

課題番号 : 25指201

研究課題名 : 生活習慣病などにおける脂質バイオマーカー探索

主任研究者名 : 清水孝雄

分担研究者名 :

キーワード : エイコサノイド、脂肪酸、リン脂質、生活習慣病、潰瘍性大腸炎

研究成果 :

細胞や組織から150種類のエイコサノイドを測定する方法を確立し、論文として発表した(Yamada et al J. Chrom. B 2015 in press)。また、リン脂質の包括的な測定も開発中である。この方法を使い、リン脂質合成酵素のLPCAT3欠損マウス各組織のエイコサノイドやリン脂質を測定した。LPCAT3はアラキドン酸をリン脂質に組み込む酵素であり、その欠損マウスは新生児致死である。各組織のエイコサノイド量に差はなかったが、アラキドン酸含有リン脂質は減少していた。また、肝臓や小腸においてトリアシルグリセロール(TG)の蓄積し、LPCAT3による局所でのアラキドン酸含有リン脂質の合成が高密度のTG集積に重要であり、これが効率的なTG輸送やリポプロテイン形成に寄与している可能性が示唆された(Hashidate-Yoshida, Harayama et al 2015 Elife)。これらの確立した方法を駆使して、患者検体の測定を開始している。

Subject No. : 25-201

Title : Screening of lipid biomarkers associated with lifestyle diseases

Researchers : Takao Shimizu

Key word : Eicosanoid, fatty acid, phospholipid, lifestyle disease, ulcerative colitis

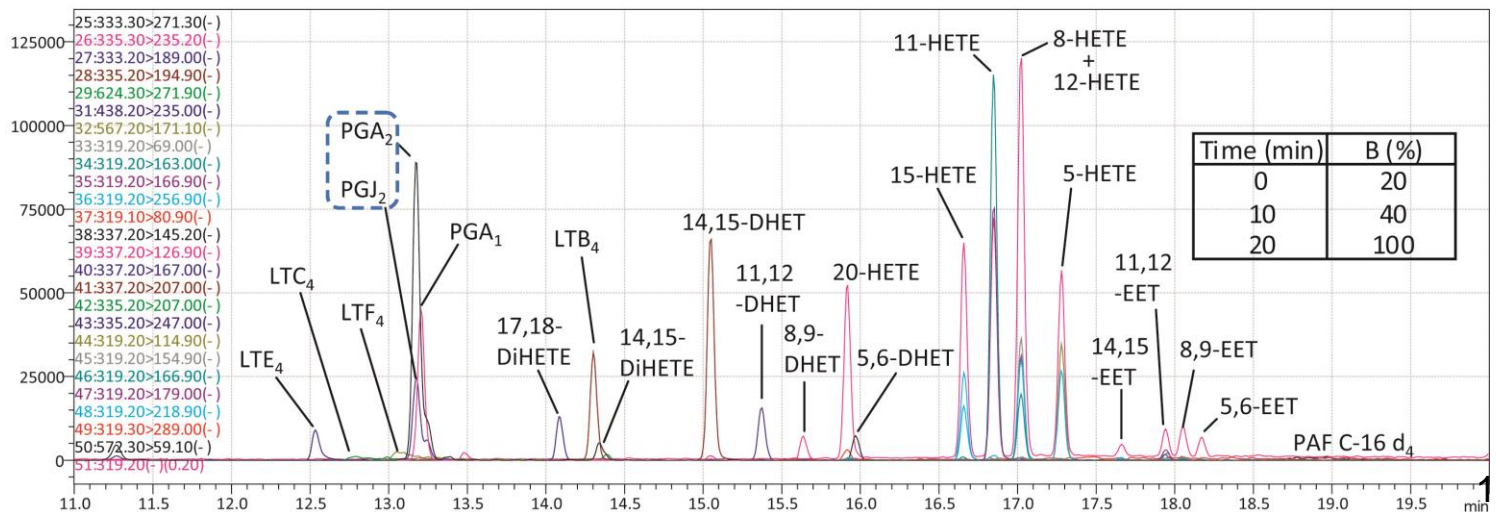
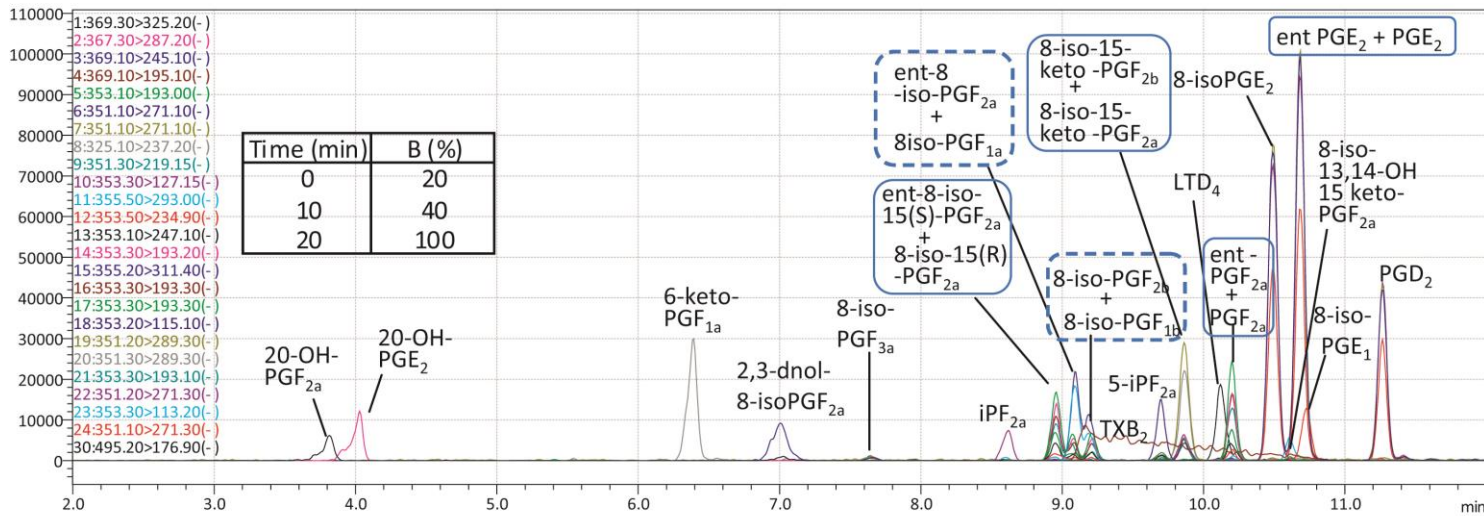
Abstract :

We established the method to measure eicosanoids (~150) from cells and tissues using LCMS-8050 (Yamada et al J. Chrom. B 2015 in press). We also attempted to measure phospholipids (~1000) and obtained comprehensive data from LPCAT3-KO mice. LPCAT3-KO mice showed lower level of PC containing arachidonic acid in several tissues. From these data using the method, we could speculate that highly accumulated arachidonate in phospholipid may contribute to cluster and transfer TG to lipoprotein (Hashidate and Harayama et al 2015 Elife in press).

# アラキドン酸代謝物の一斉測定例

## 2014年version

LCMS-8050で感度が数倍上昇した。

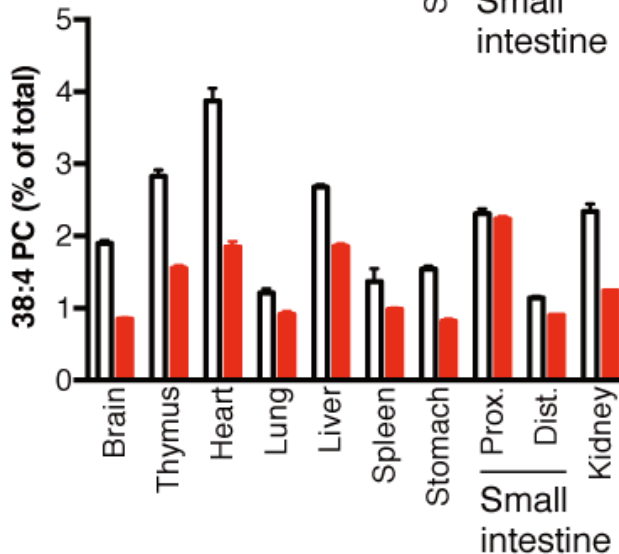
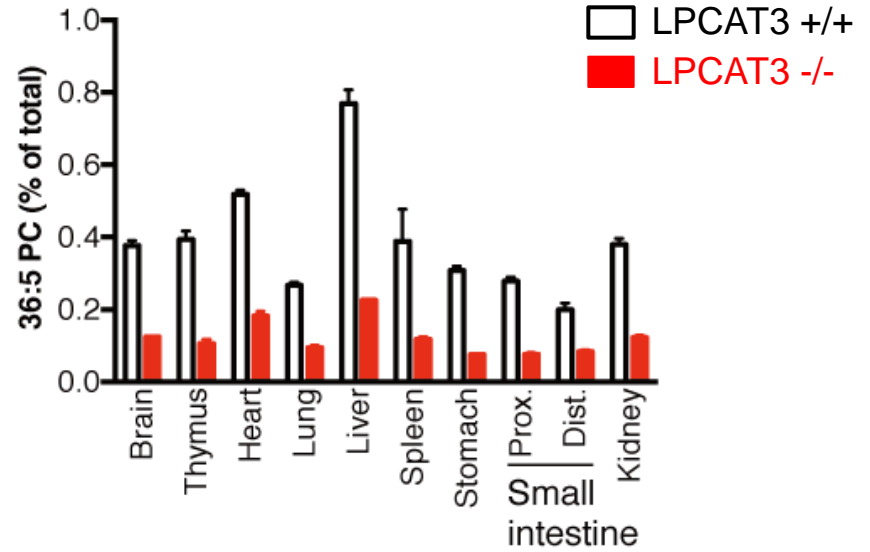
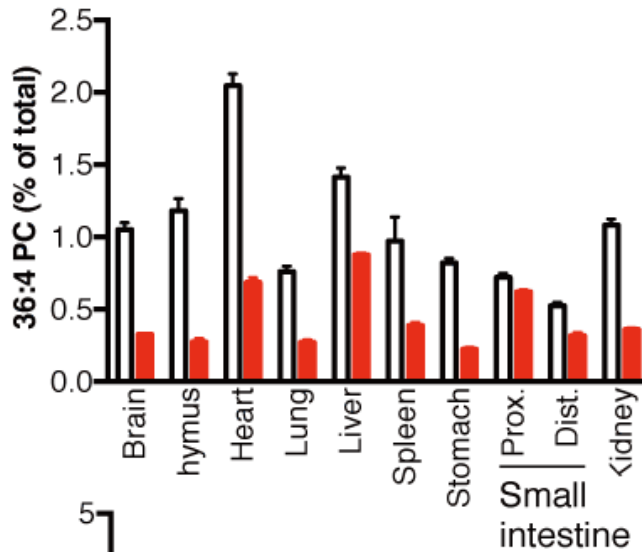


# 網羅的SRMによるリン脂質測定例

## ホスファチジルコリン (PC) 組成変化

～ アラキドン酸含有PC

E18.5



研究発表及び特許取得報告について

課題番号：25指201

研究課題名：生活習慣病などにおける脂質バイオマーカー探索

主任研究者名：清水 孝雄

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Interplay between CXCR2 and BLT1 facilitates neutrophil infiltration and resultant keratinocyte activation in a murine model of imiquimod-induced psoriasis.	Sumida, H., Yanagida, K., Kita, Y., Abe, J., Matsushima, K., Nakamura, M., Ishii, S., Sato, S., and Shimizu, T.	J. Immunol.	92	2014
12-Hydroxyhpetadecatrienoic acid promotes epidermal wound healing by accelerating keratinocyte migration via BLT2 receptor.	Liu, M., Saeki, K., Matsunobu, T., Okuno, T., Koga, T., Sugimoto, Y., Yokoyama, C., Nakamizo, S., Kabashima, K., Narumiya, S., Shimizu, T., and Yokomizo, T.	J. Exp. Med.	211	2014
Rapid Production of Platelet-activating Factor Is Induced by Protein Kinase C $\alpha$ -mediated Phosphorylation of Lysophosphatidylcholine Acyltransferase 2 Protein.	Morimoto, R., Shindou, H., Tarui, M., and Shimizu, T.	J. Biol. Chem.	289	2014
Lysophospholipid acyltransferases mediate phosphatidylcholine diversification to achieve the physical properties required in vivo.	Harayama, T., Eto, M., Shindou, H., Kita, Y., Otsubo, E., Hishikawa, D., Ishii, S., Sakimura, K., Mishina, M., and Shimizu, T.	Cell Metab	20	2014
Selective inhibitors of a PAF biosynthetic enzyme lysophosphatidylcholine acyltransferase 2.	Tarui, M., Shindou, H., Kumagai, K., Morimoto, R., Harayama, T., Hashidate, T., Kojima, H., Okabe, T., Nagano, T., Nagase, T., and Shimizu, T.	J. Lipid Res.	55	2014
Predominant role of cytosolic phospholipase A2 $\alpha$ in dioxin-induced neonatal hydronephrosis in mice.	Yoshioka, W., Kawaguchi, T., Fujisawa, N., Aida-Yasuoka, K., Shimizu, T., Matsumura, F., and Tohyama, C.	Sci. Rep.	4	2014
Diversity and function of membrane glycerophospholipids generated by the remodeling pathway in mammalian cells.	Hishikawa, D., Hashidate, T., Shimizu, T., and Shindou, H.	J. Lipid Res.	55	2014
Role of p38 mitogen-activated protein kinase in linking stearoyl-CoA desaturase-1 activity with ER homeostasis.	Koeberle, A., Pergola, C., Shindou, H., Koeberle, SC., Shimizu, T., Laufer, SA., and Werz O.	FASEB J.	in press	2015
The atypical N-glycosylation motif, Asn-Cys-Cys, in human GPR109A is required for normal cell surface expression and intracellular signaling.	Yasuda, D., Imura, Y., Ishii, S., Shimizu, T., and Nakamura, M.	FASEB J.	in press	2015
A platelet-activating factor (PAF) receptor deficiency exacerbates diet-induced obesity but PAF/PAF receptor signaling does not contribute to the development of obesity-induced chronic inflammation.	Yamaguchi, M., Matsui, M., Higa, R., Yamazaki, Y., Ikari, A., Miyake, M., Miwa, M., Ishii, S., Sugatani, J. and Shimizu, T.	Biochem. Pharmacol.	93	2015
The absence of the leukotriene B4 receptor BLT1 attenuates peripheral inflammation and spinal nociceptive processing following intraplantar formalin injury.	Asahara, M., Ito, N., Yokomizo T., Nakamura, M., Shimizu, T., Yamada, Y.	Mol Pain.	2015 Dec:11(1)	2015
グリセロリン脂質リモデリング	進藤英雄	医学のあゆみ	Vol.248 No. 13.	2014
肺サーファクタントのリン脂質と呼吸機能	進藤英雄	日本肺サーファクタント・界面医学会雑誌	Vol. 45	2014

研究発表及び特許取得報告について

ラットII型細胞の分化維持培養法と透過電顕像による形態学的特徴の検討	小笠原理恵、小笠原勝利、松浦絵里、石田欣二、菱川大介、進藤英雄、清水孝雄、遠山稿二郎、諏訪部章	日本肺サーファクタント・界面医学会雑誌	Vol. 45	2014
新規は違法腔内分泌タンパク質Sec14-like 3の生化学的機能解析	菱川大介、進藤英雄、原山武士、小笠原理恵、諏訪部章、清水孝雄	分子呼吸器病、先端医学社	Vol. 19.	2015
生体膜リン脂質多様性形成分子メカニズムー徐々にわかって来たリン脂質の生合成?	進藤英雄	循環Plus	Vol. 15 No. 5.	2015

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
A comprehensive monitoring method for lipid mediators using a high-speed LC/MS with continuous ionization polarity switching	山田真希、北芳博、徳岡涼美、小平貴博、清水孝雄	62nd ASMS Conference	Baltimore, MD (アメリカ合衆国)	2014年6月15日～19日
Development and evaluation of a comprehensive monitoring method for eicosanoid species using a high-speed LC/MS with continuous ionization polarity switching	山田真希、北芳博、小平貴博、徳岡涼美、清水孝雄	Metabolomics 2014	山形県鶴岡市	2014年6月23日～26日
Sec14L3, a novel protein recognizing liposome curvature and packing defects	Takao Shimizu	LIPID MAPS Annual Meeting 2014	Scripps Seaside Forum of the University of California San Diego's Scripps Institution of Oceanography	May 13-14, 2014
Development of glycerophospholipid profiling methods using ternary gradient liquid chromatography/ high-speed triple quadrupole mass spectrometry	Suzumi Tokuoka, Yoshihiro Kita, Masaki Yamada, Takao Shimizu	LIPID MAPS Annual Meeting 2014	Scripps Seaside Forum of the University of California San Diego's Scripps Institution of Oceanography	May 13-14, 2014
Monoacylglycerol lipase mediates fever via hypothalamic prostaglandin E2 production	Yoshihiro Kita, Kenji Yoshida, Suzumi M. Tokuoka, Fumie Hamano, Kenji Sakimura, Masanobu Kano, Takao Shimizu	LIPID MAPS Annual Meeting 2014	Scripps Seaside Forum of the University of California San Diego's Scripps Institution of Oceanography	May 13-14, 2014
Deficiency of monoacylglycerol lipase attenuates diet-induced obesity in an endocannabinoid system-independent manner	Kenji Yoshida, Yoshihiro Kita, Suzumi Tokuoka, Kenji Sakimura, Masanobu Kano, Takao Shimizu	LIPID MAPS Annual Meeting 2014	Scripps Seaside Forum of the University of California San Diego's Scripps Institution of Oceanography	May 13-14, 2014
Rapid phosphorylation and activation of lysophosphatidylcholine acyltransferase2 via protein kinase c	Hideo Shindou, Ryo Morimoto, Megumi Tarui, Takao Shimizu	FASEB	Sheraton At The Falls, 300 3rd Street Niagara Falls, NY14303	June 1-6, 2014
脂肪組織の慢性炎症化過程に関わる血小板活性化因子の機能解析	山口 賢彦、比嘉 涼子、山崎 泰広、五十里 彰1、石井 聡、三輪 匡男、清水 孝雄、菅谷純子	第56回 日本脂質生化学会	近畿大学 東大阪キャンパス、大阪府東大阪市小若江3-4-1	2014年6月7日
High-throughput screeningによるPAF生合成酵素(LPCAT2) 阻害剤の同定	垂井 愛、進藤 英雄、森本 亮、原山 武士、橋立 智美、熊谷 和夫、長野 哲雄、長瀬 隆英、清水 孝雄	第56回 日本脂質生化学会	近畿大学 東大阪キャンパス、大阪府東大阪市小若江3-4-2	2014年6月7日

研究発表及び特許取得報告について

PKC $\alpha$ を介した血小板活性化因子合成酵素LPCAT2のリン酸化	森本 亮、進藤 英雄、垂井 愛、清水 孝雄	第56回 日本脂質生化学会	近畿大学 東大阪キャンパス、大阪府東大阪市小若江3-4-3	2014年6月7日
モノアシルグリセロールリパーゼ欠損は高脂肪食負荷による肥満を抑制する	吉田 憲司、北 芳博、徳岡 涼美、崎村 建司、狩野 方伸、清水 孝雄	第56回 日本脂質生化学会	近畿大学 東大阪キャンパス、大阪府東大阪市小若江3-4-4	2014年6月6日
多価不飽和脂肪酸含有リン脂質合成に関わる新規リゾホスファチジン酸アシル転移酵素(LPAAT4)の同定	衛藤 樹、進藤 英雄、清水 孝雄	第56回 日本脂質生化学会	近畿大学 東大阪キャンパス、大阪府東大阪市小若江3-4-4	2014年6月6日
新規肺胞腔内分泌タンパク質Sec14-like 3の生化学的機能解析	菱川 大介	第13回 肺サーファクタント分子病態研究会	札幌医科大学 記念ホール 札幌市中央区南1条西17丁目	2014年6月21日
Regulation of membrane phospholipids in health and disease	Takao Shimizu	55th International Conference on the Bioscience of Lipids: Lipids as Mediators of Health and Disease.	University of Aberdeen, Aberdeen AB24 3FX Scotland	June 23-27, 2014
Identification of a novel lysophosphatidic acid acyltransferase enzyme (LPAAT4) with preference for polyunsaturated fatty acyl-CoA	Miki Eto, Hideo Shindou, Takao Shimizu	55th International Conference on the Bioscience of Lipids: Lipids as Mediators of Health and Disease.	University of Aberdeen, Aberdeen AB24 3FX Scotland	June 23-27, 2014
Phosphorylated lysophosphatidylcholine acyltransferase 2 (LPCAT2) mediates rapid platelet-activating factor (PAF) production following PAF- or ATP-stimulation in macrophages	Ryo Morimoto, Hideo Shindou, Megumi Tarui, Takao Shimizu	55th International Conference on the Bioscience of Lipids: Lipids as Mediators of Health and Disease.	University of Aberdeen, Aberdeen AB24 3FX Scotland	June 23-27, 2014
Identification of novel pulmonary surfactant lipid-related protein, Sec14-like 3	Daisuke Hishikawa, Hideo Shindou, Takeshi Harayama, Rie Ogasawara, Akira Suwabe, and Takao Shimizu	FASEB The Lung Epithelium in Health and Disease	Vermont Academy, Saxtons River, Vermont, USA	July 27-August 1, 2014
Characterization of lysophospholipid and acyltransferase in vitro and vivo	Takao Shimizu	Lipid Mediators in Health and Disease in Kalolinska Institute	Sweeden Kalolinska Institute ストックホルム スウェーデン	August 27, 2014
生体膜リン脂質多様性形成メカニズム	進藤 英雄、森本 亮、垂井 愛、衛藤 樹、原山 武士、清水 孝雄	第87回日本生化学会大会	国立京都国際会館	2014年10月15日～18日
新規肺胞腔内脂質結合タンパク質Sec14-like 3の生化学的機能解析	菱川 大介、進藤 英雄、原山 武士、小笠原 理恵、諏訪部 章、清水 孝雄	第87回日本生化学会大会	国立京都国際会館	2014年10月15日～18日
モノアシルグリセロールリパーゼ欠損は高脂肪食負荷誘導性肥満を抑制する	吉田 憲司、北 芳博、徳岡 涼美、崎村 建司、狩野 方伸、清水 孝雄	第87回日本生化学会大会	国立京都国際会館	2014年10月15日～18日
ドコサヘキサエノイル-CoA (DHA-CoA) 特異的新規リゾホスファチジン酸アシル転移酵素LPAAT4の同定およびアルツハイマー病との関連についての解析	衛藤 樹、橋本 唯史、進藤 英雄、岩坪 威、清水 孝雄	第87回日本生化学会大会	国立京都国際会館	2014年10月15日～18日
発熱応答にはモノアシルグリセロールリパーゼ依存的なプロスタグランジンE2産生が必要である	北芳博、吉田憲司、徳岡涼美、浜野文三江、山崎真弥、崎村建司、狩野方伸、清水孝雄	第87回日本生化学会大会	国立京都国際会館	2014年10月15日～18日

研究発表及び特許取得報告について

3液グラジエントクロマトグラフィーを用いた高速選択反応モニタリング (SRM) 質量分析法によるリン脂質プロファイリングメソッドの開発	徳岡涼美、北芳博、山田真希、清水孝雄	第87回日本生化学会大会	国立京都国際会館	2014年10月15日～18日
Membrane remodeling by lysophospholipid acyltransferases	Hideo Shindou and Takao Shimizu	Conferences Jacques Monod	Roscoff (Brittany), France	November 15-19, 2014
Identification of lysophosphatidic acid acyltransferase 4 (LPAAT4), a possible role for incorporating DHA into glycerophospholipids	Miki Eto, Hideo Shindou, Takao Shimizu	Max Planck-The University of Tokyo Center Symposium 2014	Harnack House. The Conference Venue of the Max Planck Society Ihnestr. 16-20 - 14195 (Berlin)	2014年12月17日
Calcium signaling triggers platelet-activating factor (PAF) biosynthesis	Ryo Morimoto	Max Planck-The University of Tokyo Center Symposium 2014	Harnack House. The Conference Venue of the Max Planck Society Ihnestr. 16-20 - 14195 (Berlin)	2014年12月17日
LPA (lysophosphatidic acid) acts on non-Edg type receptors	清水孝雄	都医学研究所 10th 都医学研国際シンポジウム	東京都世田谷区都医学研究所	2015年2月9日
Diversity of membrane phospholipids: biosynthetic mechanism and biological significance	清水孝雄	6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators	新宿 京王プラザホテル東京	2015年2月10日～12日
Monoacylglycerol lipase knockout mice are resistant to high fat diet-induced obesity in an endocannabinoid system-independent manner	吉田憲司、北芳博、徳岡涼美、崎村建司、狩野方伸、清水孝雄	6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators	新宿 京王プラザホテル東京	2015年2月10日～12日
Lysophosphatidic acid acyltransferase 4 (LPAAT4), a novel enzyme with activity for incorporating DHA into glycerophospholipids	Miki Eto, Hideo Shindou, Takao Shimizu	6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators	新宿 京王プラザホテル東京	2015年2月10日～12日
Development of glycerophospholipid profiling method for biological samples using ternary gradient liquid chromatography/selected reaction monitoring mass	徳岡涼美、北芳博、山田真希、清水孝雄	6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators	新宿 京王プラザホテル東京	2015年2月10日～12日
Roles for monoacylglycerol lipase in inflammation and metabolic syndrome	北芳博、吉田憲司、徳岡涼美、浜野文三江、崎村建司、狩野方伸、清水孝雄	6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators	新宿 京王プラザホテル東京	2015年2月10日～12日
生体膜リン脂質脂肪酸多様性形成メカニズムの解析	進藤 英雄	第二回 JFAS (Japan/Joy of Fatty Acids Secrets/Society)	東京都千代田区アキバホール	2015年2月15日
生体膜脂質の多様性形成と多様な役割	進藤 英雄	第9回 レドックス・ライフノベーションシンポジウム	神奈川県横浜市理化学研究所横浜キャンパス	2015年3月12日～13日



研究発表及び特許取得報告について

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは( )記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。  
※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。