

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的先端研究開発支援事業

(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名：(日本語) PLA₂メタボロームによる疾患脂質代謝マップの創成とその医療展開に向けての基盤構築

(英語) Exploration of disease-associated lipid maps by PLA₂ metabolome and its clinical application

研究開発担当者 (日本語) 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 村上 誠

所属 役職 氏名：(英語) Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Professor, Makoto Murakami

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) PLA₂遺伝子改変マウスの総合解析とそのバイオマーカー・創薬展開

開発課題名：(英語) Analysis of PLA₂ gene-manipulated mice toward discovery of novel biomarkers and drug targets

研究開発分担者 (日本語) 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 村上 誠

所属 役職 氏名：(英語) Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Professor, Makoto Murakami

II. 成果の概要（総括研究報告）

本研究は、脂質代謝酵素ホスホリパーゼ A₂ (PLA₂) 分子群及び下流の代謝酵素・受容体の遺伝子改変マウスにリポドミクスを展開して時空間的な脂質動態を解明し、新たな疾患制御技術の創成を視野に、疾患と関連する新規脂質代謝経路を総合的に体系化することを目標としている。本年度は以下の研究成果を得た。

- (1) 皮膚バリアを制御するアシルセラミド合成酵素の同定：PNPLA1 (iPLA₂ ファミリーの一つ) はヒト魚鱗癬の原因遺伝子として知られていたが、その分子基盤は不明であった。村上は、PNPLA1 が分化の進んだ表皮に発現すること、PNPLA1 欠損マウスが角質バリア破綻と表皮分化異常により出生直後に死亡することを見出した。リポドミクス解析により、PNPLA1 は角質バリアの形成に必須な脂質 ω -O-アシルセラミドの生合成 (ω OH セラミドにリノール酸を転移する反応) に関わることを証明した。本研究は皮膚難治疾患の新規診断治療法の開発に資するものである (*Nat Commun* 2017; プレス発表)。
- (2) 皮膚の炎症と癌における免疫抑制性 sPLA₂ の二面性：村上は、リンパ節の樹状細胞に発現している PLA2G2D が ω 3 脂肪酸代謝物を動員することを旧年中に報告したが、本年度は PLA2G2D 欠損及び過剰発現マウスの解析をさらに展開し、本酵素が Th1, Th17 応答を抑えることで接触性皮膚炎や乾癬を収束させる一方、抗腫瘍免疫を抑えて皮膚癌の形成を促進することを明らかにした。したがって、PLA2G2D を選択的に阻害する戦略は皮膚癌の新規免疫療法として有望である (*J Biol Chem* 2016)。
- (3) 皮膚の恒常性に関わる新規 PLA₂ 脂質経路の同定：村上は昨年度、表皮に分布する PLA2G2F が乾癬などの表皮肥厚疾患に関わることを報告したが、この解析過程で別途、PLA2G2E が増殖期の毛包に特異的に発現誘導されること、PLA2G2E 欠損マウスは毛包の微細構造に変化が生じ脂肪酸とリソリン脂質が減少することを報告した (*J Biol Chem* 2016)。また、村上は杉本と連携して、表皮に発現している別の sPLA₂ が先述の2種の sPLA₂ とは異なる脂質を動員して表皮バリアの調節に関わることを見出した (投稿準備中)。この一連の研究は、皮膚の異なるコンパートメントに分布する sPLA₂ 群の機能的役割分担を初めて明らかにしたものである。
- (4) 代謝調節に関わる PLA₂ 脂質経路の新展開：村上は肥満関連の表現型を示す PLA₂ 欠損マウスの解析を推進し、旧年中に肥満の脂肪細胞に誘導される metabolic sPLA₂ (PLA2G5, PLA2G2E) の機能を報告したが、新たにバリャドリド大 (スペイン) の Balboa 教授との共同研究により、PLA2G4A (cPLA₂ α) が脂肪細胞の初期分化を促進して肥満の増悪に関わることを発見した (*Biochim Biophys Acta* 2016)。また、杉本は村上との連携により、脂肪組織における特定の PLA₂-脂質経路が脂肪分解 (lipolysis) と繊維化 (fibrosis) の調節に関わること、当該脂質受容体のヒトでの変異が健康肥満の指標となることを明らかにした (投稿準備中)。
- (5) 心血管疾患における PLA₂ 脂質経路の新展開：久木山は sPLA₂ 関連蛋白のヒトにおける血中濃度測定のための高感度・高特異性 ELISA キットを開発し、本分子の血中濃度が心疾患例および腎疾患例のバイオマーカーとなることを示した。また村上と久木山は各種 sPLA₂ 欠損マウスに異なるタイプの大動脈疾患モデルを適用し、それぞれの疾患に関わる sPLA₂ アイソザイムを同定した。
- (6) 脂質受容体の構造生物学的な理解：小林は杉本と連携して PLA₂ 下流で働く脂質受容体の一つの結晶化に成功し、一箇所のアミノ酸変異を導入することでアンタゴニスト結合型に安定化することを見出した (投稿準備中)。また杉本は、当該脂質受容体の細胞内第二ループ (ICL2) が Gas と直接結合するのみならず、単独で Gas を活性化することを明らかにした (*Biochim Biophys Acta* 2017)。

This study aims to identify novel drug/biomarker targets for various diseases by analyzing spatiotemporal lipid metabolism using a series of knockout mouse lines for phospholipase A₂s (PLA₂s), downstream enzymes or receptors in combination with comprehensive lipidomics.

- 1) PNPLA1, an epidermal acylceramide synthase: Mutations in PNPLA1, a member of the iPLA₂ family with an unknown function, cause autosomal recessive congenital ichthyosis. Using PNPLA1-deficient mice, **Murakami** has shown that PNPLA1, which is specifically expressed in differentiated keratinocytes, plays a crucial role in the biosynthesis of ω -O-acylceramide, a lipid component essential for skin barrier. PNPLA1-null neonates die due to impaired epidermal barrier function and aberrant keratinocyte differentiation. PNPLA1 acts as a transacylase to catalyze the ω -O-esterification of ω -OH ceramides with linoleic acid to form ω -O-acylceramides. This study provides valuable insight into the skin barrier formation and contributes to novel strategies for treatment of skin barrier disorders (*Nat Commun* 2017; Press release).
- 2) PLA2G2D, an immunosuppressive sPLA₂: PLA2G2D is expressed in lymphatic dendritic cells and produces anti-inflammatory ω 3 lipid mediators. Using PLA2G2D-deficient and -transgenic mice, **Murakami** has demonstrated that PLA2G2D suppresses Th1-driven contact dermatitis and Th17-driven psoriasis, while exacerbating skin cancer due to attenuated anti-tumor immunity. This study underscores a general role of PLA2G2D as an immunosuppressive sPLA₂ that allows the microenvironmental lipid balance toward an anti-inflammatory state, thereby exerting beneficial or detrimental impact depending upon distinct pathophysiological contexts in inflammation and cancer (*J Biol Chem* 2016).
- 3) PLA2G2E, a hair follicular sPLA₂: In addition to PLA2G2F, an epidermal sPLA₂ that promotes epidermal-hyperplastic diseases such as psoriasis and skin cancer, **Murakami** has found that PLA2G2E is expressed abundantly in growing hair follicles and that PLA2G2E-null mice exhibit hair abnormalities with decreased fatty acid and lysophospholipids. This study reveals that two skin sPLA₂s, hair follicular PLA2G2E and epidermal PLA2G2F, play non-redundant roles in distinct compartments of mouse skin (*J Biol Chem* 2016).
- 4) New insights into the metabolic regulation by PLA₂s: In addition to adipocyte-inducible metabolic sPLA₂s, **Murakami** has shown, in collaboration with Prof. Balboa (Valladolid University, Spain), that PLA2G4A (cPLA₂ α) promotes early adipocyte differentiation and obesity (*Biochim Biophys Acta* 2016). Furthermore, **Sugimoto**, in collaboration with **Murakami**, has found that a particular PLA₂-driven lipid pathway facilitates lipolysis and fibrosis in adipose tissue and that a mutation in the responsible lipid receptor can be a novel biomarker for metabolic health (manuscript in preparation).
- 5) New insights into the roles of sPLA₂s in cardiovascular diseases: **Kugiyama** has developed a novel ELISA kit with high sensitivity and specificity toward a particular sPLA₂-related protein in human plasma. Using this ELISA kit, plasma levels of this sPLA₂-related protein are found to be a candidate biomarker for cardiovascular and renal diseases. Furthermore, **Murakami** and **Kugiyama** have found that knockout mice for different sPLA₂s display distinct phenotypes in several models for cardiovascular diseases.
- 6) Structural analyses of a lipid mediator receptor: **Kobayashi** and **Sugimoto** have succeeded in the crystallization of a particular lipid mediator receptor and found that substitution of a single amino acid allows stabilization of the receptor-antagonist complex (manuscript in preparation). **Sugimoto** has further found that the intracellular loop 2 (ICL2) of this receptor can bind to and activate G α s protein (*Biochim Biophys Acta* 2017).

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 5 件、国際誌 7 件）

1. 村上誠, 三木寿美, 山本圭, 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. 2016, 65, 563-68.
2. 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. 2016, 14, 19-24.
3. Miki Y, Kidoguchi Y, Sato M, Taketomi Y, Taya C, Muramatsu K, Gelb MH, Yamamoto K, Murakami M. Dual roles of group IID phospholipase A₂ in inflammation and cancer. *Journal of Biological Chemistry*. 2016, 291, 15588-601.
4. Yamamoto K, Miki Y, Sato H, Nishito Y, Gelb MH, Taketomi Y, Murakami M. Expression and function of group IIE phospholipase A₂ in mouse skin. *Journal of Biological Chemistry*. 2016, 291, 15602-13.
5. Peña L, Meana C, Astudillo AM, Lordén G, Valdearcos M, Sato H, Murakami M, Balsinde J, Balboa MA. Critical role for cytosolic group IVA phospholipase A₂ in early adipocyte differentiation and obesity. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016, 1861(9 Pt A), 1083-95.
6. 村上誠. 新たな創薬標的の発見を目指した脂質研究の最前線. バイオサイエンスとインダストリー. 2016, 74, 388-95.
7. Murakami M, Taketomi Y, Sato H. Metabolic regulation by secreted phospholipase A₂. *Inflammation and Rejuvenation*. 2016, 36, 1-7.
8. Murakami M, Yamamoto K, Miki Y, Murase R, Sato H, Taketomi Y. The roles of the secreted phospholipase A₂ (sPLA₂) gene family in immunology. *Advances in Immunology*. 2016, 132, 91-134.
9. Yamamoto K, Miki Y, Sato H, Murase R, Taketomi Y, Murakami M. *Methods in Enzymology*. 2017, 583, 101-17.
10. Hirabayashi T, Anjo T, Kaneko A, Senoo Y, Shibata A, Takama H, Yokoyama K, Nishito Y, Ono T, Taya C, Muramatsu K, Fukami K, Muñoz-Garcia A, Brash AR, Ikeda K, Arita M, Akiyama A, Murakami M. PNPLA1 has a crucial role in skin barrier function by directing acylceramide biosynthesis. *Nature Communications*. 2017, 8, 14609.
11. 村上誠. 細胞膜のリン脂質二重膜から局所ホルモンが産み出される仕組み. 生物の科学・遺伝. 2017, 71, 163-9.
12. 武富芳隆, 村上誠. 生理活性脂質による自然免疫・アレルギーの制御. アレルギーの臨床. 2017, 37, 58-62.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Novel roles of the phospholipase A₂ family in metabolic regulation, 口頭, Murakami M, The 7th International Conference on Phospholipase A₂ and Lipid Mediators, 2016/5/20, 国外.
2. PNPLA7-mediated catabolic pathway for phosphatidylcholine has a crucial role in hepatic choline metabolism and systemic energy homeostasis, ポスター, Hirabayashi T, Mouri M, Tokuoka SM, Kita Y,

- Nakata R, Ikeda K, Murakami M, The 7th International Conference on Phospholipase A₂ and Lipid Mediators, 2016/5/20, 国外.
3. The two secreted phospholipase A₂s PLA2G2F and PLA2G2E play distinct roles in skin homeostasis and diseases. ポスター, Yamamoto K, Miki Y, Sato H, Taketomi Y, Lambeau G, Gelb MH, Murakami M, The 7th International Conference on Phospholipase A₂ and Lipid Mediators, 2016/5/20, 国外.
 4. 脂質の新機能, 口頭, 村上誠, TOBIRA 研究フォーラム, 2016/5/23, 国内.
 5. 炎症および癌病態における IID 型 sPLA₂ の二面的役割, 口頭, 三木寿美, 城戸口優, 山本圭, 村上誠, 第 58 回日本脂質生化学会, 2016/6/10, 国内.
 6. 皮膚の恒常性と病態における二種の sPLA₂ の発現と機能, 口頭, 山本圭, 三木寿美, 佐藤弘泰, 武富芳隆, 村上誠, 第 58 回日本脂質生化学会, 2016/6/10, 国内.
 7. マスト細胞を制御する第二の Anaphylactic sPLA₂ の同定, 口頭, 武富芳隆, 砂川アンナ, 入江敦, 山本圭, 三木寿美, 佐藤弘泰, 小林哲幸, 村上誠, 第 58 回日本脂質生化学会, 2016/6/10, 国内.
 8. 脂質によるアレルギー制御の新機軸, 口頭, 武富芳隆, 村上誠, 第 65 回日本アレルギー学会, 2016/6/17, 国内.
 9. Lipid metabolism in health and disease, 口頭, Murakami M, The 14th IGAKUKEN International Symposium: Igakuken Summit for Japan and Korea Science Leaders 2016, 2016/7/1, 国内.
 10. PNPLA7 lysophospholipase is required for normal hepatic choline metabolism and systemic energy homeostasis, ポスター, Hirabayashi T, Mouri M, Shimamura T, Yokoyama K, Murakami M, The 14th IGAKUKEN International Symposium: Igakuken Summit for Japan and Korea Science Leaders 2016, 2016/7/1, 国内.
 11. Phosphatidylethanolamine dynamics in osteoclast fusion, ポスター, Irie A, Yamamoto K, Murakami M, The 14th IGAKUKEN International Symposium: Igakuken Summit for Japan and Korea Science Leaders 2016, 2016/7/1, 国内.
 12. 脂質メディエーターによる免疫制御の新機軸, 口頭, 村上誠, Advanced Seminar Series in Immunology and Microbiology, 2016/9/14, 国内.
 13. IID 型分泌性ホスホリパーゼ A₂ はメタボリックシンドロームの新規抑制因子である, 口頭, 佐藤弘泰, 牛田絢子, 武富芳隆, 三木寿美, 村上誠, 第 89 回日本生化学会, 2016/9/25, 国内.
 14. III 型分泌性ホスホリパーゼ A₂ は動脈硬化の新規増悪因子である, 口頭, 武富芳隆, 宮崎拓郎, 佐藤弘泰, 村上誠, 第 89 回日本生化学会, 2016/9/25, 国内.
 15. IID 型分泌性ホスホリパーゼ A₂ は抗腫瘍免疫を抑制する, 口頭, 城戸口優, 山本圭, 三木寿美, 村上誠, 第 89 回日本生化学会, 2016/9/25, 国内.
 16. 酸化リン脂質特異的ホスホリパーゼ A₂ を介したマスト細胞活性化制御機構の解明, 口頭, 嶋中雄太, 河野望, 武富芳隆, 有田誠, 村上誠, 新井洋由, 第 89 回日本生化学会, 2016/9/25, 国内.
 17. sPLA₂ と慢性炎症, 口頭, 村上誠, 第 89 回日本生化学会, 2016/9/26, 国内.
 18. リゾホスファチジン酸第 5 受容体 (LPA5) 欠損マウスにおける受動アナフィラキシー増悪化, 口頭, 赤星軌征, 武富芳隆, 村上誠, 石井聡, 第 89 回日本生化学会, 2016/9/26, 国内.
 19. IID 型分泌性ホスホリパーゼ A₂ は皮膚免疫疾患を普遍的に抑制する, ポスター, 三木寿美, 城戸口優, 山本圭, 村上誠, 第 89 回日本生化学会, 2016/9/26, 国内.
 20. III 型分泌性ホスホリパーゼ A₂ は大腸疾患の新規増悪因子である, ポスター, 村瀬礼美, 武富芳隆, 斎藤萌絵, 村上誠, 第 89 回日本生化学会, 2016/9/26, 国内.

21. 肝臓における新規ホスファチジンコリン分解経路の代謝恒常性における役割, 口頭, 平林哲也, 毛利美紗, 平家圭奈子, 徳岡涼美, 池田和貴, 中田理恵子, 北芳博, 村上誠, 第 89 回日本生化学会, 2016/9/27, 国内.
22. Plasmalogen lysophosphatidylethanolamine is a novel regulator and biomarker for epidermal-hyperplastic diseases, ポスター, Yamamoto K, Miki Y, Taketomi Y, Murakami M, The 1st Plasmalogen Symposium, 2016/11/8, 国内.
23. A unique plasmalogen pathway driven by secreted phospholipase A₂ regulates skin homeostasis and disease, 口頭, Murakami M, Yamamoto K, The 1st Plasmalogen Symposium, 2016/11/8, 国内.
24. 皮膚の恒常性と疾患における脂質代謝の新機軸, 口頭, 村上誠, 第 458 回日本皮膚科学会大阪地方会, 2016/12/3, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 脂質シグナルの新しいパラダイム, 村上誠, 東京薬科大学大学院出張講義, 2016/6/28, 国内.
2. 脂質と疾患：疾患の理解と健康長寿社会の実現に向けて, 村上誠, 東京都世田谷区上北沢地区町内会会長に対する研究紹介, 2016/7/19, 国内.
3. 「あぶら」に秘められた生命応答制御の新しい仕組み, 村上誠, フォーラム 2016 衛生薬学・環境トキシコロジー教育講演, 2016/9/10, 国内.
4. 脂質と疾患：疾患の理解と健康長寿社会の実現に向けて, 村上誠, 東京都事務職員に対する研究紹介, 2016/9/29, 国内.
5. あなたの油（脂）は大丈夫ですか？ 村上誠, 昭和薬科大学学部生による研究所体験学習, 2016/10/26, 国内.
6. セラミドはなぜ肌の健康に重要か？皮膚バリア機能に必要な新しい脂質代謝酵素の発見, 村上誠, 平林哲也, プレス発表 http://www.amed.go.jp/news/release_20170301-06.html. (AMED), <http://www.igakuken.or.jp/topics/2017/0301.html>. (東京都医学総合研究所), <http://www.afpbb.com/articles/-/3119755>. (AFPBB ニュース), <https://prw.kyodonews.jp/opn/release/201702289271/> (共同通信), <http://mainichi.jp/select/biz/pressrelease/archive/2017/03/01/kdpr201702289271.html>. (毎日新聞), 2017/3/1, 国内.

(4) 特許出願

なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的先端研究開発支援事業

(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名：(日本語) PLA₂メタボロームによる疾患脂質代謝マップの創成とその医療展開に向けての基盤構築

(英語) Exploration of disease-associated lipid maps by PLA₂ metabolome and its clinical application

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人熊本大学 大学院生命科学研究部 教授 杉本幸彦

所属 役職 氏名：(英語) Kumamoto University, Faculty of Life Sciences, Professor, Yukihiko Sugimoto

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) PLA₂-PG パスウェイ破綻による疾患発症機構解析

開発課題名：(英語) Investigation of the mechanisms underlying disease onset by disruption of PLA₂-PG receptor pathway

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人熊本大学 大学院生命科学研究部 教授 杉本幸彦

所属 役職 氏名：(英語) Kumamoto University, Faculty of Life Sciences, Professor, Yukihiko Sugimoto

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：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・村上 誠 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 4 件）

1. 告恭史郎, 稲住知明, 杉本幸彦. プロスタノイドクオリティと心血管系制御. 血管医学. 2016, 17 37-44
2. Tsuchiya H, Hohjoh H, Fujiwara Y, Sugimoto Y, Koshimizu T. Prostaglandin D₂ elicits the reversible neurite retraction in hypothalamic cell line. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2016, 470, 804-810.
3. Yabuki Y, Koide T, Miyasaka N, Wakisaka N, Masuda M, Ohkura M, Nakai J, Tsuge K, Tsuchiya S, Sugimoto Y, Yoshihara Y. Olfactory receptor for prostaglandin F_{2α} mediates male fish courtship behavior. Nature Neuroscience. 2016, 19, 897-904.
4. Yano A, Takahashi Y, Moriguchi H, Inazumi T, Koga T, Otaka A. Sugimoto Y. An aromatic amino acid within intracellular loop 2 of the prostaglandin EP2 receptor is a prerequisite for selective association and activation of Gas. Biochimica et Biophysica Acta Molecular and Cell Biology of Lipids. 2017, 1862, 615-622.
5. Loo TM, Kamachi F, Watanabe Y, Yoshimoto S, Kanda H, Arai Y, Nakajima-Takagi Y, Iwama A, Koga T, Sugimoto Y, Ozawa T, Nakamura M, Kumagai M, Watashi K, Taketo MM, Aoki T, Narumiya S, Oshima M, Arita M, Hara E, Ohtani N. Gut microbiota promotes obesity-associated liver cancer through PGE₂-mediated suppression of antitumor immunity. Cancer Discovery. 2017, 7, in press.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. PGE₂-EP3 receptor signaling induces inflammatory swelling by mast cell activation, 口頭, Sugimoto Y, PSK-PSJ joint-international symposium in 2016, 2016/10/18, 国外.
2. Roles of prostaglandin EP4 receptor in adipose tissue,ポスター, Sugimoto Y, Inazumi T, Tsuchiya S, Narumiya S, The 7th International conference on phospholipase A₂ and Lipid Mediators (PLM2016), 2016/5/19, 国外.
3. 抗体を用いたプロスタグランジン受容体の X 線結晶構造解析. ポスター. 豊田洋輔, 森本和志, 寿野良二, 関口雄介, 山下恵太郎, 平田邦夫, 安田賢司, 白石充典, 堀田韻虹, 浅田秀基, 中根崇智, 椎村祐樹, 中北智哉, 稲住知明, 告恭史郎, 梶原佑太, 清水朋子, 漆畑祐司, 吉田 優, 栗原ともこ, 細谷孝充, 木下正弘, 杉本幸彦, 野村紀通, 村田武士, 高山喜好, 山本雅貴, 成宮 周, 岩田 想, 小林拓也, 第 13 回 GPCR 研究会, 2016/5/13-14, 国内.

4. プロスタノイド IP 受容体によるマスト細胞の炎症性応答の抑制機構, 口頭, 宮本卓馬, 鈴木佑治, 渡辺真由帆, 森本和志, 土屋創健, 成宮周, 杉本幸彦, 日本生化学会九州支部例会, 2016/5/15, 国内.
5. Olfactory receptor for prostaglandin F₂ mediates courtship behavior of male zebrafish, Oral, Yabuki Y, Koide T, Miyasaka N, Wakisaka N, Masuda M, Ohkura M, Nakai J, Tsuge K, Tsuchiya S, Sugimoto Y, Yoshihara Y. 第 17 回嗅覚・味覚国際シンポジウム, 2016/6/7, 国内.
6. 着床時子宮におけるプロスタグランジン受容体の役割, 口頭, 大窪喜丸, 馬驍彦, 稲住知明, 杉本聡子, 土屋創健, 竹尾透, 中瀧直己, 成宮周, 杉本幸彦, 第 58 回日本脂質生化学会, 2016/6/10, 国内.
7. ゼブラフィッシュ初期胚血管形成におけるプロスタノイドの役割, 口頭, 岩崎亮, 告恭史郎, 岸本幸一朗, 川原敦雄, 稲住知明, 土屋創健, 杉本幸彦, 第 15 回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィオーラム 2016, 2016/9/10, 国内.
8. 着床時子宮におけるプロスタグランジン受容体の役割, 口頭, 大窪喜丸, 馬驍彦, 稲住知明, 杉本聡子, 土屋創健, 竹尾透, 中瀧直己, 成宮周, 杉本幸彦, 第 15 回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィオーラム 2016, 2016/9/10, 国内.
9. マスト細胞の炎症性応答に対するプロスタサイクリン受容体 IP の役割, 口頭, 宮本卓馬, 鈴木佑治, 渡辺真由帆, 森本和志, 土屋創健, 成宮周, 杉本幸彦, 第 15 回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィオーラム 2016, 2016/9/10, 国内.
10. プロスタグランジン E 受容体による脳のオス化の分子機構, 口頭/ポスター, 北條寛典, 吉岡美樹, 平川昌樹, 土屋裕義, 土屋創健, 三隅将吾, 瀬木-西田恵里, 杉本幸彦, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/27, 国内.
11. ゼブラフィッシュ初期発生におけるプロスタグランジン I₂ 受容体 IP の役割, 口頭/ポスター, 岸本幸一朗, 告恭史郎, 岩崎亮, 川原敦雄, 稲住知明, 土屋創健, 杉本幸彦, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/27, 国内.
12. プロスタグランジン EP4 受容体を介した脂質代謝調節機構, 口頭/ポスター, 山田清隆, 稲住 知明, 土屋創健, 杉本幸彦, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/27, 国内.
13. ゼブラフィッシュ初期発生におけるプロスタグランジン I₂ 受容体 IP の生理的意義の探索, 口頭, 岸本幸一朗, 告恭史郎, 岩崎亮, 川原敦雄, 稲住知明, 土屋創健, 杉本幸彦, 第 33 回日本薬学会九州支部大会, 2016/12/3, 国内.
14. プロスタグランジン受容体の G タンパク質ならびに β -arrestin シグナル検出系の確立とバイアス型作動薬の探索, 口頭, 沼田さおり, 告恭史郎, 江口幸臣, 松永拓子, 北條寛典, 杉本聡子, 稲住知明, 土屋創健, 杉本幸彦, 第 33 回日本薬学会九州支部大会. 2016/12/3, 国内.
15. 高 ω 3 脂肪酸含有食が雌マウスの生殖生理・養育行動に与える影響, 口頭, 橋本美穂, 大窪喜丸, 稲住知明, 杉本聡子, 土屋創健, 杉本幸彦, 第 33 回日本薬学会九州支部大会, 2016/12/3, 国内.
16. プロスタサイクリン IP 受容体がマスト細胞炎症性応答に与える影響, 口頭, 村上里穂, 宮本卓馬, 鈴木佑治, 渡辺真由帆, 森本和志, 稲住知明, 土屋創健, 成宮周, 杉本幸彦, 第 33 回日本薬学会九州支部大会, 2016/12/3, 国内.

17. オス特異的神経回路形成における PGE₂-EP 受容体の役割, ポスター, 北條寛典, 吉岡美樹, 平川昌樹, 土屋裕義, 土屋創健, 瀬木-西田恵里, 杉本幸彦, 第 90 回日本薬理学会年会, 2017/3/15, 国内.
18. 脂質代謝におけるプロスタグランジン EP4 受容体の生理機能解析, ポスター, 稲住知明, 山田清隆, 土屋創健, 成宮周, 杉本幸彦, 第 90 回日本薬理学会年会, 2017/3/15, 国内.
19. 着床ならびに胎児のスペーシングにおけるプロスタグランジンの役割, 口頭, 大窪喜丸, 馬驍彦, 稲住知明, 杉本聡子, 土屋創健, 竹尾透, 中瀧直己, 成宮周, 杉本幸彦, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/25, 国内.
20. マスト細胞の炎症性応答に対するプロスタサイクリン受容体 IP の抑制機構, 口頭, 宮本卓馬, 鈴木佑治, 渡辺真由帆, 森本和志, 村上里穂, 稲住知明, 土屋創健, 成宮周, 杉本幸彦, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/25, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. プロスタグランジン E₂ による炎症惹起の分子機構-受容体を介した生理と病態の調節, 杉本幸彦, 京都薬科大学・第 7 回 KPU シンポジウム特別講演, 2016/4/28, 国内.
2. 女性生殖におけるプロスタグランジン作用の生理的意義, 杉本幸彦, 順天堂大学大学院講義, 2016/8/28, 国内.
3. 旧くて新しいプロスタグランジンの生理機能, 杉本幸彦, 九州大学大学院講義, 2016/12/16, 国内.

(4) 特許出願

なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) PLA₂メタボロームによる疾患脂質代謝マップの創成とその医療展開に向けての基盤構築
(英語) Exploration of disease-associated lipid maps by PLA₂ metabolome and its clinical application

研究開発担当者 (日本語) 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 村上 誠
所属 役職 氏名： (英語) Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Professor, Makoto Murakami

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 脂質シグナルの構造生物学的解析と制御分子探索への応用
開発課題名： (英語) Application of structural biology approach for lipid signaling and its regulation.

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人京都大学大学院医学研究科 准教授 小林 拓也
所属 役職 氏名： (英語) Kyoto University, Associate Professor, Takuya Kobayashi

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 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・村上 誠 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. Kabe Y, Yamamoto T, Kajimura M, Sugiura Y, Koike I, Ohmura M, Nakamura T, Tokumoto Y, Tsugawa H, Handa H, Kobayashi T, Suematsu M. Cystathionine β -synthase and PGRMC1 as CO sensors. Free Radic Bio Med. 2016, 99, 333-334.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 抗体を用いたプロスタグランジン受容体の X 線結晶構造解析, ポスター, 豊田洋輔, 森本和志, 寿野良二, 関口雄介, 山下恵太郎, 平田邦夫, 安田賢司, 白石充典, 堀田韻虹, 浅田秀基, 中根崇智, 椎村祐樹, 中北智哉, 稲住知明, 告恭史郎, 梶原佑太, 清水朋子, 漆畑祐司, 吉田 優, 栗原ともこ, 細谷孝充, 木下正弘, 杉本幸彦, 野村紀通, 村田武士, 高山喜好, 山本雅貴, 成宮 周, 岩田 想, 小林拓也, 第 13 回 GPCR 研究会, 2016/5/13, 国内
2. Thermostabilizing effects of disordered regions in human T1R3 transmembrane-domain., Poster, Tomoya Nakagita, Takumi Misaka, Takuya Kobayashi, 17th International symposium on Olfaction and Taste, 2016/6/7, 国内
3. プロスタグランジン受容体を中心としたシグナル選択的な制御を目指して, 口頭(招待), 第 381 回 CBI 学会学術講演会, 2017/2/16, 国内
4. プロスタグランジン E 受容体の X 線結晶構造解析を目指して, 口頭, 小林拓也, 第 90 回日本薬理学会年会, 2017/3/15, 国内
5. プロスタグランジン E 受容体の X 線結晶構造解析を目指して, 口頭, 小林拓也, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/25, 国内
6. 甘味抑制物質ラクチゾール及びその誘導体に対する甘味抑制能の検証, ポスター, 中北智哉, 石田明子, 小林拓也, 広川貴次, 橋本誠, 三坂 巧, 日本農芸化学会 2017 年度大会, 2017/3/18, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) PLA₂メタボロームによる疾患脂質代謝マップの創成とその医療展開に向けての基盤構築
(英語) Exploration of disease-associated lipid maps by PLA₂ metabolome and its clinical application

研究開発担当者 (日本語) 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 村上 誠
所属 役職 氏名： (英語) Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Professor, Makoto Murakami

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) PLA₂の循環器・呼吸器疾患の発症・病態における役割の解明
開発課題名： (英語) Clarification of the roles of PLA₂ in the pathogenesis of cardiovascular and respiratory diseases

研究開発分担者 (日本語) 久木山 清貴
所属 役職 氏名： (英語) University of Yamanashi, Graduate School of Medical Science, Professor, Kiyotaka Kugiyama

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：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・村上 誠 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
なし
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし
- (4) 特許出願
なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的先端研究開発支援事業

(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名：(日本語) PLA₂メタボロームによる疾患脂質代謝マップの創成とその医療展開に向けての基盤構築

(英語) Exploration of disease-associated lipid maps by PLA₂ metabolome and its clinical application

研究開発担当者 (日本語) 大学院医学系研究科 疾患生命工学センター 客員教授 村上 誠

所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Professor, Makoto Murakami

実施期間：平成 28 年 10 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) PLA₂遺伝子改変マウスの総合解析とそのバイオマーカー・創薬展開

開発課題名：(英語) Analysis of PLA₂ gene-manipulated mice toward discovery of novel biomarkers and drug targets

研究開発分担者 (日本語) 大学院医学系研究科 疾患生命工学センター 客員教授 村上 誠

所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Professor, Makoto Murakami

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：村上 誠 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし