆, 村瀬 礼美, 三木 寿美, 原 俊太郎, 細見 晃司, 朴 鐘旭, 水口 賢司, 國澤 純, 村上 誠
2. 発表標題 sPLA2-Xは腸内細菌叢の調節を介してメタボリックシンドロームを制御する
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 幸谷 愛, 工藤 海, 三木 寿美, 村上 誠
2. 発表標題 sPLA2による修飾による細胞外小胞の新機能とリンパ腫発生における意義
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 工藤 海, 三木 寿美, 村上 誠, 幸谷 愛
2. 発表標題 EBV陽性リンパ腫における細胞外小胞脂質の修飾を介した新規発がん機序の解明
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷口 晴菜, 重永 章, 福田 朱里, 犬伏 穂南, 天野 智仁, 箱井 春香, 三木 寿美, 村上 誠, 山本 圭
2. 発表標題 表皮分泌性ホスホリパーゼA2代謝経路は創傷治癒を改善する
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福田 朱里, 重永 章, 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 sPLA2-IIIFの二次産物であるアセタール型リゾプラスマローゲンは創傷治癒を改善する
3. 学会等名 第64回日本脂質生化学会
4. 発表年 2022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 皮膚バリア形成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94回日本生化学大会
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 慢性皮膚炎症疾患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94回日本生化学大会
4. 発表年 2021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回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤弘泰, 武富芳隆, 三木寿美, 村上誠
2. 発表標題 脂肪細胞のベージュ化に関わる2種類のThermogenic sPLA2sの同定
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
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/リゾプラス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 Yoshimi Miki, Yoshitaka Taketomi, Kei Yamamoto, Koji Hosomi, Jun Kunisawa, Siddabasave Gowda B. Gowda, Kazutaka Ikeda, Makoto Arita, Makoto Murakami
2. 発表標題 Group IIA phospholipase A2 regulates gut microbiome
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 Hiroyasu Sato, Yoshitaka Taketomi, Yoshimi Miki, Kei Yamamoto, Makoto Murakami
2. 発表標題 Group IID phospholipase A2 promotes browning of white adipose tissue and limits diet-induced obesity
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 Remi Murase, Yoshitaka Taketomi, Yoshimi Miki, Kei Yamamoto, Makoto Murakami
2. 発表標題 Distinct roles of phospholipase A2s in colitis and colonic cancer
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 Yoshitaka Taketomi, Takuro Miyazaki, Hiroyasu Sato, Yoshimi Miki, Makoto Murakami
2. 発表標題 Group III phospholipase A2 promotes atherosclerosis
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 Kai Kudou, Yoshimi Miki, Hiroshi Higuchi, Kei Yamamoto, Makoto Murakami, Ai Kotani
2. 発表標題 Exosome could be the source of lipid mediator in cancer platform
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>[ホームページ] 東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター 健康環境医工学部門 (村上研) https://lmmhs.m.u-tokyo.ac.jp/ [プレス発表] 腸と皮膚の新たなクロストーク：腸内細菌叢を変えて皮膚の健康に影響を及ぼす脂質分解酵素の発見 https://www.m.u-tokyo.ac.jp/news/press.html#20220126 https://www.amed.go.jp/news/release_20220126-02.html [プレス発表] リンパ腫における細胞外小胞を介した新規発がんメカニズムを発見：脂質を軸とした新たな治療法の開発に期待 https://www.tokai.ac.jp/news/detail/post_375.html [プレス発表] オリーブ油の成分が大動脈を守る～オレイン酸を動かし大動脈解離を抑える脂質代謝酵素の同定 https://www.m.u-tokyo.ac.jp/news/press.html#20200708 https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20200715.html http://www.qlifepro.com/news/20200709/olive-oil.html [プレス発表] 体に優しいオメガ3脂肪酸を動かし肥満を抑える新しい脂質代謝酵素の発見 (AMED) https://lmmhs.m.u-tokyo.ac.jp/ [プレス発表] 脳内の脂質変化がパーキンソン病の原因となるメカニズムを解明 https://www.amed.go.jp/news/release_20190927-01.html</p>

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			
米国	Harvard Medical School	Univ. of Chicago	Univ. of Cincinnati College of Medicine	他1機関
カナダ	Centre de Recherche du CHU de Quebec			