

機関番号：82609

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21790093

研究課題名（和文）新規アレルギー応答調節因子Ⅲ型分泌性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> のマスト細胞における役割研究課題名（英文）sPLA<sub>2</sub>-III, a mast cell-derived anaphylactic sPLA<sub>2</sub>, regulates mast cell-dependent anaphylactic responses

研究代表者

武富 芳隆 (TAKETOMI YOSHITAKA)

財団法人東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・主任研究員

研究者番号：40365804

研究成果の概要（和文）：

アナフィラキシー誘発物質であるハチ毒に大量に含まれるホスホリパーゼ A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) の哺乳動物ホモログⅢ型分泌性 PLA<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>-Ⅲ) がマスト細胞介在性アナフィラキシーを制御することを見出した。すなわち、本酵素はマスト細胞に発現しており、マスト細胞の活性化だけでなく、分化成熟そのものを制御する。脂質メディエーター関連分子群（合成酵素・受容体）のノックアウトマウスとの比較から、sPLA<sub>2</sub>-Ⅲの下流でマスト細胞の調節に関わるユニークな細胞間脂質ネットワークを解明しつつある。

研究成果の概要（英文）：

A major allergen in honeybee venom, a potent inducer of anaphylaxis, is a secreted PLA<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>) that is classified into group III, and mammalian genome encodes its endogenous homolog, sPLA<sub>2</sub>-III. Here, we demonstrate that sPLA<sub>2</sub>-III is expressed in mast cells and acts as a regulator of maturation and activation of mast cells and thereby of mast cell-associated anaphylactic responses. Administration of recombinant sPLA<sub>2</sub>-III into mouse ears induced mast cell activation. Mast cell-associated active and passive anaphylactic responses were markedly attenuated in *Pla2g3*-knockout mice as compared with those in wild-type mice, and bone marrow-derived mast cells (BMMC) from *Pla2g3*-deficient mice displayed reduced histamine and lipid mediator releases. *Pla2g3*-null BMMC failed to reconstitute the anaphylactic response after transplantation into mast cell-deficient mice, indicating that the defects caused by *Pla2g3* deficiency is mast cell autonomous. Dermal mast cells in *Pla2g3*-null mice were numerically normal but morphologically immature, and showed impaired degranulation. Moreover, *Pla2g3*-null BMMC exhibited defective fibroblast-directed maturation *in vitro*. Interestingly, knockout mice for a prostanoid-biosynthetic enzyme or for a receptor also displayed similar mast cell abnormalities to *Pla2g3*-null mice, suggesting their functional linkage. Taken together, we conclude that sPLA<sub>2</sub>-III is the only sPLA<sub>2</sub> isoform involved in maturation and activation of mast cells. sPLA<sub>2</sub>-III released from immature mast cells may act on microenvironmental fibroblasts to produce particular lipid metabolites, which may in turn promote terminal maturation of mast cells.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・生物薬学

キーワード：アレルギー・マスト細胞・ホスホリパーゼA<sub>2</sub>

### 1. 研究開始当初の背景

マスト細胞はIgEと抗原、或いは微小環境因子の刺激により、脱顆粒、脂質メディエーター産生、サイトカイン・ケモカイン産生を引き起こし、アレルギー性炎症のコンダクターとして機能するのみならず、免疫抑制や組織リモデリングなどにも積極的に関わる。従来、マスト細胞における脂質の役割については、アラキドン酸代謝により生成される脂質メディエーター（プロスタグランジン（PG）やロイコトリエン（LT）等）の機能を中心に研究が行われてきた。リン脂質代謝酵素の一群であるホスホリパーゼA<sub>2</sub>（PLA<sub>2</sub>）には多数の分子種が存在し、このうち細胞質型 PLA<sub>2</sub>（cPLA<sub>2</sub>α）が膜リン脂質からのアラキドン酸の遊離に極めて重要な役割を担う。しかしながら、他の PLA<sub>2</sub>分子群のマスト細胞における機能は十分に理解されていなかった。申請者は PLA<sub>2</sub>分子群の網羅的ノックアウトマウスの解析を通じて、新たにアナフィラキシー応答並びにマスト細胞を制御する細胞外分泌性 PLA<sub>2</sub>（sPLA<sub>2</sub>）アイソザイム sPLA<sub>2</sub>-III、即ち anaphylactic sPLA<sub>2</sub> を同定した。sPLA<sub>2</sub>-IIIはアナフィラキシー誘発物質であるハチ毒 PLA<sub>2</sub> と比較的相同性が高く、哺乳動物のゲノムにコードされている唯一のホモログであることから、本酵素が内因性的アレルギー応答調節因子として機能している可能性が想定された。

### 2. 研究の目的

申請者らは PLA<sub>2</sub>分子群のノックアウトマウス又は過剰発現トランスジェニックマウスを多数作出導入し、マスト細胞介在性的アレルギー応答に関与する PLA<sub>2</sub>分子種の同定を試みた。その結果、sPLA<sub>2</sub>-IIIの欠損マウスでのみ野生型マウスと比較してアナフィラキシー応答が軽減し、反対に本酵素の過剰発現マウスで増悪することを見出した。更に、欠損マウスの組織マスト細胞では活性化が

低下しているのみならず、細胞形態そのものが未熟であることが判明した。そこで本研究では、sPLA<sub>2</sub>-IIIとマスト細胞の機能並びに分化成熟の関連について、

- (1) 分泌されるのか？
  - (2) エフェクター機能に直接関わるのか？
  - (3) 分化成熟を制御しているのか？
  - (4) アレルギー応答に普遍的に関わるのか？
  - (5) どのような脂質代謝を引き起こすのか？
- など多方面から解析を行い、本酵素のマスト細胞における役割並びに作用メカニズムを解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 培養マスト細胞の解析

① エフェクター機能：マウス骨髄細胞を IL-3 存在下で長期培養して得た未成熟な骨髄由来培養マスト細胞（BMMC）における IgE 依存性の脱顆粒、脂質メディエーター産生、サイトカイン産生を解析した。

② マスト細胞分化成熟：BMMC をマスト細胞増殖因子 SCF 存在下、マウス繊維芽細胞 Swiss 3T3 と数日間共生培養することで、皮膚に存在するマスト細胞に極めて類似した形質を示す亜型へと成熟させた。

#### (2) 生体内マスト細胞の解析

① アナフィラキシー応答：抗原特異的 IgE を皮下投与して24時間後、抗原を尾静脈から投与した。抗原投与30分後の浮腫をアナフィラキシー応答の指標とした。

② 皮下マスト細胞の解析：アナフィラキシー環境下における皮下マスト細胞をトルイジンブルーで特異的に染色した。マスト細胞の超微細形態は透過型電子顕微鏡により解析した。マスト細胞の分化成熟は分泌顆粒に含有されるヒスタミンを定量するとともに、ヒスタミン合成酵素 Hdc やマスト細胞特異的プロテアーゼ Mcpt4 などの成熟マーカー遺伝子の発現を定量した。

③マスト細胞再構成：BMMCをマスト細胞欠損マウス *Kit<sup>fl-sh/fl-sh</sup>* の皮下組織に移植し、5週間かけて生体内でマスト細胞を再構成させた（マスト細胞特異的欠損マウスの作出）。

#### 4. 研究成果

##### (1) sPLA<sub>2</sub>-IIIはマスト細胞から分泌される

マウス皮下組織の免疫組織化学染色において、sPLA<sub>2</sub>-IIIの陽性シグナルはトルイジンブルー陽性マスト細胞と完全に一致した。更に、IgEと抗原で刺激した皮下組織において、本酵素はマスト細胞の脱顆粒とともに分泌される様子が観察された。

##### (2) sPLA<sub>2</sub>-IIIはマスト細胞のエフェクター機能に直接関わる

① *In vivo* : sPLA<sub>2</sub>-IIIリコンビナントタンパク質を野生型マウスの皮下組織に投与したところ、用量依存的に浮腫を生じた。本反応はマスト細胞の活性化に依存しており、マスト細胞欠損マウスでは全く認められなかった。

② *In vitro* : sPLA<sub>2</sub>-III欠損マウス由来BMMCのIgE依存性ヒスタミン遊離及び脂質メディエーター (PGD<sub>2</sub>並びにLTC<sub>4</sub>) 産生は野生型BMMCと比べて顕著に低下していた。反対に、sPLA<sub>2</sub>-III過剰発現マウス由来BMMCのIgE依存性脂質メディエーター産生は野生型BMMCと比べて亢進していた。

##### (3) sPLA<sub>2</sub>-IIIはマスト細胞の分化成熟を制御する

①生体内マスト細胞の異常：sPLA<sub>2</sub>-III欠損マウスの皮下マスト細胞は、数は正常であるものの形態的に未成熟で、IgEと抗原の刺激に不応答であった。マスト細胞顆粒に含有されるヒスタミン量は野生型マウスと比較して著しく低く、マスト細胞成熟マーカー遺伝子群の発現も低下していた。

②培養マスト細胞の成熟不全：マスト細胞の分化成熟培養において、sPLA<sub>2</sub>-III欠損マウス由来BMMCは形態的に分泌顆粒の育成が悪く、また、野生型BMMCで見られるような成熟応答遺伝子の発現誘導が低下しており、未成熟のままであった。

③マスト細胞特異的sPLA<sub>2</sub>-III欠損マウスの表現型：アナフィラキシー不応答性のマスト細胞欠損マウスに野生型BMMCを再構成することでIgE依存性アナフィラキシー応答は回復した。一方で、sPLA<sub>2</sub>-III欠損BMMCをマスト細胞欠損マウスに再構成しても野生型BMMCで再構成したマウスのような応答性は認められなかった。sPLA<sub>2</sub>-III欠損BMMCを再構成し

たマウスの皮下組織では、正常な数のマスト細胞が生着していたが、マスト細胞成熟マーカー遺伝子群の発現が野生型BMMCの再構成マウスと比較して顕著に低下していた。

##### (4) sPLA<sub>2</sub>-IIIはアレルギー応答に普遍的に関わる

①マスト細胞のみに依存するアレルギー応答：卵白アルブミンの反復投与により内因性にIgEを産生させた後、抗原で誘発した局所能動アナフィラキシーは、野生型マウスと比較してsPLA<sub>2</sub>-III欠損マウスで軽減していた。

②多彩な免疫細胞が関与する複合型アレルギー：sPLA<sub>2</sub>-III欠損マウスでは野生型マウスと比べて、卵白アルブミン誘発アトピー性皮膚炎モデル (Th2応答主体のI型アレルギー) 並びにハプテン誘導接触性皮膚炎モデル (Th1応答主体のIV型アレルギー) によるアレルギー性炎症が悪化した。

##### (5) PGD<sub>2</sub>はマスト細胞の分化成熟を促進させる

アラキドン酸代謝系において、PLA<sub>2</sub>の下流に位置する脂質メディエーター産生酵素又は受容体欠損マウスのアレルギー応答を網羅的に解析した。その結果、PGD<sub>2</sub>産生酵素L-PGDS及びPGD<sub>2</sub>受容体DP1の欠損マウスにおいて、sPLA<sub>2</sub>-III欠損マウスと同様の表現型、即ちマスト細胞介在性アナフィラキシー応答の軽減が認められた。L-PGDS及びDP1欠損マウスの皮下マスト細胞は形態的に未成熟で、刺激に不応答であった。

考察：ハチ毒PLA<sub>2</sub>の唯一の哺乳動物ホモログsPLA<sub>2</sub>-IIIはマスト細胞の活性化だけでなく、分化成熟そのものを制御することが明らかとなった。sPLA<sub>2</sub>-IIIによるマスト細胞成熟の制御メカニズムとして、sPLA<sub>2</sub>-IIIは未成熟なマスト細胞から分泌され、マスト細胞を取り巻く微小環境中のリン脂質に作用し、局所環境で産生されたPGD<sub>2</sub>がマスト細胞の分化成熟を促進させるものと予想された。これまでマスト細胞において、PLA<sub>2</sub>はアラキドン酸を遊離して炎症を誘発すると認識されてきたが、本結果は細胞外分泌性sPLA<sub>2</sub>が担う新たな脂質ネットワークがマスト細胞介在性アレルギー性炎症を制御する新たな知見となった。今後、マスト細胞を分化成熟レベルで制御するsPLA<sub>2</sub>-III依存性脂質代謝ネットワークの全貌解明を目指す。

上述(4)-②はsPLA<sub>2</sub>-IIIがマスト細胞の機能を亢進するのに反し、他の何らかの免疫細胞の機能に抑制的に作用し、総合的に複合型皮膚アレルギー反応を改善の方向に導くことを示唆している。今後、sPLA<sub>2</sub>-IIIの欠損により免疫応答が変化するステップを絞り込み、sPLA<sub>2</sub>-IIIによるアレルギー免疫調節機構の解明を目指す。

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13件)

- (1) Yamamoto K, Isogai Y, Sato H, Taketomi Y, Murakami M. (2011) Secreted phospholipase A<sub>2</sub>, Lipoprotein hydrolysis, and atherosclerosis: integration with lipidomics. *Anal Bioanal Chem* 400:1829-1842 【査読有】
- (2) Yamamoto K, Taketomi Y, 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. (2011) Hair follicular expression and function of group X secreted phospholipase A<sub>2</sub> in mouse skin. *J Biol Chem* 286:11616-11631 【査読有】
- (3) 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. (2011) Physiological roles of group X secreted phospholipase A<sub>2</sub> in reproduction, gastrointestinal phospholipid digestion, and neuronal function. *J Biol Chem* 286:11632-11648 【査読有】
- (4) Taketomi Y, Murakami M. (2011) Lipid networks in mast cell biology. *Yakugaku Zasshi* 131:73-84. Review. 【査読有】
- (5) Murakami M, Taketomi Y, Miki Y, Sato H, Hirabayashi T, Yamamoto K. (2011) Recent progress in phospholipase A<sub>2</sub> research: from cells to animals to humans. *Prog Lipid Res* 50:152-92 【査読有】
- (6) Yoda E, Hachisu K, Taketomi Y, Yoshida K, Nakamura M, Ikeda K, Taguchi R, Nakatani Y, Kuwata H, Murakami M, Kudo I, Hara S. (2010) Mitochondrial dysfunction and reduced prostaglandin synthesis in skeletal muscle of group VIB Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>γ) deficient mice. *J Lipid Res* 51:3003-3015 【査読有】
- (7) 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. (2010) *J Clin Invest* 120:1415-1428 【査読有】
- (8) 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. (2010) Group III secreted phospholipase A<sub>2</sub> regulates epididymal sperm

maturation and fertility in mice. *J Clin Invest* 120:1400-1414 【査読有】

- (9) Murakami M, Taketomi Y, Girard G, Yamamoto K, Lambeau G. (2010) Emerging roles of secreted phospholipase A<sub>2</sub> enzymes: lessons from transgenic and knockout mice. *Biochimie* 92:561-582 【査読有】
- (10) Sato H, Taketomi Y, Isogai Y, Masuda S, Kobayashi T, Yamamoto K, Murakami M. (2009) Group III secreted phospholipase A<sub>2</sub> transgenic mice spontaneously develop inflammation. *Biochem J* 421:17-27 【査読有】
- (11) 村上誠, 佐藤弘泰, 平林哲也, 山本圭, 武富芳隆: ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の生理的・病理的役割. *実験医学* 28, 2010, 114-125 【査読無】
- (12) 武富芳隆, 村上誠: 分泌性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> 遺伝子改変マウス. *The Lipid* 121, 2010, 4-12 【査読無】
- (13) 武富芳隆, 佐藤弘泰, 村上誠: アレルギー性疾患における脂質メディエーターの役割. *実験医学* 27, 2009, 2074-2079 【査読無】

〔図書〕(計2件)

- (1) 佐藤弘泰, 武富芳隆, 山本圭, 村上誠: 中山書店、高脂血症. *生命科学研究の戦略: 疾患モデルマウスと表現型解析*, 2011, 印刷中
- (2) Taketomi Y, Murakami M.: Phospholipase A<sub>2</sub> as a potential drug target for airway disorders. **Obstructive Airway Diseases: Role of Lipid Mediators**. Talor&Francis, in press, 2011

〔学会発表〕(計37件)

- (1) Hara S, Taketomi Y, Sato H, Murakami M. Suppression of sperm fertility by monophthalate via inhibiting spermatozoal phospholipase A<sub>2</sub> activity. SOT Annual Meeting, 2011.3.6-10, Washington DC, USA
- (2) 武富芳隆, 佐藤弘泰, 田中智之, 中村雅典, 上野紀子, 西藤泰昌, 山本圭, 杉本幸彦, 原俊太郎, 村上誠: sPLA<sub>2</sub>-III, a mast cell-derived anaphylactic sPLA<sub>2</sub>, regulates mast cell-dependent anaphylactic response. BMB2010, 2010.12.10, 神戸
- (3) 佐藤弘泰, 武富芳隆, 山本圭, 石川由紀雄, 石井寿晴, 原俊太郎, 村上誠: sPLA<sub>2</sub>-V, an adipocyte-inducible metabolic sPLA<sub>2</sub>, controls systemic lipid metabolism. BMB2010, 2010.12.10, 神戸
- (4) 山本圭, 下華奈子, 三木寿美, 武富芳隆, 池田和貴, 中西広樹, 田口良, 村上誠: sPLA<sub>2</sub>-IIF, an epidermal sPLA<sub>2</sub>, regulates epidermal homeostasis and pathology.

- BMB2010, 2010.12.10, 神戸
- (5) 三木寿美, 山本圭, 下華奈子, 武富芳隆, 中西広樹, 田口良, 村上誠: sPLA<sub>2</sub>-IID, a dendritic cell-derived resolving sPLA<sub>2</sub>, plays a role in resolution of inflammation. BMB2010, 2010.12.9, 神戸
- (6) Sato H, Taketomi Y, Yamamoto K, Arnoult C, Lambeau G, Murakami M. New insights into the functions of secreted phospholipase A<sub>2</sub>: sPLA<sub>2</sub> in reproduction. 7<sup>th</sup> GERLI Lipidmics Congress. 2010.10.5, Anglet-Biarritz, France
- (7) Lambeau G, Jemel J, Escoffier J, Ait-Oufella H, Hiromi Li H, Guillaume C, Gora S, Surrel F, Coatrieux C, Payré C, Tanemoto A, Taketomi Y, Sato H, Yamamoto K, Arnoult C, Mallat Z, Gelb MH, Deregnaucourt C, Ninio E, Karabina S, Murakami M. Recent insights into the multiple molecular and functional properties of group X sPLA<sub>2</sub>. 7th GERLI Lipidmics Congress. 2010.10.3-10.6, Anglet-Biarritz, France
- (8) Murakami M, Taketomi Y, Yamamoto K. Secreted phospholipase A<sub>2</sub>, lipid mediators, and immunity. 14<sup>th</sup> International Congress of Inflammation. 2010.8.27, Kobe, Japan
- (9) Yamamoto K, Takemomi Y, Miki Y, Shimo K, Nakanishi H, Ikeda K, Taguchi R, Gelb MH, Murakami M. An epidermal secreted phospholipase A<sub>2</sub>: roles of group IIF phospholipase A<sub>2</sub> in skin pathophysiology. FASEB Summer Research Conferences on Phospholipid Metabolism. 2010.6.27-7.2, Steamboat Springs, USA
- (10) Miki Y, Yamamoto K, Shimo K, Taketomi Y, Nakanishi H, Taguchi R, Gelb MH, Hara S, Murakami M. A dendritic cell secreted phospholipase A<sub>2</sub>: roles of group IID phospholipase A<sub>2</sub> in resolution of inflammation. FASEB Summer Research Conferences on Phospholipid Metabolism. 2010.6.27-7.2, Steamboat Springs, USA
- (11) 上野紀子, 武富芳隆, 池田和貴, 山本圭, 村上誠, 田口良: リピドミクスの生化学への適用: マスト細胞の分化成熟と活性化におけるリン脂質組成の包括的解析: 第 58 回脂質分析総合討論会, 2010.6.18, 筑波
- (12) 佐藤弘泰, 磯貝有紀, 武富芳隆, 山本圭, 石川由紀雄, 石井壽晴, 小林哲幸, 中西広樹, 池田和貴, 田口良, 原俊太郎, 村上誠: 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 回脂質生化学会, 2010.6.15, 伊香保
- (13) 山本圭, 武富芳隆, 三木寿美, 下華奈子, 池田和貴, 中西広樹, 田口良, Gelb MH, 村上誠: 皮膚特異的分泌性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の病態生理機能. 第 52 回脂質生化学会, 2010.6.15, 伊香保
- (14) Taketomi Y, Murakami, M. Group III secreted phospholipase A<sub>2</sub> regulates mast cell maturation and functions. Keystone Symposia. 2010.6.7-11, Kyoto, Japan
- (15) Sato H, Taketomi Y, Yamamoto K, Murakami M. Group III secreted phospholipase A<sub>2</sub> regulates epididymal sperm maturation and fertility in mice. Keystone Symposia. 2010.6.7-11, Kyoto, Japan
- (16) Yamamoto K, Takemomi Y, Miki Y, Shimo K, Nakanishi H, Ikeda K, Taguchi R, Gelb MH, Murakami M. Roles of group IIF epidermal phospholipase A<sub>2</sub> in skin homeostasis and pathology. Keystone Symposia. 2010.6.7-11, Kyoto, Japan
- (17) Miki Y, Yamamoto K, Shimo K, Taketomi Y, Nakanishi H, Taguchi R, Gelb MH, Murakami M. Group IID secreted phospholipase A<sub>2</sub> is expressed in dendritic cells and plays a role in resolution of inflammation. Keystone Symposia. 2010.6.7-11, Kyoto, Japan
- (18) Lambeau G, Jemel J, Escoffier J, Ait-Oufella H, Hiromi Li H, Guillaume C, Gora S, Surrel F, Coatrieux C, Payré C, Taketomi Y, Sato H, Yamamoto K, Arnoult C, Mallat Z, Gelb MH, Deregnaucourt C, Ninio E, Karabina S, Murakami M. Recent insights into the multiple molecular and functional properties of group X sPLA<sub>2</sub>. Keystone Symposia. 2010.6.7-11, Kyoto, Japan
- (19) 武富芳隆, 村上誠: 【招待講演】マスト細胞研究の新展開 マスト細胞における脂質ネットワーク. 日本薬学会第 130 年会, 2010.3.28, 岡山
- (20) 三木寿美, 山本圭, 武富芳隆, Gelb MH, 原俊太郎, 村上誠: 樹状細胞に発現している IID 型分泌性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の解析. 第 82 回日本生化学会, 2009.10.24, 神戸
- (21) 武富芳隆, 佐藤弘泰, 田中智之, 上野紀子, 山本圭, 原俊太郎, 村上誠: III型分泌性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> はマスト細胞の分化成熟に関与する. 第 82 回日本生化学会, 2009.10.22, 神戸
- (22) 佐藤弘泰, 武富芳隆, 磯貝有紀, 山本圭, 三木寿美, 小林哲幸, 池田和貴, 中西広樹, 田口良, 原俊太郎, 村上誠: III型分泌性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> は精子成熟を制御する. 第 82 回日本生化学会, 2009.10.22, 神戸

- (23) 山本圭, 武富芳隆, 三木寿美, 中西広樹, 池田和貴, 西藤泰昌, Gelb MH, 田口良, 村上誠: II F型ホスホリパーゼ A<sub>2</sub>の皮膚生理機能. 第82回日本生化学会, 2009.10.22, 神戸
- (24) 依田恵美子, 鉢須桂子, 武富芳隆, 原俊太郎: 脂肪組織における膜結合型 Ca<sup>2+</sup>非依存性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>γ) の機能解析. 第82回日本生化学会, 2009.10.22, 神戸
- (25) 武富芳隆, 佐藤弘泰, 田中智之, 上野紀子, 山本圭, 田口良, 工藤一郎, 原俊太郎, 村上誠: III型分泌性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> はマスト細胞依存性の即時型アレルギーに関わる. 第51回日本脂質生化学会, 2009.7.31, 愛知
- (26) 上野紀子, 山本圭, 武富芳隆, 池田和貴, 田口良, 村上誠: マスト細胞におけるリン脂質代謝の網羅解析. 第51回日本脂質生化学会, 2009.7.31, 愛知
- (27) 佐藤弘泰, 武富芳隆, 磯貝有紀, 山本圭, 三木寿美, 石川由紀雄, 石井壽晴, 小林哲幸, 中西広樹, 池田和貴, 田口良, 工藤一郎, 原俊太郎, 村上誠: III型分泌性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> は精子成熟を制御する. 第51回日本脂質生化学会, 2009.7.31, 愛知
- (28) 山本圭, 武富芳隆, 三木寿美, 池田和貴, 中西広樹, 田口良, 工藤一郎, 村上誠: 皮膚特異的分泌性ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の機能解析. 第51回日本脂質生化学会, 2009.7.31, 愛知
- (29) 依田恵美子, 鉢須桂子, 武富芳隆, 村上誠, 原俊太郎: 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) の生体内機能解析. 第51回日本脂質生化学会, 2009.7.31, 愛知
- (30) Taketomi Y, Sato H, Tanaka S, Otsuka H, Yamamoto K, Nakamura M, Sugimoto Y, Kudo I, Hara S, Murakami M. Group III phospholipase A<sub>2</sub>, an endogenous bee venom phospholipase A<sub>2</sub> homolog, is a regulator of mast cell maturation and functions. WCI2009. 2009.7.7, Tokyo, Japan
- (31) Taketomi Y, Sato H, Ueno N, Yamamoto K, Murakami M. Group III phospholipase A<sub>2</sub>, an endogenous bee venom phospholipase A<sub>2</sub> homolog, is a crucial regulator of mast cell maturation and functions. PLM2009. 2009.5.17, Tokyo, Japan
- (32) Sato H, Taketomi Y, Isogai Y, Yamamoto K, Murakami M. Impaired sperm maturation and fertility in group III phospholipase A<sub>2</sub>-deficient mice. PLM2009. 2009.5.17, Tokyo, Japan
- (33) Isogai Y, Sato H, Taketomi Y, Yamamoto K, Kobayashi T, Murakami M. Group III phospholipase A<sub>2</sub> in stromal fraction of adipose tissue controls systemic lipid homeostasis. PLM2009. 2009.5.17, Tokyo, Japan
- (34) Yamamoto K, Taketomi Y, Miki Y, Nakanishi H, Ikeda K, Nishito Y, Suzuki H, Taguchi R, Murakami M. Group IIF phospholipase A<sub>2</sub>: An epidermal secreted phospholipase A<sub>2</sub>. PLM2009. 2009.5.17, Tokyo, Japan
- (35) Miki Y, Yamamoto K, Taketomi Y, Murakami M. Group IID phospholipase A<sub>2</sub>: A dendritic cell secreted phospholipase A<sub>2</sub>. PLM2009. 2009.5.17, Tokyo, Japan
- (36) Yoda E, Hachisu K, Taketomi Y, Murakami M, Kudo I, Hara S. Analysis of group VIB Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>γ)-deficient mice. PLM2009. 2009.5.17, Tokyo, Japan
- (37) 荒田悟, 荒田晶子, 武富芳隆, 細野知彦, 鬼丸洋, 塩田清二: 新生期マウスの呼吸馴化における系統の差異. 第56回日本実験動物学会総会, 2009.5.14-16, 埼玉
- [その他] (計1件)  
 ・【論文(7)(8)】プレス発表: *ScienceDaily*. “New requirements for male fertility” (April 27, 2010)  
<http://www.sciencedaily.com/releases/2010/04/100426181710.htm>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

武富 芳隆 (TAKETOMI YOSHITAKA)

財団法人東京都医学研究機構・東京都臨床  
 医学総合研究所・主任研究員

研究者番号: 4 0 3 6 5 8 0 4

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者の欄

なし