

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月30日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2012

課題番号：21390036

 研究課題名（和文） アラキドン酸代謝酵素遺伝子改変マウスを用いた環境化学物質の  
新奇毒性発現機構の解析

 研究課題名（英文） Studies on novel mechanisms of environmental chemicals-induced  
toxicity using arachidonate-metabolizing enzyme genetically modified mice

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

研究成果の概要（和文）：環境化学物質の新たな毒性発現機構を明らかにするために、その生体影響としてアラキドン酸代謝反応への影響に焦点を絞り、代謝酵素遺伝子変異マウスを用いた解析を行った。その結果、化学物質による雄性生殖毒性、神経毒性、水腎症発症、発がんなどへのアラキドン酸代謝系の関与を明らかにした。さらに遺伝子変異マウスの多くの表現型を明らかにし、様々なアラキドン酸代謝酵素が化学物質の毒性発現標的となりうる可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：In order to clarify novel mechanisms of environmental chemicals-induced toxicity, we focused on arachidonate metabolism as a target of toxic chemicals and investigated phenotypes of arachidonate-metabolizing enzyme genetically modified mice. As the results, we demonstrated that several arachidonate-metabolizing enzymes are involved in chemicals-induced male reproductive toxicity, neurotoxicity, onset of hydronephrosis and carcinogenesis, and indicated that other enzymes could be targets of chemicals-induced toxicity.

交付決定額

（金額単位：円）

|        | 直接経費       | 間接経費      | 合計         |
|--------|------------|-----------|------------|
| 2009年度 | 4,600,000  | 1,380,000 | 5,980,000  |
| 2010年度 | 3,600,000  | 1,080,000 | 4,680,000  |
| 2011年度 | 2,900,000  | 870,000   | 3,770,000  |
| 2012年度 | 2,900,000  | 870,000   | 3,770,000  |
| 総計     | 14,000,000 | 4,200,000 | 18,200,000 |

研究分野：環境毒性学、脂質生化学

科研費の分科・細目：環境系薬学

 キーワード：環境化学物質、プロスタグランジン、ホスホリパーゼ A<sub>2</sub>、アラキドン酸代謝、  
遺伝子改変マウス

## 1. 研究開始当初の背景

プロスタグランジン（PG）類産生をはじめとするアラキドン酸代謝系は、生理生殖系、循環器系、消化器系をはじめ多くの生体機能を調節することにより生体の恒常性維持において重要な役割を果たすばかりでなく、発がん、循環器疾患、炎症性疾患など様々な疾患の発症や進展に深く関わることが知られている。一方、私たちの身の回りに存在し、

生体に悪影響を及ぼすと考えられる環境化学物質の中にはその毒性が未だ明らかとなっていないもの、また毒性発現の機構が不明なものも少なくない。ポリ塩化ビフェニルやフタル酸エステル類をはじめ、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、脂溶性物質である。これら脂溶性の化学物質は、細胞の生体膜の流動

性に影響を与えることにより、様々な生体膜機能に特異的・非特異的な作用を示すため、アラキドン酸代謝系をはじめとする脂質代謝系に大きな影響を及ぼすと考えられる。実際、申請者らはごく最近、プラスチック可塑性剤に用いられるフタル酸エステル di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) の代謝物 mono(2-ethylhexyl)phthalate (MEHP) が、精子に存在するアラキドン酸代謝酵素の1つ、X型分泌型ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>-X) の活性を阻害すること、さらにこの活性阻害により精子の受精能を抑制することを見出した。そこで、本研究では、環境化学物質の生体影響としてアラキドン酸代謝反応への影響に焦点を絞り、環境化学物質がアラキドン酸代謝酵素に影響を及ぼす可能性を検証する。これまでに、環境化学物質の標的としては、ダイオキシン受容体やステロイドホルモン受容体等の、脂溶性リガンドが結合する核内ホルモン受容体が注目されてきた。本研究では、環境化学物質の生体内標的としてアラキドン酸代謝酵素に注目するという、これまでの研究とは異なる視点で、環境化学物質の新たな毒性発現機構の解明を行う。

## 2. 研究の目的

アラキドン酸代謝系に関わる酵素としては、その初発酵素であるホスホリパーゼ A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>)、アラキドン酸を PGH<sub>2</sub> へ変換するシクロオキシゲナーゼ (COX) および、PGE 合成酵素 (PGES) やプロスタサイクリン合成酵素 (PGIS) 等の各 PG の最終合成酵素があり、さらに、各々の酵素には多数のアイソザイムが存在する。本研究では、これらの各アイソザイムの遺伝子改変 (過剰発現または遺伝子欠損 (KO)) マウスの表現型の解析をさらに進めるとともに、環境化学物質の影響が示唆されたアイソザイムについては、実際に化学物質により引き起こされる毒性が、野生型マウスと遺伝子改変マウスでどのように異なるかについて解析し、アラキドン酸代謝酵素アイソザイムが環境化学物質の標的となりうる可能性をより明らかなものとする。

## 3. 研究の方法

### (1) 精子のアクロソーム反応

雄マウスの精巣上体尾部より精子を採取し、37°C で1時間培養することにより、精子にまず受精能を獲得させた。さらに、この精子を Ca<sup>2+</sup>イオノフォア A23187 (10 mM) で処理し、アクロソーム反応を惹起した。

### (2) 受動性皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応の誘導

マウスの両耳に抗 DNP (ジニトロフェニル)-IgE を 30 ng 皮内投与し、24 時間受動感作させた後、エバンスブルー色素を含む DNP-

アルブミン溶液を尾静脈から投与することで PCA 反応を惹起した。アレルギー応答の評価は、抗原投与 30 分後の耳介の熱さを測定するとともに、耳介に漏出した色素を定量することにより行った。

### (3) 接触性皮膚炎モデル

マウス腹部に、剃毛後、0.5%DNFB (ジニトロフルオロベンゼン) 溶液 50 μL を塗布し、5 日間おいて感作を成立させた。5 日後、マウス耳介に 0.3%DNFB 溶液 40 μL 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した。

### (4) 高脂肪食負荷

脂肪分 4%の通常食に対し、高脂肪食負荷を行う際には、脂肪分 32%の食餌をマウスに与えた。

### (5) メチル水銀による神経細胞死の誘導

生後 1 日目の新生仔マウスより常法に従い小脳顆粒細胞を調製した後、この細胞を 30 あるいは 100 nM メチル水銀存在下、48 時間培養することにより細胞死を誘導した。iPLA<sub>2</sub>-γ の阻害剤 BEL (bromo-enol lactone) の効果を検討する際には、メチル水銀曝露の 1 時間前に添加した。

### (6) ダイオキシン投与による水腎症の発症

出産後 1 日目の母マウスに、2, 3, 7, 8-四塩化ジベンゾ-*p*-ジオキシン (TCDD) を 15 μg/kg 単回経口投与し、産仔に TCDD を経母乳曝露した。生後 7 および 21 日目に仔マウスより腎臓を摘出し、組織学的評価を行った。

### (7) アゾキシメタン投与による大腸化学発がんの誘導

マウス腹腔内にアゾキシメタン 10 mg/kg を週 1 回、6 週連続投与することにより、大腸化学発がんを誘導し、アゾキシメタンの最終投与から 20 週後にポリープの形成を評価した。

## 4. 研究成果

### (1) sPLA<sub>2</sub> 群に関する解析

#### ① モノフタル酸エステルによる雄性生殖毒性への sPLA<sub>2</sub>-X の関与

sPLA<sub>2</sub>-X KO マウス由来の精子では、自発性アクロソーム反応に加え、Ca<sup>2+</sup>依存的なアクロソーム反応が減弱していることがわかった。この減弱は反応系に PLA<sub>2</sub> 産物であるリゾホスファチジルコリンを添加することにより回復した。また、すでに私たちが sPLA<sub>2</sub>-X の阻害を介し精子の受精能を低下させることを明らかにしていたモノフタル酸エステル MEHP は、この Ca<sup>2+</sup>依存的なアクロソーム反応を抑制することを見出した。

また、免疫組織染色の結果、sPLA<sub>2</sub>-X は卵母細胞、子宮の管腔側上皮細胞にも発現していることが見出された。本酵素は雄性生殖系のみならず雌性生殖系にも深く変わる可能性が示唆された。

#### ② アレルギー反応への sPLA<sub>2</sub> 群の関与

化学物質の中には、生体内でアレルギー反応を惹起するものも少なくない。sPLA<sub>2</sub>-III の KO マウスでは、I 型アレルギーである受動性皮膚アナフィラキシー反応が改善されることを見出した。さらに、sPLA<sub>2</sub>-III はマスト細胞に発現しており、局所環境の PGD<sub>2</sub> 合成酵素 (L-PGDS) とマスト細胞上の PGD<sub>2</sub> 受容体 (DP1) を介してマスト細胞の成熟を制御していることを明らかにした。

一方、sPLA<sub>2</sub>-IID の KO マウスに、IV 型アレルギーである接触性皮膚炎を惹起すると、本来ならば炎症の後期に起こるはずの回復が遅れ、炎症反応が持続することを見出した。さらに、sPLA<sub>2</sub>-IID は樹状細胞に高発現しており、リンパ節においてドコサヘキサエン酸遊離を亢進することで、抗炎症作用を発揮することを明らかにした。

#### ③ 全身性脂質代謝制御への sPLA<sub>2</sub> 群の関与

高脂肪食負荷を行うと、sPLA<sub>2</sub> 各アイソザイムの KO マウスのうち、sPLA<sub>2</sub>-V、X の KO マウスでは、肥満の進行が著しく、脂肪細胞は肥大化し、脂肪肝が増悪化し、インスリン抵抗性が悪化した。一方、sPLA<sub>2</sub>-III、IIE の KO マウスでは、高脂肪食負荷に伴うこれらのメタボリックシンドローム様病態が、逆に改善された。sPLA<sub>2</sub> 群は全身性の代謝制御に多様に関与することが示唆された。

#### (2) iPLA<sub>2</sub>-γ に関する解析

##### ① メチル水銀による神経毒性に対する軽減因子としての iPLA<sub>2</sub>-γ の解析

マウス小脳顆粒細胞を調製し、iPLA<sub>2</sub>-γ の阻害剤である BEL で前処理するとメチル水銀に対する感受性が高まることがわかった。小脳顆粒細胞の膜脂質の脂肪酸組成を検討したところ、酸化されやすい不飽和脂肪酸が多く含まれており、iPLA<sub>2</sub>-γ はメチル水銀により惹起された酸化ストレスにより過酸化された脂質を除去することにより、毒性軽減因子として機能している可能性が示唆された。

##### ② iPLA<sub>2</sub>-γ KO マウスの新たな表現型

さらに、iPLA<sub>2</sub>-γ KO マウスの新たな表現型として、ADP 刺激に伴う血小板活性化の低下、止血反応の減弱および血栓形成の抑制、脂肪細胞分化能の低下等を見出した。

#### (3) mPGES-1 (膜結合型 PGES-1) および PGIS に関する解析

##### ① ダイオキシンによる水腎症発症への mPGES-1 の関与

出産後 1 日目の母マウスに TCDD を経口投

与し、産仔に経母乳曝露したところ、野生型マウスの新生仔では重篤な水腎症が発症したが、mPGES-1 KO マウスの新生仔では発症しなかった。mPGES-1 を介し産生される PGE<sub>2</sub> が TCDD の毒性発現に深く関与することが明らかになった。

##### ② 化学発がんにおける mPGES-1 と PGIS の関与

アゾキシメタンを、mPGES-1、PGIS 各々単独の KO マウスならびに両酵素の二重欠損 (DKO) マウスに投与したところ、mPGES-1 KO マウスでは大腸化学発がんが抑制されるのに対し、PGIS KO マウスでは発がんが逆に促進されること、DKO マウスではその中間の表現型を示すことを見出した。化学物質により惹起される化学発がんにおいて、mPGES-1 と PGIS が逆の作用を示すことが明らかとなった。

#### 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 12 件)

- ① 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 JM, Hara S, Gelb MH, Murakami M: Lymphoid tissue phospholipase A<sub>2</sub> group IID resolves contact hypersensitivity by driving antiinflammatory lipid mediators. *J. Exp. Med.* 印刷中 (2013) 査読有
- ② Taketomi Y, Ueno N, Kojima T, Sato H, Murase R, Yamamoto K, Tanaka S, Sakanaka M, Nakamura M, Nishito Y, Kawana M, Kambe N, Ikeda K, Taguchi R, Nakamizo S, Kabashima K, Gelb MH, 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 novel group III phospholipase A<sub>2</sub>-prostaglandin D<sub>2</sub>-DP1 receptor paracrine axis. *Nat. Immunol.* 14(6): 554-563 (2013) 査読有  
DOI: 10.1038/ni.2586
- ③ Akitake Y, Nakatani Y, Kamei D, Hosokawa M, Akatsu H, Uematsu S, Akira S, Kudo I, Hara S, Takahashi M: Microsomal prostaglandin E synthase-1 is induced in Alzheimer's disease and its deletion mitigates Alzheimer's disease-like pathology in a mouse model. *J. Neurosci. Res.* 91(7): 909-919 (2013)

査読有

DOI: 10.1002/jnr.23217

- ④ Kuroki Y, Sasaki Y, Kamei D, Akitake Y, Takahashi M, Uematsu S, Akira S, Nakatani Y, Kudo I, Hara S: Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 protects neuronal cells from cytotoxic effects of  $\beta$ -amyloid peptide fragment 31-35. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 424(3): 409-413 (2012) 査読有  
DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.06.121
- ⑤ Yoshioka W, Aida-Yasuoka K, Fujisawa N, Kawaguchi T, Ohsako S, Hara S, Uematsu S, Akira S, Tohyama C: Critical role of microsomal prostaglandin E synthase-1 in the hydronephrosis caused by lactational exposure to dioxin in mice. *Toxicol. Sci.* 127(2): 547-554 (2012) 査読有  
DOI: 10.1093/toxsci/kfs115
- ⑥ 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* 31(24): 2943-2952 (2012) 査読有  
DOI: 10.1038/onc.2011.472
- ⑦ 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(13): 11632-11648 (2011) 査読有  
DOI: 10.1074/jbc.M110.206755
- ⑧ 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.* 51(10): 3003-3015 (2010) 査読有  
DOI: 10.1194/jlr.M008060
- ⑨ 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(5): 1400-1414

(2010) 査読有

DOI: 10.1172/JCI40493

- ⑩ Escoffier J, Jemel I, Tanemoto A, Taketomi Y, Payre C, Coatrieux C, Sato H, Yamamoto K, Masuda S, Pernet-Gallay K, Pierre V, Hara S, Murakami M, De Waard M, Lambeau G, Arnoult C: Group X phospholipase A<sub>2</sub> is released during sperm acrosome reaction and controls fertility outcome in mice. *J. Clin. Invest.* 120(5): 1415-1428 (2010) 査読有  
DOI: 10.1172/JCI40494
- ⑪ Hara S, Kamei D, Sasaki Y, Tanemoto A, Nakatani Y, Murakami M: Prostaglandin E synthases: understanding their pathophysiological roles through mouse genetic models. *Biochimie* 92(6): 651-659 (2010) 査読有  
DOI: 10.1016/j.biochi.2010.02.007
- ⑫ Kamei D, Murakami M, Sasaki Y, Nakatani Y, Majima M, Ishikawa Y, Ishii T, Uematsu S, Akira S, Hara S, Kudo I: Microsomal prostaglandin E synthase-1 in both cancer cells and host contributes to tumour growth, invasion and metastasis. *Biochem. J.* 425(2): 361-371 (2010) 査読有  
DOI: 10.1042/BJ20090045

[学会発表] (計44件)

- ① 原俊太郎、佐々木由香: Microsomal prostaglandin E synthase-1 as a novel target of non-steroidal anti-inflammatory drugs、Spring International Convention of The Pharmaceutical Society、2013年4月19日、大韓民国・順天
- ② 依田恵美子、原俊太郎 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> は血栓形成に関与する、日本薬学会第133年会、2013年3月29日、横浜
- ③ 赤津萌、原俊太郎 ほか: プロスタグランジン最終合成酵素 mPGES-1/PGIS DK0 マウスの性状解析、第85回日本生化学会大会、2012年12月16日、福岡
- ④ 佐々木由香、原俊太郎 ほか: プロスタグランジン最終合成酵素の発がんへの関与、第85回日本生化学会大会、2012年12月16日、福岡
- ⑤ 佐藤弘泰、原俊太郎 ほか: メタボリックシンドロームにおける X 型分泌性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の役割、第85回日本生化学会大会、2012年12月15日、福岡
- ⑥ 武富芳隆、原俊太郎 ほか: マスト細胞を制御するホスホリパーゼ A<sub>2</sub> 分子群の網羅的解析、第85回日本生化学会大会、2012

- 年 12 月 15 日、福岡
- ⑦ 池上悠貴、桑田浩、原俊太郎 ほか：細胞内ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> によるケモカイン産生機構の解析、フォーラム 2012：衛生薬学・環境トキシコロジー、2012 年 10 月 25 日、名古屋
  - ⑧ 高村優也、原俊太郎 ほか：プロスタグランジン最終合成酵素 mPGES-1 および PGIS のがんにおける役割、フォーラム 2012：衛生薬学・環境トキシコロジー、2012 年 10 月 25 日、名古屋
  - ⑨ 赤津萌、原俊太郎 ほか：プロスタグランジン最終合成酵素 mPGES-1/PGIS 両欠損マウスの性状解析、フォーラム 2012：衛生薬学・環境トキシコロジー、2012 年 10 月 25 日、名古屋
  - ⑩ 原俊太郎、佐々木由香：Effects of genetic manipulation of prostaglandin terminal synthases on chemical carcinogenesis in a mouse model、6th International Congress of Asian Society of Toxicology、2012 年 7 月 20 日、仙台
  - ⑪ 依田恵美子、原俊太郎 ほか：脂肪組織における VIB 型 Ca<sup>2+</sup> 非依存性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>γ) の機能解析、第 54 回日本脂質生化学会、2012 年 6 月 8 日、福岡
  - ⑫ 武富芳隆、原俊太郎 ほか：マスト細胞を制御する新しい脂質マシナリー、第 54 回日本脂質生化学会、2012 年 6 月 8 日、福岡
  - ⑬ 原俊太郎：プロスタグランジン最終合成酵素群の生体内におけるクロストーク、日本薬学会第 132 年会、2012 年 3 月 29 日、札幌
  - ⑭ 佐々木由香、原俊太郎 ほか：プロスタグランジン最終合成酵素 mPGES-1 および PGIS の発がんへの関与、日本薬学会第 132 年会、2012 年 3 月 29 日、札幌
  - ⑮ 赤津萌、原俊太郎 ほか：プロスタグランジン最終合成酵素 mPGES-1/PGIS 両欠損マウスの性状解析、日本薬学会第 132 年会、2012 年 3 月 29 日、札幌
  - ⑯ 依田恵美子、原俊太郎 ほか：脂肪細胞分化における VIB 型ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の機能解析、日本薬学会第 132 年会、2012 年 3 月 29 日、札幌
  - ⑰ 相田圭子、原俊太郎 ほか：ダイオキシン曝露が引き起こす水腎症発症への mPGES-1 ならびに尿量増加の関与、第 34 回日本分子生物学学会年会、2011 年 12 月 15 日、横浜
  - ⑱ 佐々木由香、原俊太郎 ほか：プロスタグランジン最終合成酵素の大腸化学発がんへの関与、フォーラム 2011：衛生薬学・環境トキシコロジー、2011 年 10 月 28 日、金沢
  - ⑲ 中谷良人、原俊太郎 ほか：細胞質型プロスタグランジン E 合成酵素 cPGES/p23 の解析、フォーラム 2011：衛生薬学・環境トキシコロジー、2011 年 10 月 28 日、金沢
  - ⑳ 原俊太郎：プロスタグランジン産生酵素群の衛生薬学的研究、フォーラム 2011：衛生薬学・環境トキシコロジー、2011 年 10 月 28 日、金沢
  - 21 佐々木由香、原俊太郎 ほか：プロスタグランジン最終合成酵素 mPGES-1/PGIS 両欠損マウスの性状解析、第 84 回日本生化学会大会、2011 年 9 月 23 日、京都
  - 22 依田恵美子、原俊太郎：Membrane-associated Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>γ) deficiency impaired in vivo thrombus formation and decreased ADP-induced platelet aggregation、12th International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases、2011 年 9 月 19 日、アメリカ合衆国・Seattle
  - 23 原俊太郎 ほか：Characterization of microsomal prostaglandin E synthase-1 and prostacyclin synthase double knockout mice、12th International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases、2011 年 9 月 19 日、アメリカ合衆国・Seattle
  - 24 原俊太郎、依田恵美子：Involvement of calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub> γ in adipose differentiation、52th International Conference on the Bioscience of Lipids (ICBL2011)、2011 年 8 月 31 日、ポーランド・Warsaw
  - 25 依田恵美子、桑田浩、原俊太郎 ほか：酸化ストレス防御因子としてのカルシウム非依存性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の機能解析、第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会、2011 年 7 月 12 日
  - 26 佐々木由香、原俊太郎 ほか：プロスタグランジン最終合成酵素 mPGES-1 および PGIS 二重欠損マウスの性状解析、第 53 回日本脂質生化学会、2011 年 5 月 13 日、東京
  - 27 佐藤弘泰、原俊太郎 ほか：脂肪過栄養により誘導される sPLA<sub>2</sub>-V は全身的な脂質代謝異常を制御する、第 53 回日本脂質生化学会、2011 年 5 月 12 日、東京
  - 28 三木寿美、原俊太郎 ほか：樹状細胞の sPLA<sub>2</sub>-IID は炎症応答の寛解を制御する、第 53 回日本脂質生化学会、2011 年 5 月 12 日、東京
  - 29 原俊太郎 ほか：Suppression of sperm fertility by monophthalate via inhibiting spermatozoal phospholipase

- A<sub>2</sub> activity, SOT (Society of Toxicology) 50th Anniversary Annual Meeting, 2011年3月8日、アメリカ合衆国・Washington DC
- 30 上山修平、原俊太郎 ほか：膜結合型プロスタグランジン E 合成酵素-1/プロスタサイクリン合成酵素ダブルノックアウトマウスの性状解析、BMB (Biochemistry and Molecular Biology) 2010 (第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会)、2010年12月10日、神戸
- 31 依田恵美子、原俊太郎 ほか：Increased bleeding tendency and decreased susceptibility to thromboembolism in mice lacking membrane-associated Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>γ)、BMB (Biochemistry and Molecular Biology) 2010 (第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会)、2010年12月10日、神戸
- 32 上山修平、原俊太郎 ほか：膜結合型プロスタグランジン E 合成酵素-1/プロスタサイクリン合成酵素ダブルノックアウトマウスにおける腎臓の形態変化、フォーラム2010：衛生薬学・環境トキシコロジー、2010年9月9日、東京
- 33 依田恵美子、原俊太郎 ほか：血小板における VIB 型 Ca<sup>2+</sup>非依存性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub>γ (iPLA<sub>2</sub>γ) の機能解析、第52回日本脂質生化学会、2010年6月14日、伊香保(群馬)
- 34 佐藤弘泰、原俊太郎 ほか：III型分泌性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の欠損はメタボリックシンドロームを改善する、第52回日本脂質生化学会、2010年6月14日、伊香保(群馬)
- 35 佐々木由香、原俊太郎 ほか：Involvement of microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) in colonic diseases、2010 Keystone symposium -Bioactive Lipids: Biochemistry and Diseases、2010年6月9日、京都
- 36 原俊太郎 ほか：Involvement of microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) in Alzheimer's disease、2010 Keystone symposium -Bioactive Lipids: Biochemistry and Diseases、2010年6月7日、京都
- 37 頼幸良、依田恵美子、原俊太郎 ほか：血小板活性化における膜結合型 Ca<sup>2+</sup>非依存性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>) の関与の解析、日本薬学会第130年会、2010年3月30日、岡山
- 38 依田恵美子、原俊太郎 ほか：脂肪組織における膜結合型カルシウム非依存性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>γ) の解析、日本薬学会第130年会、2010年3月28日、岡山
- 39 原俊太郎 ほか：膜結合型プロスタグランジン E 合成酵素 mPGES-1 は新たな創薬の標的となりうるか、日本薬学会第130年会、2010年3月28日、岡山
- 40 原俊太郎：酸化ストレス防御因子としてのホスホリパーゼ A<sub>2</sub>、フォーラム2009：衛生薬学・環境トキシコロジー、2009年11月6日、宜野湾(沖縄)
- 41 原俊太郎 ほか：Involvement of microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) in Alzheimer's disease、11th International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases、2009年10月28日、メキシコ・Cancun
- 42 依田恵美子、原俊太郎 ほか：Skeletal muscle weakness and atrophy in membrane-associated calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>γ)-deficient mice、50th International Conference on the Bioscience of Lipids (ICBL2009)、2009年9月4日、ドイツ・Regensburg
- 43 原俊太郎、黒木由紀子：Pathological roles of microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) in Alzheimer's disease、50th International Conference on the Bioscience of Lipids (ICBL2009)、2009年9月3日、ドイツ・Regensburg
- 44 佐々木由香、原俊太郎 ほか：Microsomal prostaglandin E synthase (mPGES-1) deficiency suppresses chemical carcinogen-induced colon carcinogenesis、50th International Conference on the Bioscience of Lipids (ICBL2009)、2009年9月3日、ドイツ・Regensburg
6. 研究組織
- (1) 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
- (2) 研究分担者  
中谷 良人 (NAKATANI YOSHIHITO)  
昭和大学・薬学部・准教授  
研究者番号：80266163
- 桑田 浩 (KUWATA HIROSHI)  
昭和大学・薬学部・講師  
研究者番号：80286864
- 依田 恵美子 (YODA EMIKO)  
昭和大学・薬学部・助教  
研究者番号：60527183