

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 23 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460087

研究課題名(和文) アレルギー・動脈硬化・癌の新規薬物標的としてのsPLA2-IIIの機能解析

研究課題名(英文) New insights into the roles of secreted phospholipase A2 in allergy, atherosclerosis, and cancer

研究代表者

武富 芳隆 (TAKETOMI, Yoshitaka)

公益財団法人東京都医学総合研究所・生体分子研究分野・主席研究員

研究者番号：40365804

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：脂質代謝酵素であるホスホリパーゼA2 (PLA2G3) を起点とした脂質ネットワークが、アレルギー担当細胞であるマスト細胞の従来未解明であった成熟のプロセスを制御することを明らかとした。

PLA2G3欠損マウスの解析を通じて、本酵素が大腸癌とその発症リスクである大腸炎の増悪に関わることを明らかとした。更に、ヒト大腸癌患者の予後とPLA2G3の発現量が相関することを報告した。

PLA2はLDLの分解変性と動脈硬化の進展に関わることが想定されていたが、これを担うPLA2分子実体は不明であった。我々はこの動脈硬化促進性PLA2に該当するのはPLA2G3であることを欠損マウスの解析を通じて実証した。

研究成果の概要(英文)：Phospholipase A2 (PLA2) is a group of enzyme that hydrolyze the phospholipids to yield fatty acids and lysophospholipids. Here we have found that the paracrine PGD2 circuit driven by PLA2G3, a secreted PLA2 isoform, is a previously unrecognized lipid-orchestrated pathway linked to allergy and uncovers a missing microenvironmental cue underlying the proper maturation of mast cells. In addition to that, we identified the LPA-LPA1 axis as another lipid-orchestrated pathway toward mast cell maturation. Besides the regulation of mast cell and allergy, accumulating evidence suggests that PLA2G3 generally acts as a paracrine coordinator of various pathophysiological events as metabolic disorders and inflammatory bowel diseases. Our results highlight that PLA2G3 is bona fide pro-atherogenic sPLA2 that facilitates atherosclerosis through modifying LDL and promotes colitis and colon cancer by mobilizing lysophospholipids, providing a rationale for PLA2G3 to be a novel drug target of these diseases.

研究分野：脂質免疫学、アレルギー学

キーワード：脂質代謝 アレルギー 動脈硬化 大腸癌 ホスホリパーゼA2 脂質メディエーター

1. 研究開始当初の背景

所属研究室では、生理活性脂質産生のボトルネック酵素であるホスホリパーゼ A₂ (PLA₂; リン脂質を分解して脂肪酸とリゾリン脂質を生成する) 分子群の生体応答に固有の機能とそれにより動員される生理活性脂質の役割を体系化してきた。この中で我々は、本研究をアレルギーへと展開し、細胞外のリン脂質代謝を担う分泌性 PLA₂ 群のうち、PLA2G3/sPLA₂-III を起点とした脂質ネットワークが、従来未解明であった組織内局所環境におけるマスト細胞の成熟とそれによる即時型アレルギーを制御することを見出した。

更に、本発見をマスト細胞成熟に関わる生理活性脂質は他にもあるのか? という視点より研究を進め、上記とは別の生理活性脂質が新たにマスト細胞成熟に関わる可能性を見出しつつあった。PLA2G3 はマスト細胞関連疾患の調節にも関わり得るのか? という観点から本研究を進展させ、本酵素がマスト細胞のみならず、幾つかの細胞にも時空間的に発現し、代謝性疾患や炎症性腸疾患等の多様な生体応答に関わり得る予備知見を得ていた。

2. 研究の目的

本研究では第一に、当該マスト細胞成熟を制御する脂質シグナルの全貌を解明することを目標とした。当該研究論文を発表するとともに、新たに浮上した脂質によるマスト細胞成熟の新しい制御機構について、PLA₂ を起点とした脂質代謝マップの創成に取り組んだ。第二に、本研究を代謝疾患や炎症性腸疾患へと発展させることにより得られた予備知見を基盤として、PLA₂ を基軸とした新しい脂質代謝による代謝・腸管の制御システムの新規調節メカニズムを明らかにすることで、疾患制御に関わる新規概念の創成を目指した。以上をもって、PLA₂ もしくはそれにより動員される脂質シグナルを応用した創薬展開を提唱するための分子基盤を構築することを目標とした。

3. 研究の方法

マスト細胞成熟: マスト細胞から分泌される PLA2G3 を起点に、責任脂質産物がいつ、どこで、どの脂質代謝酵素により動員され、どの細胞に発現するなどの脂質受容体を介してマスト細胞成熟を促進するのかについて脂質フローの全体像を解明することを念頭に *in vivo* 及び *in vitro* の両面から解析した。具体的には、PLA2G3・脂質代謝酵素・受容体の欠損マウスが発症する生体内マスト細胞の表現型の照合、オリジナルの局所環境依存的なマスト細胞成熟を再現する培養系を利用し、薬理的、遺伝学的アプローチにより PLA₂ を起点とした脂質代謝フローの妥当性を検証した。

代謝性疾患: 動脈硬化モデルである LDL

受容体欠損マウス (*Ldlr^{-/-}*) が高コレステロール食の負荷により発症する動脈硬化病変における PLA2G3 欠損の影響について、動脈硬化巣の形成、脂質代謝異常、動脈組織の慢性炎症等の観点から表現型を精査した。動脈壁における PLA2G3 の局在について免疫染色又は定量 PCR により検討した。骨髄キメラマウス或いは新たに樹立したコンディショナル欠損マウスを駆使して動脈硬化に関わる PLA2G3 の責任発現細胞の同定を試みるとともに、本酵素の細胞特異的機能を検証した。

大腸癌: PLA2G3 欠損マウスにアゾキシメタン誘導性大腸化学発癌モデル或いはデキストラン硫酸ナトリウム誘導性大腸炎モデルを展開し、一連のパラメーター (癌病変、炎症) について表現型の精査を行った。本欠損マウスの大腸組織を用いて、脂質オミクス解析 (リポドミクス) を応用し、PLA2G3 依存的に動員される候補脂質分子を探索した。ヒト臨床検体を用いて、大腸癌の悪性度と PLA2G3 発現レベルの相関について解析し、本酵素が大腸癌のバイオマーカーとなり得るか検証した (東京大学医学部腫瘍外科・北山丈二准教授との共同研究)。

4. 研究成果

マスト細胞成熟を制御する新しい脂質経路の発見: マスト細胞は骨髄に由来し、前駆細胞の状態から血中から組織内へとホーミングし、局所微小環境に応じて固有の機能的マスト細胞へと成熟する。従来、このマスト細胞の成熟プロセスは未解明であり、サイトカイン SCF に加え、マスト細胞と局所環境の相互作用に依存する何らかの成熟因子が必要であることが示唆されていた。我々は、この成熟因子に相当する分子のひとつとして局所環境から産生される脂質 (PGD₂) を同定し、マスト細胞から分泌される PLA2G3 がこの PGD₂ 動員の中核的役割を担うことを論文発表した (Nat Immunol 2013; 本発見はアレルギー制御の新機軸として発表号の表紙とハイライトに掲載された)。

更に、脂肪酸 (PGD₂ 経路) とは異なるもうひとつの PLA₂ 反応生成物であるリゾリン脂質 (LPA 経路) が、新たにマスト細胞の成熟を制御することを見出した。LPA は主にリゾリン脂質からオートタキシン (ATX) 依存的に LPA へと変換され、LPA 受容体 (LPA₁₋₆) を介して生理活性を發揮する。これら LPA 受容体のうち、LPA₁ の欠損マウスで PLA2G3 欠損マウスと同様のマスト細胞成熟不全及び即時型アレルギー低応答性が認められた。マスト細胞成熟培養系において、LPA₁ はマスト細胞と線維芽細胞の双方に局在していたが、線維芽細胞の方に発現が高く、線維芽細胞での発現はマスト細胞との相互作用により増強された。マスト細胞の成熟に伴う分泌顆粒の育成は、PLA2G3、ATX、LPA₁ の阻害又は欠損によりそれぞれ不全を生じた。以上のこと

から、ATX LPA LPA₁軸がマスト細胞の成熟を促進することが明らかとなった。現在、PLA2G3によるLPAの動員プロセスについて解析を進めている。更に、LPA₁欠損マウスでは、皮膚中にマスト細胞が正常に常在する一方、腹腔中ではマスト細胞の数が著減した。このことはPLA2G3欠損マウスでは認められず、他のPLA₁/PLA₂依存的に動員されるLPAが腹腔中へのマスト細胞のホーミングを制御することが予想された。

リポタンパク質の分解変性に関わる動脈硬化促進性 sPLA₂ の同定 : sPLA₂ は LDL 外層のリン脂質 (PC) を良い基質とする。従来、sPLA₂ は LDL リン脂質の分解変性を通じて動脈硬化の進展に関わることが想定されてきたが、これまでに報告された sPLA₂ アイソザイムの欠損マウスにおいて動脈硬化の顕著な改善が見られた例はない。我々は、独自に PLA2G3 の全身性過剰発現マウスにおいて動脈硬化が増悪することを報告した。本研究では、PLA2G3 欠損マウスを用いて内因性 PLA2G3 の動脈硬化における生理的機能を検証した。

Ldlr^{-/-}マウスにおいて、胸部大動脈での PLA2G3 の発現は高コレステロール食の負荷による動脈硬化の進展に伴い増加し、動脈硬化巣の血管内皮細胞や泡沫化マクロファージに分布していた。培養系において、血管内皮細胞での本酵素の発現はリゾリン脂質 (LPC) に富む変性 LDL の刺激により増加し、またマクロファージ亜集団のうち炎症性 M1 マクロファージに選択的に誘導された。Ldlr^{-/-}マウスが発症する動脈硬化巣の形成は、PLA2G3 欠損群 (Pla2g3^{-/-}Ldlr^{-/-}) では野生型群と比べて著しく改善した。欠損群では血漿 LDL の粒径が増大し、動脈壁の慢性炎症性所見が軽減した。PLA2G3 の修飾を受けた LPC-rich LDL は動脈硬化進展の鍵応答であるマクロファージの泡沫化を促進するとともに、内皮細胞において細胞間接着分子の分解に関わる m-カルパインの発現を誘導することで動脈壁の血管透過性を亢進した。骨髄キメラマウスを用いた検討より、本病態の形成には非骨髄系細胞と骨髄系細胞の双方に発現している PLA2G3 が重要であり、血漿 LDL の分解変性には非骨髄系細胞の PLA2G3 が主に関与することが判明した。更に、LDL 欠損マウスの動脈硬化病変はマクロファージの PLA2G3 を特異的に欠損させることで改善した。以上のことから、リポタンパク質分解変性に関わる真の動脈硬化促進性 sPLA₂ は PLA2G3 であることが明らかとなった。本酵素の選択的阻害剤は新規の動脈硬化治療薬として期待される。

PLA2G3 は大腸炎・大腸癌の促進因子である : 申請者らは PLA₂ 分子群と炎症性腸疾患に関連について、アラキドン酸代謝の中心酵素である PLA2G4A/cPLA₂αがアラキドン酸

代謝物である PGE₂ や 12-HHT を、PLA2G10 が抗炎症性脂質である ω3 脂肪酸を供給することで大腸炎を抑制すること、PLA2G3 がヒト大腸癌組織に高発現していること、ヒト大腸癌患者の予後と PLA2G3 の発現量が相関すること等を報告した。本研究では、これらに加え臨床的見地より関連が示唆されてきた PLA2G3 の大腸癌における生理機能の解明を目指し、PLA2G3 欠損マウスの解析を行った。

大腸組織において、PLA2G3 は主に腸管上皮に局在が認められた。PLA2G3 欠損マウスでは、大腸化学発癌モデルによる癌形成 (腫瘍数及び腫瘍径) が野生型マウスに比べて著しく減少し、腫瘍の大腸粘膜下への浸潤や、腫瘍組織における炎症性或いは Th17 系サイトカイン等の発現上昇等の点において著明な改善が認められた。更に、大腸癌の前癌病変である異常陰窩巣 ACF の形成においても欠損マウスの方で低減した。

大腸癌は大腸組織の長期間持続する慢性的な炎症を引き金として発症することが知られている。そこで PLA2G3 欠損マウスに大腸炎モデルを施行した結果、欠損マウスでは野生型マウスで認められるような粘膜上皮層の崩壊や粘膜下への炎症細胞の浸潤、腸陰窩の消失等が軽症化し、下痢や血便等の臨床スコアが改善した。更に、欠損マウスの腸管上皮では再生ターンオーバーが促進しており、このため炎症性サイトカインの持続的な産生が生じない可能性が想定された。リポミクス解析の結果、野生型マウスの大腸組織では大腸炎の進行に伴い複数のリゾリン脂質の産生レベルが上昇したが、これらのうち LPA や LPI 等の産生上昇が欠損マウスの大腸では不十分であった。以上のことから、大腸組織において PLA2G3 は当該リゾリン脂質の生成を介して大腸炎の促進に関わり、本脂質代謝依存的な腸管炎症の持続によって大腸癌が増悪するものと推察された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 32 件)

【原著論文】

1. Murase R, (他 7 名), Taketomi Y, Murakami M. Group X phospholipase A₂ releases ω3 polyunsaturated fatty acids to suppress colitis and promote sperm fertility. *J Biol Chem* 291, 6895–6911, 2016. (doi:10.1074/jbc.M116.715672. Epub 2016 Jan 31) 査読あり
2. Li X, (他 2 名), Taketomi Y, Murakami M, Chang HW. NecroX-5 suppresses IgE/Ag-stimulated anaphylaxis and mast cell activation by regulating the SHP-1-Syk signaling module. *Allergy* 71, 198–209, 2016. (doi:10.1111/all.12786. Epub Oct 11) 査読あり
3. Yamamoto K, Miki Y, Sato M, Taketomi Y, (他 9 名), Murakami M. The role of group IIF secreted phospholipase A₂ in epidermal

- homeostasis and hyperplasia. *J Exp Med* 212, 1901–1919, 2015. (doi:10.1084/jem.20141904. Epub 2015 Oct 5) 査読あり【その他 1, 2】
4. Kazama S, Kitayama J, Hiyoshi M, Taketomi Y, Murakami M, (他 11 名). Phospholipase A₂ group III and group X have opposing associations with prognosis in colorectal cancer. *Anticancer Res* 35, 2983–2990, 2015. 査読あり
 5. Gijls HL, (他 6 名), Taketomi Y, Murakami M, Agostinis P, Annaert W, Swinnen JV. Primary cilium suppression by SREBP1c involves distortion of vesicular trafficking by PLA2G3. *Mol Biol Cell* 26, 2321–2332, 2015. (doi:10.1091/mbc.E14-10-1472. Epub 2015 Apr 22) 査読あり
 6. Miyazaki T, Taketomi Y, (他 6 名), Murakami M, 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. Epub 2015 Feb 3) 査読あり
 7. Hwang SL, (他 8 名), Taketomi Y, Murakami M, Moon TC, Chang HW. 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. Epub 2014 Jun 17) 査読あり
 8. Sato H, Taketomi Y, (他 18 名), 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. Epub 2014 Jun 5) 査読あり【その他 3–7】
 9. Morimoto K, Shirata N, Taketomi Y, (他 5 名), 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. Epub 2013 Dec 16) 査読あり
 10. Miki Y, Yamamoto K, Taketomi Y, (他 15 名), 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. Epub 2013 May 20) 査読あり【その他 8, 9】
 11. Taketomi Y, (他 31 名), Murakami M. Mast cell maturation is driven via a novel group III phospholipase A₂-prostaglandin D₂-DP1 receptor paracrine axis. *Nat Immunol* 14, 544–563, 2013. (doi:10.1038/ni.2586. Epub 2013 Apr 28) 査読あり【発表号の表紙とハイライトに採用, その他 10–14】
 12. Hwang SL, (他 6 名), Taketomi Y, Sato H, Cho YS, Murakami M, Chang HW. AMP-activated protein kinase negatively regulates FcεRI-mediated mast cell signaling and anaphylaxis in mice. *J Allergy Clin Immunol* 132, 729–736.e12, 2013. (doi:10.1016/j.jaci.2013.02.018. Epub Apr 12) 査読あり
- 【総説論文】
13. Yamamoto K, (他 3 名), Taketomi Y, Murakami M. Specificity of secreted phospholipase A₂s for natural membrane phospholipids. *Methods Enzymol* in press, 2016. 査読あり
 14. Murakami M, (他 4 名), Taketomi Y. Immunological regulation by secreted phospholipase A₂. *Adv Immunol* in press, 2016. 査読あり
 15. Murakami M, Taketomi Y, Sato H. Metabolic regulation by secreted phospholipase A₂. *Inflamm Regen* in press, 2016. 査読なし
 16. Murakami M, (他 3 名), Taketomi Y. A new era of secreted phospholipase A₂ (sPLA₂). *J Lipid Res* 56, 1248–1261, 2015. (doi:10.1194/jlr.R058123. Epub 2015 Mar 24) 査読あり
 17. Murakami M, Taketomi Y. Secreted phospholipase A₂ and mast cells. *Allergol Int* 64, 4–10, 2015. (doi:10.1016/j.alit.2014.07.005. Epub 2014 Oct 28) 査読あり
 18. Murakami M, (他 3 名), Taketomi Y. Emerging roles of secreted phospholipase A₂ enzymes: the 3rd edition. *Biochimie* 107PA, 105–113, 2014. (doi:10.1016/j.biochi.2014.09.003. Epub 2014 Sep 16) 査読あり
- 【邦文総説】
19. 村上誠, (他 2 名), 武富芳隆: 分泌性ホスホリパーゼ A₂ とアレルギー疾患. **臨床免疫・アレルギー科** 印刷中, 2016. 査読なし
 20. 武富芳隆, 村上誠: 肥満細胞と脂質メディエーター. **皮膚アレルギーフロンティア** 印刷中, 2016. 査読なし
 21. 武富芳隆, 村上誠: sPLA₂ と炎症. **炎症と免疫** 23, 492–498, 2015. 査読なし
 22. 武富芳隆, 村上誠: アレルギーと脂質代謝. **臨床免疫・アレルギー科** 63, 585–592, 2015. 査読なし
 23. 佐藤弘泰, 武富芳隆, 村上誠: 全身の代謝を制御する metabolic sPLA₂ の発見. **新学術領域研究ニュースレター** No.5, pp.24–26, 2015. 査読なし
 24. 武富芳隆, 村上誠: ホスホリパーゼ A₂ によるマスト細胞の制御. **臨床免疫・アレルギー科** 62, 659–667, 2014. 査読なし

25. 武富芳隆, 村上誠:リン脂質シグナル, PLA₂と発がん. *The Lipid* 25, 70–78, 2014. 査読なし
 26. Taketomi Y. Emerging roles of phospholipase A₂s in mast cell biology. *Yakugaku Zasshi* 134, 1179–1189, 2014. 【日本薬学会奨励賞受賞記念総説】査読あり
 27. Taketomi Y, Murakami M. New insights into the roles of secreted phospholipase A₂s in immunity. *Seikagaku* 86, 286–291, 2014. 査読あり
 28. 武富芳隆, 村上誠:sPLA₂を起点とした脂質ネットワークによる生命応答制御. *医学の歩み* 248, 949–955, 2014. 査読なし
 29. 武富芳隆, 村上誠:局所環境の PGD₂を動員してアレルギーを制御する Anaphylactic sPLA₂の発見. *新学術領域研究ニュースレター* No.4, pp.24–26, 2014. 査読なし
 30. 武富芳隆, 村上誠:分泌性ホスホリパーゼ A₂. *The Lipid* 24, 70–78, 2013. 査読なし
 31. 武富芳隆, 村上誠:脂質メディエーターによるアレルギー制御. *実験医学増刊/病態の理解に向かうアレルギー疾患研究* 31, 118–128, 2013. 査読なし
 32. 武富芳隆, 村上誠:脂質ネットワークとアナフィラキシー. *アレルギー・免疫* 20, 38–48, 2013. 査読なし
- 〔学会発表〕(計 18 件)
1. 武富芳隆, 村上誠. 脂質メディエーターと免疫調節. 日本薬学会第 136 年会. 2016 年 3 月 26–29 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市). 【招待講演】
 2. 武富芳隆, (他 2 名), 村上誠. リゾホスファチジン酸はマスト細胞の成熟に関わる. BMB2015. 2015 年 12 月 1–4 日, 神戸ポートアイランド (兵庫県神戸市).
 3. Taketomi Y, (他 3 名), Murakami M. Skin abnormalities in group III sPLA₂-deficient mice. 14th International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation, and Related Diseases. 12–15 Jul 2015. Budapest, Hungary.
 4. 武富芳隆, (他 3 名), 村上誠. III 型分泌性ホスホリパーゼ A₂ は皮膚バリア恒常性に関わる. 第 57 回日本脂質生化学会. 2015 年 5 月 28, 29 日, 一橋大学一橋講堂 (東京都千代田区).
 5. Taketomi Y, (他 3 名), Murakami M. Group III sPLA₂ facilitates mast cell maturation and anaphylaxis. PLM2015. 10–12 Feb 2015, 京王プラザホテル (東京都新宿区).
 6. Taketomi Y, (他 2 名), Murakami M. Deficiency of group III sPLA₂ protects from atherosclerosis. PLM2015. 10–12 Feb 2015, 京王プラザホテル (東京都新宿区).
 7. Endo Y, Taketomi Y, (他 2 名), Murakami M. Skin abnormalities in group III sPLA₂-deficient mice. PLM2015. 10–12 Feb 2015, 京王プラザホテル (東京都新宿区).
 8. 武富芳隆. 脂質によるアレルギー制御の新基軸. 首都大学バイオコンファレンス 2014. 2014 年 11 月 7 日, 首都大学東京 (東京都八王子市). 【招待講演】
 9. 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と疾患. 第 87 回日本生化学会 シンポジウム–脂質免疫学. 2014 年 10 月 15–18 日, 京都国際会館 (京都府京都市). 【招待講演】
 10. 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 シンポジウム–Lipid Immunology. 2014 年 7 月 1–4 日, 万国津梁館 (沖縄県名護市). 【招待講演】
 11. 武富芳隆, (他 2 名), 村上誠. III 型分泌性ホスホリパーゼ A₂ は動脈硬化を制御する. 日本薬学会第 134 年会. 2014 年 3 月 27–30 日, 熊本大学 (熊本県熊本市).
 12. 武富芳隆, 村上誠. PLA₂を起点とした脂質ネットワークによるアレルギー制御. 第 23 回東京免疫フォーラム. 2014 年 2 月 24 日, 東京大学医科学研究所 (東京都港区). 【研究奨励賞受賞講演】
 13. 武富芳隆, 村上誠. 脂質メディエーターによるアレルギー制御. 第 77 回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 2014 年 2 月 15, 16 日, 東京国際フォーラム (東京都千代田区). 【招待講演】
 14. 武富芳隆, 村上誠. PLA₂を起点とした脂質ネットワークによるアレルギー制御. 第 12 回ホスファチジルセリン研究会. 2013 年 11 月 8 日, 東京海洋大学 (東京都品川区). 【招待講演】
 15. 武富芳隆. マスト細胞を制御する新たな脂質ネットワークの発見. 第 57 回日本薬学会関東支部大会. 2013 年 10 月 26 日, 帝京大学 (東京都板橋区). 【奨励賞受賞講演】
 16. 武富芳隆, (他 2 名), 村上誠. III 型分泌性ホスホリパーゼ A₂ は動脈硬化を制御する. 第 86 回日本生化学会. 2013 年 9 月 11–13 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市).
 17. 武富芳隆, 村上誠. PLA₂G3–PGD₂ circuit はアレルギーを制御する. 新学術領域研究若手ワークショップ. 2013 年 7 月 2–4 日, ルネッサンスリゾートナルト (徳島県鳴門市).
 18. Taketomi Y, (他 3 名), Murakami M. Group III phospholipase A₂ regulates mast cell maturation and anaphylaxis through a novel paracrine PGD₂ loop. 5th International Conference on Phospholipase A₂ Mediated Signaling in Translational Medicine. 20, 21 May 2013. New Orleans, LA, USA.

〔図書〕(計2件)

1. Murakami M, Taketomi Y. Phospholipase A₂s. *Bioactive Lipid Mediators: Current Reviews and Protocols*. Eds. by Yokomizo T and Murakami M. Springer, pp.23-42, 2015.
2. 武富芳隆, 村上誠: 分泌性ホスホリパーゼ A₂. **疾患モデルの作製と利用-脂質代謝異常と関連疾患 下巻**. エル・アイ・シー, pp.160-173, 2015.

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計0件)
取得状況 (計0件)

〔その他〕

【ホームページ等】

1. プレス発表:表皮細胞酵素が生理活性脂質作製し皮膚の分化・増殖促す-東京都医学総研などが仕組みを発見. 日刊工業新聞社. 2015年10月15日. (<http://www.nikkan.co.jp/news/nkx1020151015eaae.html>)
2. プレス発表:皮膚の健康と病気を調節する脂質の新しい役割の発見. -難治性皮膚疾患の治療に向けての新しい創薬に期待- 東京都報道発表. 2015年10月13日. (<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20151013/>)
3. World Biomedical Frontiers: Adipocyte-inducible secreted phospholipases PLA2G5 and PLA2G2E play distinct roles in obesity. 18 Dec 2014. ISSN: 2328-0166. (<http://biomedfrontiers.org/diabetes-obesity-2014-12-1/>)
4. 村上誠, 佐藤弘泰, 武富芳隆. 脂肪細胞から分泌されるリン脂質分解酵素 PLA2G5 と PLA2G2E は肥満において異なる役割を担う. **ライフサイエンス 新著論文レビュー**. 2014年6月23日. (<http://first.lifesciencedb.jp/archives/8936#more-8936>)
5. プレス発表: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. 東京都報道発表. 2014年6月9日. (<http://www.metro.tokyo.jp/INET/OSHIRASE/2014/06/20o69200.htm>)
6. プレス発表:肥満に関わる2種類の脂質分解酵素が明らかに. 財経新聞. 2014年6月7日. (<http://www.zaikei.co.jp/article/20140607/197755.html>)
7. ハイライト:Starkl P, Marichal T, Galli SJ. PLA2G3 promotes mast cell maturation and function. *Nat Immunol* 14, 517-529, 2013. NEWS AND VIEWS. 14 Jun 2013. (doi:10.1038/ni.2612)
8. プレス発表:東京都など, 肥満を改善または促進する2種類の脂質代謝酵素を発見. マイナビニュース&Yahoo! ニュース. 2014年6月6日. ([s/2014/06/06/252/,<http://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20140606-00000114-mycomj-sci>.\)](http://news.mynavi.jp/new</div><div data-bbox=)

9. プレス発表:東京都医学研など, 脂質成分が炎症にブレーキをかける仕組みを解明. マイナビニュース. 2013年5月27日. (<http://news.mynavi.jp/news/2013/05/27/128/>)
10. プレス発表:体に蓄えられた魚の油が病気を止める-体に優しい脂質を動かし炎症にブレーキをかける酵素の発見. 東京都報道発表. 2013年5月24日. (<http://www.metro.tokyo.jp/INET/OSHIRASE/2013/05/20n5o400.htm>)
11. 村上誠, 武富芳隆. III型ホスホリパーゼ A₂-プロスタグランジン D₂経路はマスト細胞の成熟を制御する. **ライフサイエンス 新著論文レビュー**. 2013年5月10日. (<http://first.lifesciencedb.jp/archives/6996#more-6996>)
12. プレス発表:アレルギー発症の新しい仕組みを解明-花粉症の新薬開発へ. Yahoo Daily News &リセマム 2013年5月1日. (<http://article.wn.com/view/WNAT5bac4c301d35fd2326b0ce08ba445ae7/>, <http://resemom.jp/article/2013/05/01/13306.html>.)
13. プレス発表:アレルギーを起こす新しい脂質代謝経路を解明-花粉症等アレルギー克服に向けての新しい創薬に期待. 東京都報道発表. 2013年4月30日. (<http://www.metro.tokyo.jp/INET/OSHIRASE/2013/04/20n4u600.htm>)
14. プレス発表:PLA2G3酵素, 新規抗アレルギー薬の創薬標的として有望. 厚生政策情報センター. 2013年4月24日. (<http://www.wic-net.com/report/2011/5.html>)

【受賞】

1. 日本炎症・再生医学会奨励賞. 平成26年7月3日
2. 文部科学大臣表彰若手科学者賞. 平成26年4月15日
3. 東京免疫フォーラム研究奨励賞. 平成26年2月24日
4. 東京都職員表彰. 平成26年1月21日
5. 日本薬学会奨励賞. 平成25年10月26日

6. 研究組織

- (1)研究代表者
武富 芳隆 (TAKETOMI, Yoshitaka)
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・主席研究員
研究者番号: 40365804
- (2)研究分担者
なし
- (3)連携研究者
なし
- (4)研究協力者
村上 誠 (MURAKAMI, Makoto)