

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390021

研究課題名(和文)新規ホスホリパーゼ分子群の機能的脱オーファン化

研究課題名(英文)Functional deorphaning of novel phospholipases

研究代表者

村上 誠 (MURAKAMI, Makoto)

公益財団法人東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・参事研究員

研究者番号：60276607

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、機能未知のホスホリパーゼA2(PLA2)分子種の欠損マウスを作出導入し、各PLA2が関わる生命応答を明らかにすること(機能的脱オーファン化)を目指した。その結果、(1)sPLA2-IIIEはリポタンパク質代謝を介して肥満の調節に関わること、(2)sPLA2-XIIIAは組織マスト細胞の活性化と獲得免疫応答に関わること、(3)PNPLA7/iPLA2 は肝臓のコリン代謝の制御を介して全身の代謝調節に関わること、(4)PNPLA1/iPLA2 はセラミド代謝を介して皮膚バリア機能に関わること明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Phospholipase A2s (PLA2s) are a group of enzymes that hydrolyze the sn-2 position of phospholipids to generate fatty acids and lysophospholipids. Mammalian genomes encode genes for more than 30 PLA2s or related enzymes, which are subdivided into several groups on the basis of their structures and enzymatic properties. In this study, we analyzed knockout mice for several PLA2s whose functions had been unknown to reveal their pathophysiological roles. We provide evidence that (1) sPLA2-IIIE regulates metabolism by hydrolyzing lipoprotein phospholipids, (2) sPLA2-XIIIA regulates mast cell activation and acquired immunity, (3) PNPLA7 controls hepatic choline homeostasis and thereby systemic metabolism, and (4) PNPLA1 regulates epidermal ceramide metabolism and associated skin barrier function.

研究分野：脂質生物学

キーワード：酵素 脂質 生体分子 遺伝子 組織・細胞 遺伝子改変マウス リポドミクス 病態

1. 研究開始当初の背景

膜リン脂質を加水分解して脂肪酸とリン脂質を生成する酵素ホスホリパーゼ A₂ (PLA₂) には 30 種類を超す分子種が存在し、大きく sPLA₂ (分泌性 PLA₂)、cPLA₂ (細胞質 PLA₂)、iPLA₂ (Ca²⁺非依存性 PLA₂) に分類される。PLA₂ 分子群は、多岐に渡る生理活性を有する脂質メディエーターの生合成の初発律速反応を制御するものと考えられてきたが、生体膜脂質の再構成やエネルギー代謝などの生命応答に必須の脂質代謝にも関わる (図 1)。しかしながら、一部を除く大部分の PLA₂ 分子種の生体内機能はほとんど不明であった。申請者はこれまでに、PLA₂ 分子群の生化学的性質や細胞生物学的機能に関する解析で当該研究領域をリードする業績を国内外に発信してきた。このような背景のもと、本研究ではこれまで機能が不明であった数種類の PLA₂ サブタイプに着目した。

2. 研究の目的

本研究では、これまでに機能に関する報告のない PLA₂ サブタイプの遺伝子改変マウスをツールに、各 PLA₂ の生理的・病理的機能を明らかにすること (機能的脱オーファン化) を目的とした。各 PLA₂ が生体内のどこに存在し、如何なる脂質に作用し、どのような生命応答に、どのようなメカニズムを介して関与するのかを分子レベルで解明することを目指した。本アプローチにより得られる新規情報を、これまでに蓄積してきた PLA₂ 分子群に関する知識と有機的に融合することにより、多様な生命応答における PLA₂ 分子群の位置づけ、脂質代謝マップ、病態とのリンクを明らかにし、将来的な創薬展開への足がかりを築くことを最終目標とした。

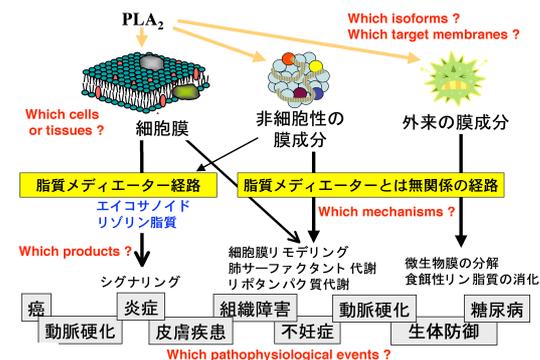


図 1 PLA₂分子群は様々な膜構造物に作用して多彩な生命現象に関わる。本研究では新規アイソザイムに関わる生命現象とその作用機序を解明する。

3. 研究の方法

本研究では、各種 PLA₂ 欠損マウスに様々な病態モデルを施し、その表現型を解析した。影響を受けている組織から脂質を抽出し、質量分析により脂質プロファイリングを行った。遺伝子発現は定量的 PCR (qPCR) またはマイクロアレイにより調べた。初代培養系を用いた細胞レベルでの解析やリコンビナント酵素を用いた基質特異性の検討を行った。各

表現型に対応する研究方法の詳細は以下の研究成果の中で言及する。

4. 研究成果

(1) sPLA₂-IIE の新機能

脂肪を過剰摂取したマウスの内臓脂肪細胞において sPLA₂-IIE (IIE 型 sPLA₂) が著しく発現誘導されることを発見した。Pla2g2e 欠損マウスを導入して高脂肪食を与えると、WT マウスと比べて脂肪組織への脂肪の蓄積が減少し、これに付随して体重増加の軽減、脂肪肝の改善が認められた (図 1)。一方で、脂肪組織の炎症状態やインスリン抵抗性は WT マウスと同程度であった。Pla2g2e 欠損マウスではリポタンパク粒子中の微量リン脂質である PE (ホスファチジルエタノールアミン)、PS (ホスファチジルセリン) が増加していた。したがって、sPLA₂-IIE はリポタンパクの微量リン脂質を分解することによって組織への脂質運搬を促進する役割を持つものと結論した。

肥満の脂肪細胞では別の sPLA₂ (sPLA₂-V) の発現も誘導されること、sPLA₂-V 欠損マウスでは上記の sPLA₂-IIE 欠損マウスとは反対に肥満が増悪することも併せて発見した。sPLA₂-V はリポタンパク質 (特に LDL) の PC (ホスファチジルコリン) から不飽和脂肪酸を遊離し、脂肪組織の飽和/不飽和脂肪酸のバランスを変えることで慢性炎症を抑えることが明らかとなった。これらの成果は、「二種類の sPLA₂ による代謝制御」という形で論文発表した (Cell Metab. 2014)。

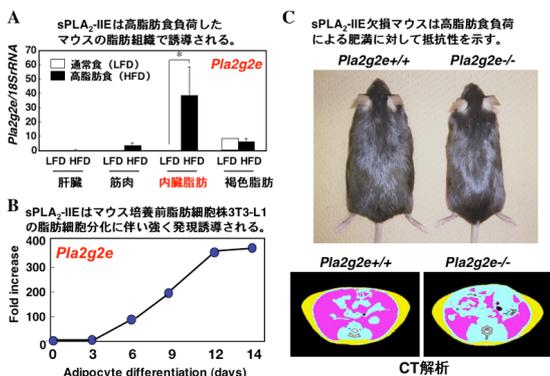


図 2 sPLA₂-IIE は肥満に関わる。

(2) sPLA₂-XIIIA の解析

sPLA₂-XIIIA は他の sPLA₂ とは構造的に大きく異なっており、atypical sPLA₂ に分類される。申請者は sPLA₂-XIIIA 欠損マウスを樹立し、その表現型解析を試みた。申請者は最近、別の sPLA₂ (sPLA₂-III) の欠損マウスにおいてマスト細胞の成熟が妨げられアナフィラキシー応答が劇的に改善することを報告していたが (Nat. Immunol. 2013)、sPLA₂-XIIIA 欠損マウスでもアナフィラキシーが低下することを発見した。しかしながら、sPLA₂-XIIIA 欠損マウスではマスト細胞の成熟は正常であり、sPLA₂-XIIIA は sPLA₂-III とは異なるメ

カニズムを介してマスト細胞の機能を調節している可能性が高い。また、sPLA₂-XIIIA 欠損マウスでは①接触性皮膚炎 (Th1 応答)、②能動感作アレルギー (Th2 応答)、③関節炎 (Th17 応答) が改善する予備的知見を得た。異なる獲得免疫応答の全てが低下することから、本酵素の作用点はマスト細胞に限らず、これら全てに共通の免疫応答のプロセスに関与することが予想される。現在、その詳細について解析中である。

(3) コリン代謝に関わる新規 iPLA₂ の発見

グリセロホスホコリン (GPC) はリン脂質 PC から二本の脂肪酸が脱アシル化した構造を持つ。GPC が代謝されて生じるコリンは、メチル基の供給源、神経伝達物質アセチルコリンの前駆体、細胞膜リン脂質の PC やスフィンゴミエリンの構成要素などとして利用され、生体内の総コリンプールの約 95% は PC の形で存在する。GPC やコリンは母乳や食事から外因性に供給される以外にも、主に肝臓や腎臓において細胞膜の PC から生合成されることが知られているが、この内因性供給経路の生理的重要性については不明であった。申請者は、iPLA₂/PNPLA ファミリーに属する機能未知分子 PNPLA7 がリゾホスファチジルコリン (LPC) を基質として GPC と脂肪酸に加水分解するリゾホスホリパーゼ活性を持つこと、また絶食により肝臓、脂肪組織、骨格筋などのエネルギー代謝組織で発現誘導されることを見出した。

PNPLA7 欠損マウスでは肝臓の GPC が激減し、脂肪肝様空泡形成が認められたほか、脂肪組織退縮、成長不良、高ケトン血症などの重篤な表現型を示し、生後 2~3 ヶ月で死亡した。肝臓においてコリン、ベタイン、メチオニンなどのメチル基供与体が不足するとリポタンパク質の構成成分である PC を十分合成できず、VLDL として分泌されるべき中性脂質が肝臓に滞留して脂肪肝になることが知られている。実際に、PNPLA7 欠損マウスの肝臓ではコリン、ベタイン、PC が顕著に減少しており、このため VLDL を分泌できず脂肪肝様形態を示し、更に脂肪が全身組織に分配されないことで脂肪退縮が生じるものと考えられた。また、欠損マウスの白色脂肪組織では細胞自律的に褐色化 (beige 化) が進行し、脂肪消費型の脂肪細胞に形質転換していることがわかった。これらの所見と合致して、欠損マウスでは栄養失調応答性ホルモン FGF21 の発現が増加していた。以上の結果から、PNPLA7 は膜リン脂質から内因性コリンを動員する酵素であり、この経路が生体の代謝恒常性維持に極めて重要であることが初めて明らかとなった (図 3)。

本研究は、内因性コリン動員経路の重要性の証明、リゾホスホリパーゼの生理的役割の発見、脂質メディエーターに依存しない PLA₂ の新しい機能の解明、新しい lipodystrophy モデルマウスの創成などの複数の観点から、基

礎学術的に大きな意義を持つものであり、現在投稿準備中である。

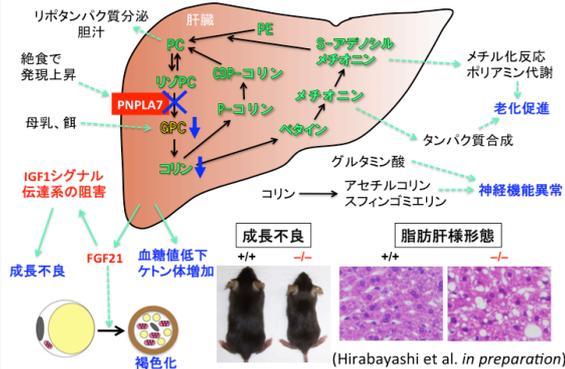


図 3 PNPLA7によるコリン代謝経路の制御

(4) 皮膚特異的な新規 iPLA₂ の発見

申請者は、PNPLA1/ iPLA₂κ が表皮に特異的に発現しており、表皮ケラチノサイトの分化に伴って発現が誘導されることを見出した。PNPLA1 欠損マウスは出生直後から重篤な皮膚バリアの異常を示し、体表からの過剰の水分の漏出により生後 1 日以内に死亡した。PNPLA1 欠損マウスでは表皮の分化が顆粒層の段階で停止しており、角質が正常に形成されず、皮膚バリアに必須である角質間脂質が喪失していた。角質間脂質の主成分であるセラミドの代謝を調べた結果、欠損マウスでは角質セラミド生合成経路の中間代謝物である ω ヒドロキシセラミドまでは正常に存在していたが、これにリノール酸が転移して生じるアシルセラミドとそれ以降の代謝産物が激減していた。本解析結果は、PNPLA1 が表皮においてアシルセラミド生合成反応に直接的または間接的に関わる必須因子であることを強く示唆している。

これまでに皮膚のセラミド代謝経路に関わる分子については多くの知見があるが、アシルセラミドの生合成ステップに関わる分子の実体は不明であった。本研究は、このセラミド代謝の最後に残されたブラックボックスを埋めるものであり、魚鱗癬の発症メカニズムに新しい概念を導入するものであり、現在投稿準備中である。

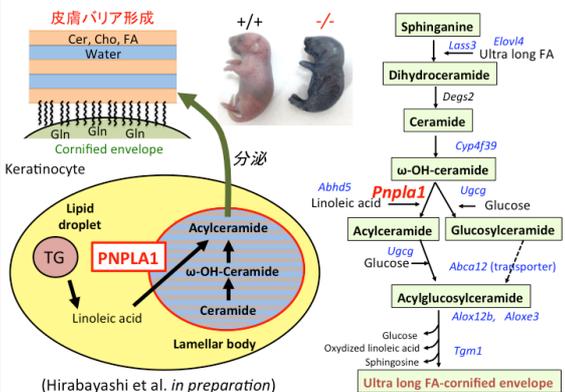


図 4 PNPLA1による皮膚バリアの制御

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 18 件)

- (1) *Murakami, M., Taketomi, Y. Secreted phospholipase A₂s and mast cells. *Allergology Int.* 64, 4-10 (2015) Review. doi: 10.1016/j.alit.2014.07.005 査読有
- (2) Berry, E., Hernandez-Anzaldo, S., Ghomashchi, F., Lehner, R., Murakami, M., Gelb, M.H., Kassiri, Z., Wang, X., and *Fernandez-Patron, C. Matrix metalloproteinase-2 negatively regulates cardiac secreted phospholipase A₂ to modulate inflammation and fever. *J. Am. Heart Assoc.* 4, pii: e001868 (2015) doi: 10.1161/JAHA.115.001868 査読有
- (3) Miyazaki, T., Taketomi, Y., Saito, Y., Hosono, T., Lei, X.F., Kim-Kaneyama, J.R., Arata, S., Takahashi, H., Murakami, M., and *Miyazaki, A. Calpastatin counteracts pathological angiogenesis by inhibiting suppressor of cytokine signaling 3 degradation in vascular endothelial cells. *Circ. Res.* 116, 1170-1181 (2015) doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305363 査読有
- (4) Sato, H., Taketomi, Y., Ushida, A., Isogai, Y., Kojima, T., Hirabayashi, T., Miki, Y., Yamamoto, K., Nishito, Y., Kobayashi, T., Ikeda, K., Taguchi, R., Hara, S., Ida, S., Miyamoto, Y., Watanabe, M., Baba, H., Miyata, K., Oike, Y., Gelb, M.H., *Murakami, M. The adipocyte-inducible secreted phospholipases PLA2G5 and PLA2G2E play distinct roles in obesity. *Cell Metab.* 20, 119-132 (2014) doi: 10.1016/j.cmet.2014.05.002 査読有
- (5) Yoda, E., Rai K, Ogawa M, Takakura Y, Kuwata H, Suzuki H, Nakatani Y, Murakami, M., *Hara, S. Group VIB Ca²⁺-independent phospholipase A₂ (iPLA₂γ) regulates platelet activation, hemostasis and thrombosis in mice. *PLoS One* 9, e109409 (2014) doi: 10.1371/journal.pone.0109409 査読有
- (6) Hwang, S.K., Lu, Y., Li, X., Kim, Y.D., Cho, Y.S., Jahng, Y., Son, J.K., Lee, Y.J., Kang, W., Taketomi, Y., Murakami, M., Moon, T.C., and *Chang, H.W. ERK1/2 antagonize AMPK-dependent regulation of FcεRI-mediated mast cell activation and anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 134, 714-721. e7 (2014) doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.001 査読有
- (7) Mishina, H., Watanabe, K., Tamaru, S., Watanabe, Y., Fujioka, D., Takahashi, S., Suzuki, K., Nakamura, T., Obata, J.E., Kawabata, K., Yokota, Y., Inoue, O., Murakami, M., Hanasaki, K., *Kugiyama, K. Lack of phospholipase A₂ receptor increases susceptibility to cardiac rupture after myocardial infarction. *Circ. Res.* 114, 493-504 (2014) doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302319 査読有
- (8) *Murakami, M., Taketomi, Y., Miki, Y., Sato, H., Yamamoto, K., Lambeau, G. Emerging roles of secreted phospholipase A₂ enzymes: the 3rd edition. *Biochimie.* 107PA, 105-113 (2014) Review. doi: 10.1016/j.biochi.2014.09.003 査読有
- (9) Morimoto, K., Shirata, N., Taketomi, Y., Tsuchiya, S., Segi-Nishida, E., Inazumi, T., Kabashima, K., Tanaka, S., Murakami, M., Narumiya, S., *Sugimoto, Y. Prostaglandin E₂-EP3 signaling induces inflammatory swelling by mast cell activation. *J. Immunol.* 192, 1130-1137 (2014) doi: 10.4049/jimmunol.1300290 査読有
- (10) Taketomi, Y., Ueno, N., Kojima, T., Sato, H., Murase, R., Yamamoto, K., Tanaka, S., Sakanaka, M., Nakamura, Nishito, Y., Kawana, M., Kambe, N., Ikeda, K., Taguchi, R., Nakamizo, S., Kabashima, K., Gelb, M.H., 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 group III phospholipase A₂-prostaglandin D₂-DP1 receptor paracrine axis. *Nat. Immunol.* 14, 554-563 (2013) doi: 10.1038/ni.2586 査読有
- (11) 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, J.M., Hara, S., Gelb, M.H., *Murakami, M. Lymphoid tissue phospholipase A₂ group IID resolves contact hypersensitivity by driving anti-inflammatory lipid mediators. *J. Exp. Med.* 210, 1217-1234 (2013) doi: 10.1084/jem.20121887 査読有
- (12) Hwang, S.L., Li, X., Lu, Y., Jin, Y., Jeong, Y.T., Kim, Y.D., Lee, I.K., Taketomi, Y., Sato, H., Cho, Y.S., *Murakami, M., and *Chang, H.W. AMPK negatively regulates FcεRI-mediated mast cell signaling and anaphylaxis in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 132, 729-736, (2013) doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.018 査読有
- (13) Morita, M., Kuba, K., Nakayama, M., Ichikawa, A., Katahira, J., Iwamoto, R., Watanebe, T., Sakabe, S., Daidoji, S., Nakamura, S., Kadowaki, A., Nakanishi, T., Nakanishi, H., Taguchi, R., Nakaya, T., Murakami, M., Yoneda, Y., Arai, H., Kawaoka, Y., Penninger, J.M., Arita, M., *Imai, Y. The lipid mediator protectin D1 inhibits influenza virus replication and

- improves severe influenza. *Cell*. 153, 112-125 (2013) doi: 10.1016/j.cell.2013.02.027 査読有
- (14) Tamaru, S., Mishina, H., Watanabe, Y., Watanabe, K., Fujioka, D., Takahashi S., Suzuki, K., Nakamura, T., Obata, J.E., Kawabata, K., Yokota, Y., Murakami, M., Hanasaki, K., *Kugiyama, K. Deficiency of phospholipase A₂ receptor exacerbates ovalbumin-induced lung inflammation. *J. Immunol.* 191,1021-1028 (2013) doi: 10.4049/jimmunol.1300738 査読有
- (15) Ait-Oufella, H., Herbin, O., Lahoute, C., Coatrieux, C., Loyer, X., Joffre, J., Laurans, L., Ramkhelawon, B., Blanc-Brude, O., Karabina, S., Girard, C.A., Payré, C., Yamamoto, K., Binder, C. J., Murakami, M., Tedgui, A., Lambeau, G., *Mallat, Z. Group X secreted phospholipase A₂ limits the development of atherosclerosis in LDL receptor-null mice: GX sPLA₂ reduces atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 33, 466-473 (2013) doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300309 査読有
- (16) Murakami, M., Lambeau, G. Emerging roles of secreted phospholipase A₂ enzymes: an update. *Biochimie* 95, 43-50 (2013) Review. doi: 10.1016/j.biochi.2012.09.007 査読有
- (17) Nakahigashi, K., Otsuka, A., Doi, H., Hirabayashi, T., Murakami, M., Urade, Y., Tanizaki, H., Egawa, G., Miyachi, Y., *Kabashima, K. PGD₂ induces eotaxin-3 via PPAR γ from sebocytes: a possible pathogenesis of eosinophilic pustular folliculitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 129, 536-543 (2012) doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.034 査読有
- (18) 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, 2943-2952 (2012) 査読有
- [学会発表] (計 150 件) (招聘講演を抜粋)
- (1) Murakami, M. New insights into PLA₂s from outside and inside. The 6th International Conference on Phospholipase A₂ and Lipid Mediators. 2015. 2. 11. 京王プラザホテル (東京都新宿区)
- (2) 村上誠. ホスホリパーゼ A₂ 分子ファミリーの新しいパラダイム. 第 161 会脂質談話会. 2015. 1. 14. 東京大学 (東京都文京区)
- (3) 村上誠, 平林哲也, 山本圭. 皮膚脂質代謝の新機軸. 第 7 回セラミド研究会. 2014. 10. 30. 東京ユビキタス協創広場 CANVAS (東京都中央区)
- (4) 村上誠. リン脂質からオメガ 3 脂肪酸を動員するホスホリパーゼ A₂. 第 16 回 DHA・EPA 協議会. 2014. 10. 23. アイビーホール青学会館 (東京都渋谷区)
- (5) 平林哲也, 村上誠. 新規 PNPLA/iPLA₂ の新しい機能. 第 87 回日本生化学会, 2014. 10. 16. 国立京都国際会館 (京都府京都市)
- (6) 武富芳隆, 村上誠. ホスホリパーゼ A₂ を起点とした脂質免疫制御と疾患. 第 87 回日本生化学会, 2014. 10. 15. 国立京都国際会館 (京都府京都市)
- (7) Murakami, M. Novel biological functions of PLA₂. Nobel Forum: Lipid Mediators in Health and Disease. 2014. 8. 27. Stockholm (Sweden)
- (8) 武富芳隆, 村上誠. ホスホリパーゼ A₂ を基軸とした脂質免疫制御. 第 35 回日本炎症再生医学会, 2014. 7. 3. 万国津梁館 (沖縄県名護市)
- (9) 村上誠, 佐藤弘泰, 武富芳隆. 代謝性慢性炎症を制御するメタボリック sPLA₂. 第 35 回日本炎症再生医学会, 2014. 7. 2. 万国津梁館 (沖縄県名護市)
- (10) 村上誠. 脂質分解酵素と生活習慣病との関連. 第 14 回日本抗加齢学会, 2014. 6. 8. 大阪国際会議場 (大阪府大阪市)
- (11) 村上誠. sPLA₂ と免疫抑制. 第 134 会日本薬学会, 2014. 3. 29. 熊本大学 (熊本県熊本市)
- (12) Murakami, M. A new era of secreted phospholipase A₂ (sPLA₂). The 15th International Winter Eicosanoid Conference. 2014. 3. 10. Baltimore (USA)
- (13) 村上誠. リン脂質代謝異常とメタボリックシンドローム. 第 3 回 Metabolism Scientific Forum. 2013. 12. 21. 丸の内トラストタワー (東京都千代田区)
- (14) 村上誠, 武富芳隆. プロスタグランジンとマスト細胞. 第 63 回日本アレルギー学会. 2013. 11. 29. ホテルニューオータニ (東京都千代田区)
- (15) 村上誠. ホスホリパーゼ A₂ と疾患. 第 3 回都医学研シンポジウム. 2013. 11. 28. (公財) 東京都医学総合研究所 (東京都世田谷区)
- (16) Murakami, M. Novel insights into sPLA₂s in health and disease. The 16th GEM-10th GERLI meeting: from membranes to pathologies. 2013. 11.12. Saint-Jean Cap Ferrat (France)
- (17) Murakami, M. DEFining the biological functions of DEF of group II sPLA₂s. The 13th International Conference on Bioactive Lipids in Inflammation, Cancer and Related Diseases. 2013. 11. 6. San Juan (Puerto Rico)
- (18) 村上誠, 佐藤弘泰, 武富芳隆. 脂質メディエーターの観点から捉えた慢性炎症と肥満症. 第 34 回日本肥満学会, 2013. 10. 12. 東京国際フォーラム (東京都千代田区)

- (19) 村上誠. リン脂質代謝異常と生活習慣病. フォーラム 2013 衛生薬学環境トキシコロジー, 2013. 9. 14. 九州大学 (福岡県福岡市)
- (20) 村上誠, 武富芳隆, 佐藤弘泰, 三木寿美, 山本圭. sPLA₂の新しいパラダイム. 第86回日本生化学会, 2013. 9. 11. パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
- (21) Murakami, M., Taketomi, Y., Miki, Y., Sato, H., Yamamoto, K. Emerging roles of secreted phospholipase A₂s. FASEB Summer Research Conference on Lysophospholipids and Other Related Mediators. 2013. 8. 8. ニセコヒルトンホテル (北海道ニセコ町)
- (22) Murakami, M., Taketomi, Y., Miki, Y., Sato, H., Yamamoto, K. Deciphering the physiological functions of sPLA₂s. The 5th International Conference of Phospholipase A₂ Mediated Signaling in Translational Medicine. 2013. 5. 21. New Orleans (USA)
- (23) 村上誠. 全身性代謝応答を制御するリゾホスホリパーゼ. 第133回日本薬学会, 2013. 3. 30. パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
- (24) 平林哲也, 村上誠. 新規リゾホスホリパーゼによる GPC 産生経路の生理的意義. 第85回日本生化学会, 2012. 12. 15. 福岡国際会議場 (福岡県福岡市)
- (25) 村上誠. sPLA₂群のバイオロジー. 第23回フォーラムインドーজন, 2012. 11. 16. 熊本ホテルキャッスル (熊本県熊本市)
- (26) 村上誠. 細胞外リン脂質環境を制御する sPLA₂群のバイオロジー. 千里ライフサイエンスセミナー, 2012. 11. 15. 千里ライフサイエンスセンタービル (大阪府豊中市)
- (27) Murakami, M., Taketomi, Y., Yamamoto, K. Novel roles of phospholipase A₂ enzymes and lipid machineries in allergic inflammation. International Symposium "Allergy and Inflammation". 2012. 10. 13. Seoul (Korea)
- (28) 村上誠. sPLA₂とメタボリックシンドローム. 第33回日本炎症再生医学会, 2012. 7. 6. ホテル日航福岡 (福岡県福岡市)
- (29) 村上誠. 油はなぜ体に必要か? 脂質代謝酵素のノックアウトマウスから脂質シグナリングの重要性を考える. 第26回モロシナス研究会, 2012. 6. 15. 東京大学 (東京都文京区)
- (30) Murakami, M. sPLA₂s in skin biology. The 1st International Conference of Lipid Mediators. 2012. 6. 6. 九州大学 (福岡県福岡市)

〔図書〕 (計3件)

- (1) Bioactive Lipid Mediators: Current Reviews and Protocols. Yokomizo, T., Murakami, M. Springer (2015) (監修) 429 ページ

- (2) 尾池雄一, 佐々木雄彦, 村上誠, 矢作直也監修. 疾患モデルの作成と利用: 脂質代謝異常と関連疾患. エルアイシー社. (2015) (監修) 上巻 480 ページ, 下巻 400 ページ
- (3) 横溝雄彦, 青木淳賢, 杉本幸彦, 村上誠監修. 最新生理活性脂質研究: 実験手法, 基礎知識とその応用. 遺伝子医学 MOOK. メディカルドゥ社 (2013) (監修) 312 ページ

〔産業財産権〕

○出願状況 (計1件)

名称: 皮膚バリア機能促進剤のスクリーニング方法

発明者: 村上誠, 平林哲也

権利者: 公益財団法人東京都医学総合研究所

種類: 特許

番号: 特願 2014-116066

出願年月日: 平成 26 年 6 月 4 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計0件)

〔その他〕

○研究室ホームページ

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

○プレス発表 (代表的なものを抜粋)

(1) 脂肪細胞から分泌される脂質代謝酵素による肥満の新しい調節機構の発見.

<http://www.igakuken.or.jp/topics/2014/0606.html>. 東京都医学総合研究所. 2014. 6. 6.

(2) 脂肪細胞から分泌される脂質代謝酵素による肥満の新しい調節機構の発見.

<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20140606/>. 科学技術振興機構. 2014. 6. 5.

○賞与

(1) 東京都福祉保健局長賞. 2015. 2. 10.

(2) テルモ財団賞. 2014. 3. 16

○国際会議会頭

The 6th International Conference on

Phospholipase A₂ and Lipid Mediators

(PLM2015). 2015. 2. 10-12. Tokyo, Japan

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村上 誠 (MURAKAMI, Makoto)

公益財団法人東京都医学総合研究所・生体

分子先端研究分野・参事研究員

研究者番号: 60276607