

研究報告書

「炎症の収束機構の分子基盤の確立と慢性疾患への適用」

研究タイプ: 大挑戦型(延長有/増額有)

研究期間: 平成23年4月～平成28年3月

研究者: 有田 誠

1. 研究のねらい

炎症反応は外傷や感染に対する重要な生体防御系である。一方、一旦生じた炎症は適切に収束する必要があり、この制御が破綻すると慢性炎症や組織障害を伴う病態へと発展してしまう。すなわち、炎症の遷延化および慢性化の分子機構の一つとして、炎症の収束機構の障害の可能性が示唆されている。我々はこれまでに、炎症収束性の脂質メディエーターを同定し、これらがエイコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)などの ω 3系脂肪酸を前駆体として体内で生成する事を明らかにした。さらに、炎症が収束に向かうタイミングで出現し、収束を促進する機能をもつ細胞を特定し、これが好酸球であることを見いだした。そこで本研究では、炎症の収束に関わる細胞やメディエーターの解析をさらに進め、生体が兼ね備えている能動的な炎症収束能力について分子レベルで明らかにする。その結果、炎症の収束に関わる鍵分子の実体および作用機構を明らかにし、「治らない炎症」を基盤病態とする慢性疾患の病態解明、および新しい治療戦略への展開を目指す。

2. 研究成果

(1) 概要

炎症の収束に関わる脂肪酸代謝系として、12/15-リポキシゲナーゼ (12/15-LOX)を発現する好酸球が、炎症の収束期において好中球数の減少および所属リンパ節の肥大化に関わるという知見を得た。炎症収束性メディエーターの作用機構の解明につながることを期待される。また、炎症収束期の好酸球はアレルギー性好酸球や骨髄由来好酸球に比べて形態や遺伝子発現パターンに違いが認められ、収束期の好酸球が機能的サブセットである可能性が示唆された。さらに、収束期に出現するマクロファージの中に 12/15-LOX を高発現する細胞集団が存在し、高い貪食能により炎症の収束に寄与する細胞集団であると考えられた。慢性疾患と脂肪酸代謝系との関連性については、重症喘息、インフルエンザウイルス感染などの病態において、体内の脂肪酸代謝系の異常が病態の進行に影響することを見だし、活性代謝物を標的とした新たな治療の可能性を示した。さらに、EPA や DHA などの ω 3脂肪酸が体内で活性代謝物に変換され、積極的に抗炎症作用や炎症収束促進作用を発揮していることを明らかにした。とくにメタボローム解析の成果として、心臓の線維化を抑制する活性を有する 18-HEPE、抗アレルギー作用を有する 17,18-EpETE、好中球性炎症を強力に抑制するレゾルビン E3、12-OH-17,18-EpETE など新規の活性代謝物の同定に成功した。今後はこれら内因性の炎症制御物質をうまく利用することで炎症を基盤病態とする様々な疾患の病態解明および治療法の開発につながることを期待される。

(2) 詳細

研究テーマA「炎症収束性細胞についての解析」

これまでに、マウス腹膜炎において好酸球が炎症収束期に集積して炎症の収束に寄与すること、またその作用が 12/15-LOX 活性依存的であることを明らかにしてきた。なお 12/15-LOX はリポキシシン A4、プロテクチン D1 などの抗炎症性メディエーターの産生に関わる酵素である。そこで、好酸球のエフェクター機能の作用点を解析する目的で、収束期マクロファージの遺伝子発現に及ぼす影響について検討した。その結果、好酸球は 12/15-LOX 活性依存的にケモカイン CXCL13 の発現を誘導することが明らかになった。また、マクロファージの CXCL13 発現は炎症収束期に特徴的に上昇し、抗 CXCL13 抗体の投与で炎症収束の遅延が認められた。さらに、好酸球欠損マウスあるいは抗 CXCL13 抗体の投与で炎症収束期の所属リンパ節の肥大化が減弱し、リコンビナント CXCL13 を投与することで回復した。以上より、12/15-LOX を発現する好酸球が、ケモカイン CXCL13 の発現誘導を介して炎症の収束における炎症局所・所属リンパ節間のコミュニケーションに関わるといふ、予想外の事実が明らかになった(図1, 論文3)。これらの研究の進展により、今後炎症収束性メディエーターの新しい活性評価系および作用機構の解明につながることを期待される。

炎症収束期の好酸球が特異なサブセットである可能性について検討した。その結果、急性腹膜炎の収束期に現れる好酸球が、アレルギー性好酸球や骨髄由来好酸球に比べて細胞内顆粒が少ないなど、形態に違いが認められた。また、遺伝子発現について解析を行った結果、収束期の好酸球は、他の好酸球と遺伝子発現パターンが大きく異なることが明らかになった。収束期の好酸球が特異なサブセットである可能性が新たに示唆された(論文準備中)。

収束期において好酸球以外の 12/15-LOX 発現細胞につい

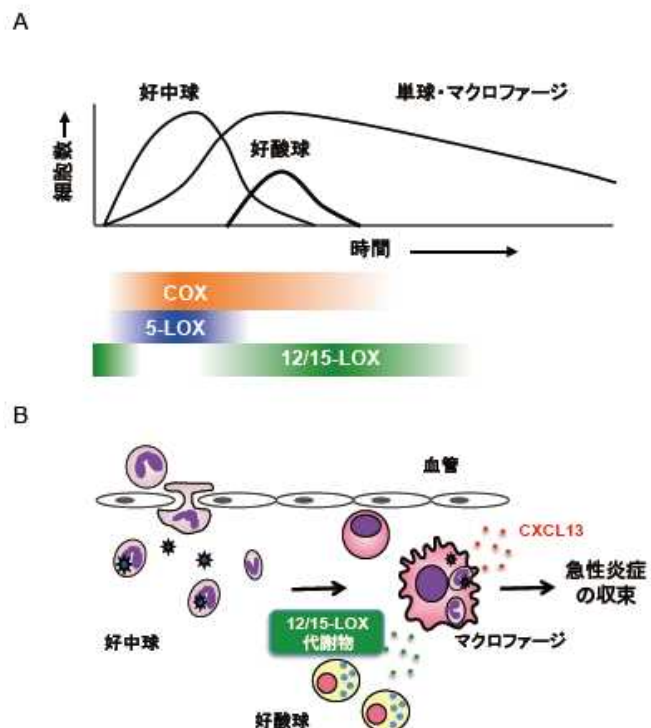


図1 炎症の収束に関わる脂肪酸代謝系

(A) COX、5-LOX 系の代謝物の多くは炎症の初期相に強く発現し、一方で 12/15-LOX 系の代謝物は炎症の初期相で減少し、その後収束期に増加する。

(B) 炎症の収束期に現れる好酸球は、12/15-LOX 系の脂質メディエーターを必要なタイミングで産生して周囲の細胞(マクロファージなど)に作用し、炎症が適切に収束する組織変化を誘導していると考えられる。

て解析した結果、一部のマクロファージサブセットが 12/15-LOX を高発現し、しかも周囲のマクロファージに比べてアポトーシス細胞の貪食能が高いことが明らかになった。さらにこの高い貪食能は 12/15-LOX 欠損マウスでは大幅に低下しており、これらのマクロファージは 12/15-LOX から生成する内因性の脂肪酸代謝物により活性調節を受けて異物のクリアランスに寄与するユニークな細胞集団である可能性が考えられた(論文準備中)。

ヒト重症喘息患者の末梢血好酸球では健常人と比べて12/15-LOX活性の著しい低下が認められ、質的に異なっていることを示した(論文6)。好酸球の脂肪酸代謝異常と喘息の重症化との関係性について、これまでにない新しい問題提起がなされた。また、腸管粘膜層は恒常的に好酸球が多く存在していることが知られているが、好酸球を欠損したマウスでは、デキストラン硫酸で誘導される腸炎が大幅に悪化することを見出した。その際にプロテクチン D1 など 12/15-LOX 代謝物の量が大幅かつ選択的に低下しており、そこにプロテクチン D1 を投与することで、腸炎および生存率の大幅な改善が認められた(Gut 64, 1236 (2015))。腸管の恒常性維持に好酸球が寄与していることが強く示唆された。

研究テーマB「炎症収束性メディエーターの代謝と作用機構の解析」

好酸球が炎症の収束に関わる脂質メディエーターを産生することが我々の以前の研究から示唆されていた(FASEB J. 25, 561 (2011))。そこで、好酸球が産生するメディエーターについて LC-MS/MS を用いたメタボローム解析を行った結果、新しい抗炎症性代謝物レゾルビン E3 (RvE3) を同定し、さらに 12-hydroxy-17,18-epoxy-ETE (12-OH-17,18-EpETE) を同定した(論文 4,7)。これらの新規代謝物はナノモルレベルで好中球の遊走を抑制する内因性の抗炎症性代謝物であり、その活性は既存の抗炎症化合物を凌ぐものであった。また、これら化合物の立体異性体をそれぞれ有機合成し、生体内で生成する天然型の立体構造を決定した。構造活性相関の検討から、抗炎症作用は天然型に強い構造特異性が認められ、生体内に特異的受容体が存在することが強く示唆された。今後、炎症の収束に対する作用や慢性疾患モデルへの適用を図り、創薬標的となりうる機能作用点の特定を目指す。

EPA 代謝物のメタボローム解析に加え、炎症部位における DHA 代謝物の包括的メタボローム解析を行った。その結果 14,20-dihydroxy-DHA が、好酸球から 12/15-LOX 依存的に生成する主要な DHA 代謝物の一つとして新たに見いだされた。有機合成による構造決定から、天然型は 14S 体であることが明らかとなり、in vivo に投与すると好中球性炎症を抑制する活性が認められた(J. Biochem. 156, 315 (2014))。

研究テーマC「慢性炎症性疾患モデルへの適用(創薬への展開)」

メタボローム解析から、ヒト重症喘息患者の好酸球では健常人と比べて12/15-LOX活性が大幅に低下しており、その結果リポキシン A4、プロテクチン D1 などの抗炎症性メディエーターの産生が著しく減弱していることを明らかにした(論文 6)。さらに、12/15-LOX 欠損マウスでは気道上皮組織のリモデリングをはじめ喘息症状が著しく悪化することを見いだした(論文準備中)。すなわち、12/15-LOX 由来の脂肪酸代謝物が内因性の喘息抑制因子であり、その活性の低下は重症喘息の原因となる可能性が示唆された。

インフルエンザウイルス感染症において 12/15-LOX 代謝系およびプロテクチン D1 が内因性の制御因子であることを見いだした(論文 5、特許1)。プロテクチン D1 には従来抗炎症作

用が示されていたが、今回インフルエンザウイルス感染に対する有効性が認められた。さらにその作用機構として、ウイルス RNA が核内から細胞質へ移行する過程を阻害するという、従来の治療薬にはない新規の作用点であることが明らかになった。

ω 3脂肪酸合成酵素 Fat-1 トランスジェニックマウスが、圧負荷による心肥大・心不全モデル (TACモデル) において心機能低下や心筋組織の線維化に対して強い抵抗性を示す事を明らかにした(論文2、図2)。この効果は、Fat-1 トランスジェニックマウスの骨髄由来細胞(主にマクロファージ)に依存していることを、骨髄移植の実験により明らかにした。Fat-1 トランスジェニックマウスのマクロファージが生成する脂肪酸代謝物についてメタボローム解析を行った結果、EPA由来の 18-HEPE の産生の顕著な増加が認められた。18-HEPE は心臓の線維芽細胞の活性化を低濃度で抑制し、in vivo に投与しても TAC モデルにおける心機能低下や心筋組織の線維化が大幅に改善した。 ω 3脂肪酸の抗炎症作用・心機能保護作用について、間質系細胞(マクロファージ)が生成する活性代謝物の投与により、慢性炎症の特徴である臓器のリモデリング(線維化)を抑制することができる可能性を示した(論文2)。

ω 3脂肪酸を多く含む食用油によって食物アレルギーの発症や進展が制御できることを見いだした(論文 1)。具体的には α リノレン酸(18:3n-3)が豊富な亜麻仁油を投与した群では、リノール酸(18:2n-6)が豊富な大豆油を投与した群に比べてオボアルブミン感作による食物アレルギーの発症や進展が著しく抑制される。この時の腸管における脂肪酸代謝についてメタボローム解析を行ない、その中でも量が多く変化率も高い脂肪酸代謝物 17,18-EpETE の投与実験を行ったところ、食物アレルギー症状に対する強い予防・治療効果が認められた(論文 1、特許 2)。

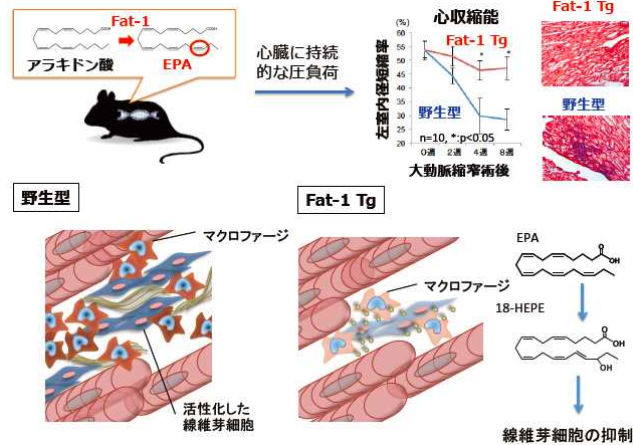


図2 ω 3脂肪酸の心不全抑制作用

ω 3脂肪酸の心臓保護効果にはマクロファージの機能が重要であることが、 ω 3脂肪酸合成酵素(Fat-1)トランスジェニックマウスを用いた研究から明らかになった。骨髄より動員されたマクロファージが心臓局所で産生する 18-HEPE が、持続的な圧負荷による慢性炎症および線維化を抑制し、心機能を改善すると考えられる。

2. 脂質代謝系による炎症の抑制機構の解析

12/15-LOXによる脂質代謝系によって、腸管の免疫恒常性が維持される機構が存在することを見出した。具体的には、12/15-LOX欠損マウスにおいて炎症性腸疾患が自然発症することを見出した。12/15-LOX 欠損マウスにおける炎症は大腸に局限し、好酸球やマクロファージの大量

浸潤を特徴とするなど、ヒト潰瘍性大腸炎と類似の病態を反映しており、これまで類を見ないユニークな疾患モデルと言える。本観察結果は、12/15-LOXによって生成する何らかの脂質代謝物が、何らかの機序で腸管において腸内細菌への過剰な免疫応答を抑制していることを示唆するものである。

喘息など好酸球性炎症の発症に関わる細胞として、自然リンパ球の一種である group 2 innate lymphoid cell (ILC2)の役割が注目されている。我々は、約 150 種類の脂肪酸代謝物のライブラリーを用いた解析から、プロスタグランジン E2 (PGE2)が ILC2 の新しい制御因子であることを明らかにした。PGE2 は IL-33 刺激による ILC2 の活性化および IL-5 産生を強く抑制し、その作用は PGE2 の受容体である EP2/EP4 を介することを明らかにした。また、PGE2 の生合成を阻害するシクロオキシゲナーゼ阻害剤(アスピリン)をマウスに投与すると、IL-33 誘導性気道炎症が大幅に増悪化した。さらに、EP2/EP4 アゴニストを投与することで、アスピリン投与による気道炎症の増悪が抑制された。

3. 今後の展開

研究テーマA「炎症収束性細胞についての解析」

好酸球サブセットの存在の検証と、炎症の収束に関わる好酸球のエフェクター機能の解明は、炎症収束の分子メカニズムを明らかにして新しい創薬標的を見いだす上で必要不可欠である。そこで、炎症収束に関わる好酸球サブセットの存在を検証し、これを制御する環境因子および細胞内シグナルを明らかにする。各種好酸球サブセットを単離し、それぞれに特徴的な遺伝子発現パターンを明らかにしており、これを制御する環境因子および細胞内シグナルを解析する準備は整っている。また、12/15-LOX を発現する好酸球が炎症の収束における炎症局所・所属リンパ節間のコミュニケーションに関わるという興味深い知見を得ているが、好酸球の 12/15-LOX 活性がどのように所属リンパ節の肥大化に関わっているのか、その分子機構の解明を目指す。

12/15-LOX 陽性マクロファージについても、その高い貪食能や特徴的な遺伝子発現パターンの多くが 12/15-LOX の発現依存的であることが明らかになっている。細胞内の脂肪酸代謝系が一体どのようにしてマクロファージの細胞機能を調節しているのか、とくに遺伝子発現の制御の観点から分子メカニズムを明らかにする。

研究テーマB「炎症収束性メディエーターの代謝と作用機構の解析」

本研究で見出された 18-HEPE、17,18-EpETE など内因性の炎症制御分子について、その産生に関わるボトルネック酵素の同定を目指す。また、炎症を収束に導く活性を有する代謝物については、その作用機構を細胞、受容体レベルで明らかにすることが、創薬への展開には不可欠である。そこで、RvE3 をはじめとする抗炎症活性化化合物が構造特異的に作用する細胞に対して、細胞内シグナルの解析、および放射標識化合物による結合実験等を行い、受容体の同定を目指す。

研究テーマC「慢性炎症性疾患モデルへの適用(創薬への展開)」

これまでに同定した炎症の収束に関わる細胞やメディエーターが、一般に慢性疾患にも有効であるかどうかを検証する必要がある。そこで、炎症収束性メディエーターを慢性炎症モデルに適用し、組織リモデリングや機能不全を指標にそれぞれ予防効果や治療効果について検討を行

ない、新しい創薬シーズとしての可能性を探る。とくに好酸球欠損あるいは 12/15-LOX 欠損マウスで症状が悪化する病態モデルを優先的に検討する。また、本研究で見出されたレゾルビン E3、12-OH-17,18-EpETE、18-HEPE、17,18-EpETE、14,20-diHDHA などの炎症制御分子のスケールアップ合成を進めており、これらを用いた疾病予防、治療効果について検討を進める。

4. 評価

(1) 自己評価

(研究者)

炎症反応は感染症などに対する重要な生体防御機構であるが、一方で生物は炎症を積極的に収束させるシステムを兼ね備えている。炎症の収束に関わる細胞やメディエーターを網羅的に特定し、生体が本来兼ね備えている能動的な炎症収束能力について分子レベルで明らかにする事を目的とした本研究は、当初の計画通り順調に進んでいる。とくに、急性腹膜炎の収束期に生じる細胞や組織変化についての解析から、12/15-LOX を発現する好酸球が炎症の収束における所属リンパ節の肥大化に関わることを見いだした。好酸球が 12/15-LOX 活性を介してどのように所属リンパ節の肥大化に関わっているのか、その分子機構の解明を目指すことにより、炎症を積極的に収束させる機序を明らかにしたい。収束期の好酸球が特異なサブセットである可能性については、生体から単離した好酸球から純度の高い RNA を得るための方法を最適化し、現在までにトランスクリプトーム解析で特徴的な遺伝子発現パターンが認められている。現在定量プロテオミクス解析、およびメタボローム解析を通してさらに精度の高い性状解析を進行中である。また、炎症収束期には 12/15-LOX を発現するマクロファージが存在し、これらが他のマクロファージに比べてアポトーシス細胞の貪食能が非常に高いことを見出した。さらに、この高い貪食能は 12/15-LOX 依存的であることも明らかにした。延長期間を含めこれら挑戦的課題の進展により、脂肪酸代謝バランスをコントロールすることで標的として炎症を制御できる可能性を明示することができた。

また、脂肪酸から生成する活性代謝物について包括的なメタボローム解析により、これまで 5 種類の新規の炎症抑制因子の同定に成功した。今後炎症の収束に対する作用や慢性疾患モデルへの適用を図り、創薬標的となりうる機能作用点の特定を目指す。さらに、これまで栄養学的に広く認知されていた ω 3 脂肪酸の健康増進作用について、 ω 3 脂肪酸合成酵素 Fat-1 トランスジェニックマウスを用いた遺伝学的解析と ω 3 脂肪酸の代謝物を網羅するメタボローム解析とを組み合わせることにより、心機能保護作用や抗アレルギー作用について分子的根拠を示すことができた。これら一連の成果により、平成 26 年から理研 IMS での独立ポジションを得ることができ、さらに平成 27 年度発足の新学術領域研究「リポクオリティ」の領域代表を務めることになった。多くの論文掲載および国内外の招待講演が増え、「炎症の制御における脂質代謝系の役割」の分野でトップランナーの一人として注目されるようになり、研究者としての飛躍につながった。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

(研究総括)

炎症を制御する脂質メディエーターのメタボロミクスに関する日本でも有数の研究者の一人

であり、EPAやDHAなどの ω 3系脂肪酸を前駆体として生成される炎症収束性脂質メディエーターを同定し、炎症を収束する細胞として、好酸球を特定した実績がある。本課題研究においては、1) 12/15-リポキシゲナーゼ(12/15-LOX)を発現する好酸球が近傍のマクロファージの形質を制御することで好中球性炎症の収束を促進すること、2) 12/15-LOXは好酸球のみならず一部のマクロファージにも高発現し、これら亜集団が他に比べて高い貪食能を有することで炎症の制御に関与するという新知見を提供した。とりわけ、3) 好酸球に機能多様性(サブセット)が存在する可能性、すなわち炎症収束に関する好酸球はアレルギー性好酸球に比し形態や遺伝子発現パターンが異なることを示し、またヒト重症喘息患者の末梢血好酸球には健常者と比べて明らかな脂肪酸代謝バランスの異常が認められることを見いだした。4) 新規の抗炎症性メディエーターとして、心不全モデルマウスの心臓リモデリング(組織線維化)を抑制する18-HEPE、食物アレルギーモデルの症状を緩和する17,18-EpETE、好中球性炎症を強力に抑制するレゾルビンE3、12-OH-17,18-EpETEの同定に成功し、論文発表した。収束期に出現する特異な好酸球やマクロファージ亜集団の特性解析、抗炎症脂質メディエーターの標的分子の解析については、現在も鋭意進行中である。

このように、炎症の収束に関与する脂質メディエーターや細胞とそれらの機能や相互作用を解析することにより、創薬ターゲットの探索に役立つ情報を提供するとともに、 ω 3系脂肪酸の食品として意義について科学的に証明し、社会的にも注目される成果をあげた。研究目標の一つであった、好酸球亜集団による炎症の収束に関する研究も新しい方向性を見だし、新規炎症収束性脂質メディエーターを多数見いだすなど、計画以上の進捗を示した。大挑戦型研究として十分な実績をあげたと高く評価したい。新規の抗炎症性メディエーターや脂質メディエーターのメタボロミクス新技術の開発と応用の分野で、他のさきがけ研究者との共同研究や交流を積極的に推進し、研究をさらに加速させるとともに研究者として著しい成長を遂げていると高く評価したい。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. *Kunisawa J, *Arita M, Hayasaka T, Harada T, Iwamoto R, Nagasawa R, Shikata S, Nagatake T, Suzuki H, Hashimoto E, Kurashima Y, Suzuki Y, Arai H, Setou M, Kiyono H. Dietary ω 3 fatty acid exerts anti-allergic effect through the conversion to 17,18-epoxyeicosatetraenoic acid in the gut. *Sci Rep* 5, 9750 (2015)
2. Endo J, Sano M, Isobe Y, Fukuda K, Kang JX, Arai H, *Arita M. 18-HEPE, an n-3 fatty acid metabolite released by macrophages, prevents pressure overload-induced maladaptive cardiac remodeling. *J Exp Med* 211, 1673-1687 (2014)
3. Tani Y, Isobe Y, Imoto Y, Segi-Nishida E, Sugimoto Y, Arai H, *Arita M. Eosinophils control the resolution of inflammation and draining lymph node hypertrophy through the proresolving mediators and CXCL13 pathway in mice. *FASEB J* 28, 4036-4043 (2014)
4. Kubota T, *Arita M, Isobe Y, Iwamoto R, Goto T, Yoshioka T, Urabe D, Inoue M, Arai H. Eicosapentaenoic acid is converted via omega-3 epoxygenation to anti-inflammatory

metabolite 12-hydroxy-17,18-epoxyeicosatetraenoic acid. *FASEB J* 28, 586-593 (2014)

5. Morita M, Kuba K, Ichikawa A, Nakayama M, Katahira J, Iwamoto R, Watanabe T, Sakabe S, Daidoji T, Nakamura S, Kadowaki A, Ohto T, Nakanishi H, Taguchi R, Nakaya T, Murakami M, Yoneda Y, Arai H, Kawaoka Y, Penninger JM, Arita M, *Imai Y. The lipid mediator protectin D1 inhibits influenza virus replication and improves severe influenza. *Cell* 153, 112-125 (2013)

6. Miyata J, Fukunaga K, Iwamoto R, Isobe Y, Niimi K, Takamiya R, Takihara T, Tomomatsu K, Suzuki Y, Oguma T, Sayama K, Arai H, Betsuyaku T, Arita M, *Asano K. Dysregulated synthesis of protectin D1 in eosinophils from patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 131, 353-360 (2013)

7. Isobe Y, *Arita M, Matsueda S, Iwamoto R, Fujihara T, Nakanishi H, Taguchi R, Masuda K, Sasaki K, Urabe D, Inoue M, Arai H. Identification and structure determination of novel anti-inflammatory mediator resolvin E3: 17,18-dihydroxyeicosapentaenoic acid. *J Biol Chem* 287, 10525-10534 (2012)

(2)特許出願

研究期間累積件数: 2 件

1.

発明者: 今井由美子、久場敬司、有田誠、Josef Penninger

発明の名称: インフルエンザウイルス感染症の治療におけるプロテクチン D1 の有効性

出願人: 秋田大学、東京大学、IMBA

出願日: 2013/3/6

出願番号: 特願 2013-044813

2.

発明者: 國澤純、清野宏、有田誠

発明の名称: アレルギー性疾患の予防または治療のための医薬組成物

出願人: 東京大学

出願日: 2013/4/9

出願番号: 特願 2013-081548

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

➤ 学会発表

1. Makoto Arita: Lipidomic approach to uncover anti-inflammatory properties of omega-3 polyunsaturated fatty acids :14th International Conference of Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases:2015/07/15 (Budapest, Hungary)
2. Makoto Arita: Genetic and lipidomic approach for the anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acid: 55th International Conference on the Bioscience of Lipids: 2014/06/24 (Aberdeen, Scotland)
3. Makoto Arita: Emerging roles of eosinophils and eosinophil-derived lipid mediators in controlling inflammation and resolution: 13th International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases: 2013/11/14 (San Juan, Puerto Rico)
4. Makoto Arita: Eosinophils control the resolution of inflammation through the

12/15-lipoxygenase pathway: 9th Biennial Symposium of International Eosinophil Society:
2013/07/16 (Oxford, UK)

➤ **プレスリリース**

1. 「魚油に多く含まれるオメガ3脂肪酸が心臓を保護する仕組みを解明」(2014年7月)
<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20140721-2/index.html>