

機関番号：82609

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21791106

研究課題名（和文）

皮膚の病態生理における分泌性ホスホリパーゼA2群の機能と作用機序の解明

研究課題名（英文）

Elucidation of possible functional mechanisms of secretory phospholipase A2 in skin pathophysiology

研究代表者

山本 圭（YAMAMOTO KEI）

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：30304504

研究成果の概要（和文）：

皮膚の病態生理を考える上で脂質が非常に重要な要素であることは、多様な脂質メディエーターが外的刺激により皮膚で産生すること、表皮角質のバリア機能の形成に脂質が必須であることから明白である。脂質代謝の破綻は皮膚病態と密接に関連していることが予想されるが、皮膚の恒常性維持および病態における脂質ネットワークの役割は十分に理解されていない。本研究ではリン脂質を加水分解する細胞外分泌性ホスホリパーゼA₂ (sPLA₂) のうち、IIF型 sPLA₂ が表皮角質層の形成に関与すること、X型 sPLA₂ が体毛の恒常性維持に関与することを見出した。

研究成果の概要（英文）：

Although lipid metabolism is thought to be important for proper keratinocyte differentiation and skin barrier function, the molecular mechanisms that underlie these processes in the epidermis remain incompletely understood. We now show that group IIF PLA₂, a member of the sPLA₂ family, is dominantly expressed in the suprabasal layer of mouse epidermis and that gene-engineering of *Pla2g2f* in mice leads to dysregulated skin homeostasis. On the other hand, the spatiotemporal expression of sPLA₂-X in hair follicles, the presence of skin-specific machinery leading to sPLA₂-X activation, a functional link of sPLA₂-X with hair follicle homeostasis, and compartmentalization of the prostanoid pathway in hair follicles and epidermis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：脂質生化学

科研費の分科・細目：医歯薬学・内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：脂質生化学、皮膚科学、ホスホリパーゼA₂

1. 研究開始当初の背景

| 生体膜を構成するグリセロリン脂質を加

水分解するホスホリパーゼ A₂ (PLA₂) は、リン脂質と遊離脂肪酸を産生する。産生された遊離脂肪酸はリン脂質とともに様々な脂質メディエーターに代謝され、様々な生体機能に関与している。PLA₂ は 30 種類以上の分子種が認められ、構造上の特徴、触媒メカニズム、局在および進化的関係から複数のグループに大別される。PLA₂ の筆頭格は細胞膜リン脂質からアラキドン酸を遊離する細胞質型 PLA₂ (cPLA₂) であり、プロスタグランジン (PG) やロイコトリエン (LT) などの脂質メディエーターへの代謝につながっていくことから、cPLA₂ (遺伝子欠損マウス (KO) による知見は、細胞膜情報伝達に関連したアラキドン酸遊離のかなりの部分を説明するものであった。しかしながら cPLA₂ (以外の細胞外分泌性 PLA₂ (sPLA₂) 群や細胞内 Ca²⁺ 非依存性 PLA₂ (iPLA₂) 群は、それぞれが PLA₂ ファミリー全体の約 3 分の 1 を占める最大のサブグループであるのにも関わらず、一部を除いて機能が不明であった。ここ数年来、sPLA₂ 群や iPLA₂ 群のアイソザイムの遺伝子過剰発現マウス (Tg) や KO マウスの樹立、ならびに質量分析等による脂質分子種の網羅的解析技術の進歩により、PLA₂ 分子群の機能は「アラキドン酸代謝」の既成概念に留まらず、細胞内外に存在する様々なリン脂質の代謝を制御する多様な生命応答に関与することが明らかになってきた。

細胞外に分泌される sPLA₂ 群は、各分子種が異なる組織で発現し、様々な酵素学的特徴を示すことが知られており、分子種固有の生命現象に関与することが予想される。研究開始当初、申請者のグループでは、V 型 sPLA₂-Tg の肺障害、III 型 sPLA₂-Tg の動脈硬化への憎悪を見出ししていた。さらに、X 型 sPLA₂-Tg/KO マウスの痛覚異常、III 型 sPLA₂-Tg/KO の生活習慣病及び炎症・アレルギー応答の変化、KO の生殖障害を解析中であった。これらの sPLA₂ 各分子種の Tg および KO マウスの表現型は概ね相補的であり、分子種固有であることから、各 sPLA₂ 分子種が生体内の異なるリン脂質に作用して特有の生命応答に関与することが強く示唆されていた。

sPLA₂ 分子群の Tg を網羅的に作製したところ、X 型および IIF 型 sPLA₂ は第一毛周期に一過性の脱毛、著しい皮脂腺肥大および表皮角質化が認められた。皮脂は遊離脂肪酸・中性脂質・ワックスなどから構成されているが、皮膚における膜リン脂質代謝に着目した研究はこれまでに殆ど行われてきていない。皮膚の病態生理において、脂質は非常に重要であり、脂質代謝経路の破綻は様々な皮膚疾患と関与することが想定されるが、皮膚病態における脂質代謝ネットワークの役割については十分理解されていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、これまでに得られた知見を足がかりに、皮膚生理機能における sPLA₂ 群の作用機序を総合的に解析することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) マウスの皮膚局所における sPLA₂ 群の発現解析

sPLA₂ 群は皮膚組織において発現分布が違い、各々固有の基質特異性、酸化脂肪酸代謝産物を有していることが示唆されている。皮膚における sPLA₂ 群の発現をノザンブロットおよび定量的 PCR 法およびマウスの皮膚からレーザーマイクロダイセクション法により表皮および毛包を単離し定量的 PCR で同定する方法、を用いて sPLA₂ 分子群の発現解析を行った。さらに免疫組織染色およびおこない発現細胞の同定を行った。

(2) 遺伝子改変マウスを用いた解析

申請者のグループでは sPLA₂ 群の遺伝子欠損マウス (KO) および遺伝子過剰発現マウス (Tg) を保有している。これらのマウスを用いて組織学的な所見や病態生理学的な所見を野生型マウスと比較して検討した。

(3) 生体内における脂質分子に関する解析

遺伝子改変マウス皮膚から脂質を抽出し、四重極-リニアイオントラップ型質量分析計 4000QTRAP を用いて包括的プロファイリングを行った。

(4) 培養細胞を用いた解析

遺伝子改変マウス皮膚からケラチノサイトを単離し、*in vitro* で CaCl₂ により分化させて機能解析を行った。

(5) ヒトへの応用

遺伝子改変マウスの表現型を理論基盤として、ヒトの皮膚疾患組織における各 sPLA₂ 分子種の発現を定量的 RT-PCR、免疫組織染色、質量分析による網羅的脂質解析により調べた。

4. 研究成果

(1) 皮膚における内在性 sPLA₂ の発現解析

マウス各種臓器を用いたノザンブロット解析ならびにマウス全身の薄切切片を用いた *in situ* hybridization の結果、IIF 型 sPLA₂ mRNA は皮膚にほぼ限局的に強く発現していることが判明した。皮膚における各種 sPLA₂ の発現をマイクロダイセクションを用いた定量的 PCR 法で調べると、IIF 型 sPLA₂ mRNA は sPLA₂ 分子種の中でも圧倒的に多く表皮に発現していた。さらに、IIF 型 sPLA₂ の抗体を用いてマウス皮膚の免疫組織染色をおこなうと、この酵素は表皮の顆粒層から角質層に分布し、表皮角質化に伴って発現が強くなることが示された。

一方、体毛は成長期 (胎生期 - 生後 16 日)、

退行期（生後 16 日-19 日）、休止期（生後 19-28 日）のステージを経て、以後同様のサイクルを伴う。免疫組織化学染色および定量的 PCR の詳細な検討から、皮膚全体における内在性 X 型 sPLA₂ の発現は極めて低いものの、この酵素は毛包の外根鞘に局在していた。さらに、毛周期に同調して X 型 sPLA₂ の発現量が変動し、増殖期に増加し、退行期から休止期に減少することが明らかとなった。

マウスに接触性皮膚炎を施し、sPLA₂ との関連性を調べると、耳介の肥厚に伴って IIF 型 sPLA₂ の発現量が増加するが、X 型 sPLA₂ の増加は認められなかった。さらに、ヒト正常皮膚の腹部、乾癬および皮膚ガンにおける表皮の肥厚部において、IIF 型 sPLA₂ が発現していることが認められたが、X 型 sPLA₂ の発現は認められなかった。

(2) IIF 型 sPLA₂-Tg の表現型

接触性皮膚炎時に誘導されるレベルに匹敵する IIF 型 sPLA₂ を構成的に過剰発現させたマウス (IIF 型 sPLA₂-Tg) では、表皮の肥厚、脱毛、および角質の過形成、表皮関連遺伝子群 (*SI10a9*, *Filaggrin*, *Krt1*, *Krt14*) の増加が認められ、特に最上層 (角質層) に発現している遺伝子ほど増加の割合が高いことから、角質層の構成に大きな変化があることが示唆された。走査電子顕微鏡により皮膚表面の超微細構造を観察すると、対照マウスの皮膚表面は細かな敷石様に観察されたが、Tg マウスの皮膚表面は大きく魚鱗状に肥厚していた。実際に、表皮肥厚および角質過形成を伴うヒト乾癬および扁平上皮癌などの病態表皮部では IIF 型 sPLA₂ が強く発現していたことから、表皮における IIF 型 sPLA₂ の発現の増加は皮膚病態とリンクすることが示唆された。

(3) IIF 型 sPLA₂ 遺伝子欠損マウス (*pla2g2f* -/-) の解析

pla2g2f -/- の出生直後の皮膚組織切片を形態学的に観察すると、表皮の厚さは対照に比べ薄かった。*pla2g2f* -/- より単離した表皮角質細胞は、超音波処理による機械刺激に対し対照に比べ脆弱であり、走査電子顕微鏡を用いて *pla2g2f* -/- 皮膚表面の超微細構造を観察すると、表皮形成は不完全であることが認められた。さらに、表皮の水分蒸散量を測定すると、*pla2g2f* -/- では対照と比較して約 2 倍量の水分が蒸散し、表皮における水分保持能が低下していることが示された。次にマウス皮膚からケラチノサイトを単離し、*in vitro* で CaCl₂ により分化させると分化マーカーである keratin 1 の発現が増加するとともに内在性 IIF 型 sPLA₂ の発現誘導が認められた。しかし、*pla2g2f* -/- から単離した細胞では keratin 1 の増加が認められず、IIF 型 sPLA₂ はケラチノサイト分化への関与が示唆された。一方、マウスに接触性皮膚炎を引

き起こすと、表皮肥厚に伴って IIF 型 sPLA₂ の発現が増加したが、*pla2g2f* -/- に適用すると表皮肥厚が減弱した。

(4) 皮膚における IIF 型 sPLA₂ 依存的脂質代謝の解析

マウス皮膚のホモジネートを作成し、¹⁴C 標識ホスファチジルエタノールアミンと反応させて PLA₂ 活性を測定した。その結果、*pla2g2f* -/- の皮膚から調整したホモジネートを酵素源とすると対照に比べ PLA₂ 活性が低下したが、IIF 型 sPLA₂-Tg の皮膚ホモジネートの PLA₂ 活性は対照に比べ増加した。*pla2g2f* -/- および IIF 型 sPLA₂-Tg マウス皮膚から脂質を調整し質量分析計を用いて包括的プロファイリングを行った。その結果、IIF 型 sPLA₂ はホスファチジルコリン (PC) を標的基質とせず、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) のみを基質とすることが明らかになった。さらに IIF 型 sPLA₂ の作用により 9-HODE と 10,17-ジヒドロ DHA (プロテクチン D1) が産生することが示され、現在これらの酸化脂肪酸と皮膚病態生理機能との関連について解析を進めている。

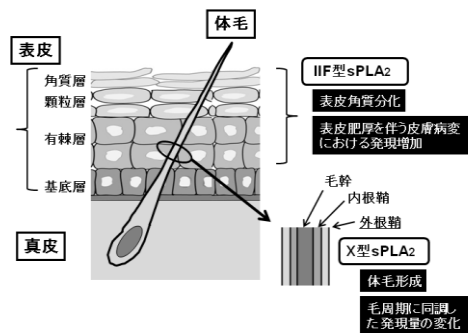
(5) X 型 sPLA₂-Tg の表現型

X 型 sPLA₂-Tg では、IIF 型 sPLA₂-Tg と同様に体毛の歪曲を伴う一過性の脱毛、表皮の肥厚および皮脂腺の膨張といった皮膚異常が認められた。脱毛の著しい生後 25 日の皮膚を用いたマイクロアレイと定量的 PCR の結果から、このマウスの皮膚では表皮細胞の最終分化が亢進していることが示された。一方、質量分析計を用いて脂質成分を分析すると、sPLA₂-X は PC を標的基質とせず、高度不飽和脂肪酸を含む PE のみを基質とすることが明らかになった。

(6) X 型 sPLA₂ 遺伝子欠損マウス (*Pla2g10* -/-) の解析

X 型 sPLA₂-Tg で皮膚異常が認められた生後 25 日の *Pla2g10* -/- の皮膚を用いてマイクロアレイ解析をおこなうと、X 型 sPLA₂-Tg の遺伝子変化に対応するような真逆の変化は認められなかったが、*Pla2g10* -/- の皮膚では体毛に局在するケラチン遺伝子群の選択的な低下が認められ、sPLA₂-X は体毛の機能に何らかの関連があるのではないかと推察された。体毛の伸びが盛んな成長期中期 (生後 8 日) の *Pla2g10* -/- の皮膚の組織では、体毛の数に変化は認められないものの、毛包関連遺伝子の発現低下、体毛の歪曲、外根鞘の形成不全、メラニン顆粒の増加が認められた。しかしながら *Pla2g10* -/- の毛包では予想に反して PGE₂ の産生が増加しており、sPLA₂-X は少なくとも PGE₂ 産生経路とは直接リンクしていないことが判明した。

図 1 sPLA₂ と皮膚
皮膚の最も外側を構成する表皮は基底層、有棘層、顆粒



層、角質層から成り立っている。IIF型 sPLA₂は角質層、顆粒層、有棘層に局在し、表皮角質分化に関与する。またこのアイソザイムは表皮肥厚を伴う皮膚病変において発現が増加する。X型 sPLA₂は体毛の外根鞘に局在しており、毛周期に応じて発現量が変化する。さらに、このアイソザイムは体毛の形成に関与する。

以上の結果から、角質層、顆粒層、有棘層に局在する IIF 型 sPLA₂は表皮角質分化に関与する。またこの酵素は表皮肥厚を伴う皮膚病変において発現が増加する。一方、体毛の外根鞘に局在し、毛周期に応じて発現量が変化する X 型 sPLA₂は体毛の形成に関与する(図 1)。脂質代謝酵素である sPLA₂が皮膚において分子固有的に局在しており、各々が特徴的な機能を持つことが明らかとなった。これらの研究成果を理論基盤として sPLA₂を標的とした創薬につながることを期待する。

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 11 件)

- 1) Hair follicular expression and function of group X secreted phospholipase A₂ in mouse skin. Yamamoto, K., Taketomi, T., 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., and Murakami, M. *J. Biol. Chem.* 286, 11616-11631 (2011) 査読有
- 2) Physiological roles of group X secreted phospholipase A₂ in reproduction, gastrointestinal phospholipid digestion, and neuronal function. 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. and Murakami, M. *J. Biol. Chem.* 286, 11632-11648 (2011) 査読有
- 3) Recent progress in phospholipase A₂ research: from cells to animals to humans. Murakami, M., Taketomi, Y., Miki, Y., Sato, H., Hirabayashi, T., and Yamamoto, K. *Prog. Lipid Res.* 50, 152-192 (2011) 査読有

- 4) Secreted phospholipase A₂, lipoprotein hydrolysis, and atherosclerosis: integration with lipidomics. Yamamoto, K., Isogai, Y., Sato, H., Taketomi, Y., and Murakami, M. *Anal. Bioanal. Chem.* in press (2011) 査読有
- 5) Integrated lipidomics in the secreted phospholipase A₂ biology. Murakami, M., Taketomi, Y., Sato, H., and Yamamoto, K. *Int. J. Mol. Sci.* 12, 1474-1495 (2011) 査読有
- 6) ホスホリパーゼ A₂. 山本圭, 村上誠. 生化学、印刷中、(2011) 査読有
- 7) 高脂血症. 佐藤弘泰、武富芳隆、山本圭, 村上誠. 生命科学研究の戦略：疾患モデルマウスと表現型解析、印刷中、(2011) 査読有
- 8) Group III secreted phospholipase A₂ regulates epididymal sperm maturation and fertility. 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., and Murakami, M. *J. Clin. Invest.* 120, 1400-1414 (2010) 査読有
- 9) Group X phospholipase A₂ is released during sperm acrosome reaction and controls fertility outcome in mice. 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., Waard, M.D., Lambeau, G., and Arnoult, C. *J. Clin. Invest.* 120, 1415-1428 (2010) 査読有
- 10) Emerging roles of secreted phospholipase A₂ enzymes: lessons from transgenic and knockout mice. Murakami, M., Taketomi, Y., Girard, G., Yamamoto, K., and Lambeau, G. *Biochimie* 92, 561-582 (2010) 査読有
- 11) ホスホリパーゼ A₂ の生理的・病理的役割. 村上誠、佐藤弘泰、平林哲也、山本圭, 武富芳隆. 実験医学、28 (20), 114-125 (2010) 査読有

[学会発表] (計 33 件)

- 1) 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：sPLA₂-IIF, an epidermal sPLA₂, regulates epidermal homeostasis and pathology. BMB2010. 2010.12.10. 神戸
- 2) 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：sPLA₂-V, an adipocyte-inducible metabolic sPLA₂, controls systemic lipid metabolism. BMB2010. 2010.12.10. 神戸
- 3) 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：sPLA₂-IID, a dendritic cell-derived resolving sPLA₂, plays a role in resolution of inflammation BMB2010. 2010.12.10. 神戸
- 4) 平林哲也、島村透、横山浩平、上野紀子、池田和貴、山本圭、片桐千俣、田口良、村上誠：Novel lipid-metabolizing enzyme induced in sebocytes. BMB2010. 2010.12.7. 神戸
 - 5) 武富芳隆、佐藤弘泰、田中智、中村正則、上野紀子、西藤泰昌、山本圭、杉本幸彦、原俊太郎、村上誠：sPLA₂-III, a mast cell-derived anaphylactic sPLA₂, regulates mast cell-dependent anaphylactic response. BMB2010. 2010.12.10. 神戸
 - 6) Yamamoto, K., Shimo, K., Miki, Y., Ikeda, K., Nakanishi, H., Taguchi, R., Gelb, M.H., and Murakami, M. New insights into the functions of secreted phospholipase A₂: roles of group IIF phospholipase A₂ in skin pathophysiology. 7th GERLI Lipidmics Congress. 2010.10.3-10.6. Anglet-Biarritz, France (2010)
 - 7) Sato, H., Taketomi, Y., Yamamoto, K., Arnoult, C., Lambeau, G., and Murakami, M. New insights into the functions of secreted phospholipase A₂: sPLA₂ in reproduction. 7th GERLI Lipidmics Congress. 2010.10.3-10.6. Anglet-Biarritz, France (2010)
 - 8) 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, M.H., Deregnacourt, C., Ninio, E., Karabina, S., and Murakami, M. Recent insights into the multiple molecular and functional properties of group X sPLA₂. 7th GERLI Lipidmics Congress. 2010.10.3- 10.6. Anglet-Biarritz, France (2010)
 - 9) Murakami, M. Taketomi, Y., and Yamamoto, K. Secreted Phospholipase A₂, Lipid Mediators, and Immunity. 14th International Congress of Immunology. 2010.8.22-8.27. Kobe, Japan
 - 10) Yamamoto, K. Takemomi, Y., Miki, Y., Shimo, K., Nakanishi, H., Ikeda, K., Taguchi, R., Gelb, M.H., and Murakami, M. An epidermal secreted phospholipase A₂: roles of group IIF phospholipase A₂ in skin pathophysiology. FASEB Summer Research Conferences on Phospholipid Metabolism. 2010.6.27-7.2. Steamboat Springs, CO, USA
 - 11) Miki, Y., Yamamoto, K., Shimo, K., Taketomi, Y., Nakanishi, H., Taguchi, R., Gelb, M.H., Hara, S., and Murakami, M. A dendritic cell secreted phospholipase A₂: roles of group IID phospholipase A₂ in resolution of inflammation. FASEB Summer Research Conferences on Phospholipid Metabolism. 2010.6.27-7.2. Steamboat Springs, CO, USA
 - 12) 上野紀子、武富芳隆、池田和貴、山本圭、村上誠、田口良：リポ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. つくば
 - 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、Michal H. Gelb、村上誠：皮膚特異的分泌性ホスホリパーゼ A₂ の病態生理機能. 第 52 回日本脂質生化学会、2010. 6. 15. 伊香保
 - 14) 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 A₂ 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. 6. 15. 伊香保
 - 15) Yamamoto, K. Takemomi, Y., Miki, Y., Shimo, K., Nakanishi, H., Ikeda, K., Taguchi, R., Gelb, M.H., and Murakami, M. Roles of group IIF epidermal phospholipase A₂ in skin homeostasis and pathology. Keystone Symposia. 2010.6.6-11 Kyoto, Japan.
 - 16) Sato, H., Taketomi, Y., Yamamoto, K., and Murakami, M. Group III secreted phospholipase A₂ regulates epididymal sperm maturation and fertility in mice. *Keystone Symposia*. 2010.6.6-11 Kyoto, Japan.
 - 17) Miki, Y., Yamamoto, K., Shimo, K., Taketomi, Y., Nakanishi, H., Taguchi, R., Gelb, M.H., and Murakami, M. Group IID secreted phospholipase A₂ is expressed in dendritic cells and plays a role in resolution of inflammation. Keystone Symposia. 2010.6.6-11 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, M.H., Deregnacourt, C., Ninio, E., Karabina, S., and Murakami, M. Recent insights into the multiple molecular and functional properties of group X sPLA₂. Keystone Symposia. 2010.6.6-11 Kyoto, Japan.
 - 19) 山本圭、武富芳隆、三木寿美、池田和貴、中西広樹、西藤泰昌、Gelb, M.H.、田口良、村上誠：IIF 型ホスホリパーゼ A₂ の皮膚生理機能、第 82 回日本生化学会、2009. 10. 22、神戸
 - 20) 佐藤弘泰、武富芳隆、山本圭、磯貝有紀、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 型ホスホ

- リパーゼ A₂ は精子成熟を制御する、第 82 回日本生化学会、2009. 10. 22、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 型ホスホリパーゼ A₂ はマスト細胞の分化成熟を制御する。第 82 回日本生化学会、2009. 10. 22、神戸
- 22) 平林哲也、横山浩平、上野紀子、山本圭、村上誠：皮膚における新規脂質代謝酵素の発現誘導とその機能。第 82 回日本生化学会、2009 年 10 月 22 日、神戸
- 23) 三木寿美、山本圭、武富芳隆、Gelb, M. H.、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 A₂ の機能、第 82 回日本生化学会、2009. 10. 24、神戸
- 24) 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 A₂ の機能解析。第 51 回日本脂質生化学会、2009. 7. 31、名古屋
- 25) 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的解析、第 51 回日本脂質生化学会、2009. 7. 31、名古屋
- 26) 佐藤弘泰、武富芳隆、磯貝有紀、三木寿美、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 型ホスホリパーゼ A₂ は精子成熟を制御する。第 51 回日本脂質生化学会、2009. 7. 31、名古屋
- 27) 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 型ホスホリパーゼ A₂ はマスト細胞依存性の即時性アレルギーに関わる、第 51 回日本脂質生化学会、2009. 7. 31、名古屋
- 28) Taketomi, Y., Sato, H., Tanaka, S., Otasuka, H., Yamamoto, K., Nakamura, M., Sugimoto, Y., Kudo, I., Hara, S., and Murakami, M. Group III phospholipase A₂, an endogenous bee venom phospholipase A₂ homolog, is a regulator of mast cell maturation and functions. The 9th World Congress on Inflammation, 2009.7.6-10, Tokyo, Japan
- 29) Yamamoto, K., Taketomi, Y., Miki, Y., Nahkanishi, H., Ikeda, K., Nishito, Y., Suzuki, H., Taguchi, R., and Murakami, M. Group IIF phospholipase A₂: An epidermal secreted phospholipase A₂. The 4th International Conference on phospholipase A₂ and Lipid mediators. 2009.5.25-28, Tokyo, Japan
- 30) Miki, Y., Yamamoto, K., Taketomi, Y., and Murakami, M. Group IID phospholipase A₂: A dendritic cell secreted phospholipase A₂. The 4th International Conference on phospholipase A₂ and Lipid mediators.. 2009.5.25-28, Tokyo, Japan
- 31) Isogai, Y., Sato, H., Taketomi, Y., Yamamoto, K., Kobayashi, T., and Murakami, M. Group III phospholipase A₂ in stromal fraction of adipose tissue controls systemic lipid homeostasis. The 4th International Conference on phospholipase A₂ and Lipid mediators. 2009.5.25-28, Tokyo, Japan
- 32) Sato, H., Taketomi, Y., Isogai, Y., Yamamoto, K., and Murakami, M. Impaired sperm maturation and fertility in group III phospholipase A₂-deficient mice. The 4th International Conference on phospholipase A₂ and Lipid mediators. 2009.5.25-28, Tokyo, Japan
- 33) Taketomi, Y., Sato, H., Ueno, N., Yamamoto, K., and Murakami, M. Group III phospholipase A₂, an endogenous bee venom phospholipase A₂ homolog, is a crucial regulator of mast cell maturation and functions. The 4th International Conference on phospholipase A₂ and Lipid mediators. 2009.5.25-28, Tokyo, Japan

〔その他〕

ホームページ

<http://igakuken.or.jp/>

アウトリーチ活動情報

- 1) 明治薬科大学大学院講義。「分泌性ホスホリパーゼ A₂ の生体内機能」、2010. 2. 4
- 2) 東京電機大学理工学部講義（一年次対象）「脂質はなぜ体に必要か?」、2010. 6. 21
- 3) 徳島大学工学部講義（大学 3 年生対象）「脂質はなぜ体に必要か?」、2010. 9. 3
- 4) 高知学芸高校の研究所訪問、「脂質はなぜ体に必要か?」、2010. 10. 13

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 圭 (YAMAMOTO KEI)

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：3 0 3 0 4 5 0 4

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし