

課題番号 : 24指001
研究課題名 : 生体膜脂質生合成メカニズム解明と脂質バイオマーカーの探索
主任研究者名 : 清水孝雄
分担研究者名 :

キーワード : 生体膜リン脂質、リゾリン脂質アシル転移酵素、生理活性脂質、脂質バイオマーカー
研究成果 :

平成27年には合計10報の英文原著論文を発表し、また、1編の英文総説を発表した。
代表的な論文の要約を以下に示す。

Hashidate-Yoshida, Harayama et al (2015) *elife* 06328 (impact factor, 8.4) :
細胞膜の主要構成脂質であるリン脂質は、生体内において極性基の違いや脂肪酸の多様性などにより1000種類以上存在する。これまでリン脂質中のアラキドン酸についてはエイコサノイドの前駆体としての機能が注目されており、生体内におけるそれ以外の機能はほとんど知られていない。今回、*in vitro*においてアラキドン酸含有リン脂質を合成する活性を持つリゾホスファチジルコリンアシル転移酵素3 (LPCAT3) の遺伝子欠損マウスを作製し、生体内におけるLPCAT3及びアラキドン酸含有リン脂質の機能解析を行った。LPCAT3欠損マウスは生後1週間以内に死亡し、胎児や新生児のアラキドン酸含有リン脂質はほぼ全ての組織で減少していた。LPCAT3欠損マウスでは、肝臓や小腸においてトリアシルグリセロール (TG) の蓄積が見られ、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。これらの結果は、MTPの機能欠損を示した。マウスとヒトとのMTP遺伝子変異の違いを考察すると、LPCAT3は、高脂血症の新たな治療標的となる可能性を示した。本研究により橋立-吉田は、国立国際医療研究センター箱根山奨励賞を受賞した。

Harayama, T., Shindou, H., Kita, Y., Otsubo, E., Ikeda, K., Chiba, S., Weaver, T. and Shimizu, T. (2015).
Establishment of LC-MS method for the analysis of palmitoylated surfactant proteins. *J. Lipid Res.*56.1370-1379
(Impact factor, 5.2)

肺サーファクタントタンパクはパルミチン酸が付加しており、有用な抗体がないことから正確な測定が困難であった。研究室では、質量分析計を用いる方法で解析、定量する方法を確立した。本手法は肺疾患、特に呼吸障害患者のサーファクタント量の測定に重要と考えられる。

研究室の進藤副プロジェクト長は国際的なレビュー誌の著者として貢献した
Antonny, B., Vanni, S., Shindou, H., and Ferreira, T. (2015) From zero to six double bonds: phospholipid unsaturation and organelle functions. *Trends in Cell Biology.*25 427-436 (Impact factor, 13.5)
本論文では膜リン脂質の多様性が様々な細胞機能にどの様に関連するかを述べている。

Subject No. : 24-001

Title : Analysis of cellular membrane phospholipid biosynthesis and screening of lipid biomarkers

Researchers : Takao Shimizu

Key word : Cellular membrane phospholipid, Eicosanoid, Lipid biomarker

Abstract :

Totally, 10 original articles and 1 review article were published in 2015.

Among them, a representative article is shown here.

Hashidate-Yoshida and Harayama et al (2015) *elife* 06328: (Impact factor, 8.4)

LPCAT3-KO mice showed drastic reductions in membrane arachidonate levels, and were neonatally lethal due to an extensive triacylglycerol (TG) accumulation and dysfunction in enterocytes and hepatocytes. In this study, we reported that high levels of arachidonate in membrane phospholipid accumulate TGs to locally cluster in high density, and that such clustering was effective for TG transfer into lipoproteins. This finding is a novel mechanism to link phospholipid metabolism and TG production. Considering the species difference between human and mice, LPCAT3 inhibitors might be useful to treat dyslipidemia.

Harayama, T., Shindou, H., Kita, Y., Otsubo, E., Ikeda, K., Chiba, S., Weaver, T. and Shimizu, T. (2015).

Establishment of LC-MS method for the analysis of palmitoylated surfactant proteins. *J. Lipid Res.*56.1370-9.

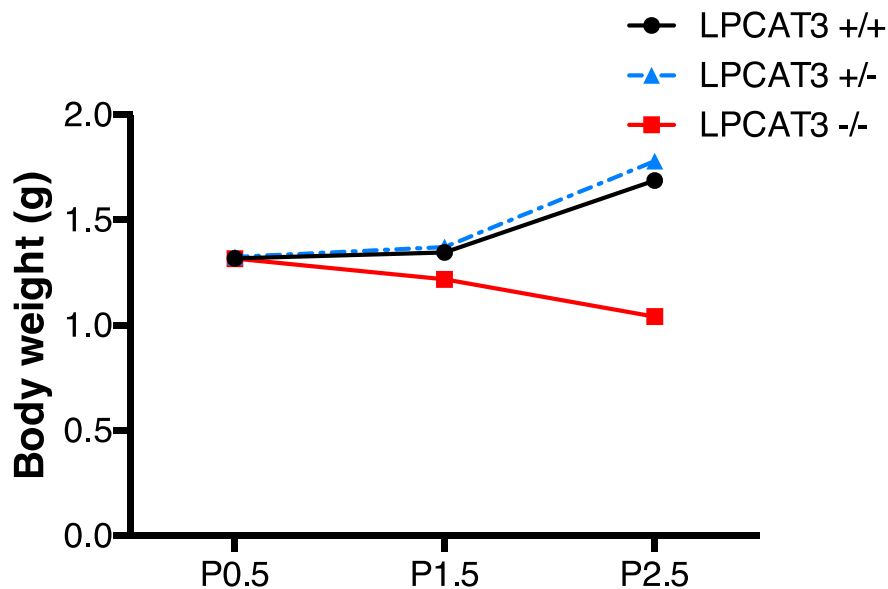
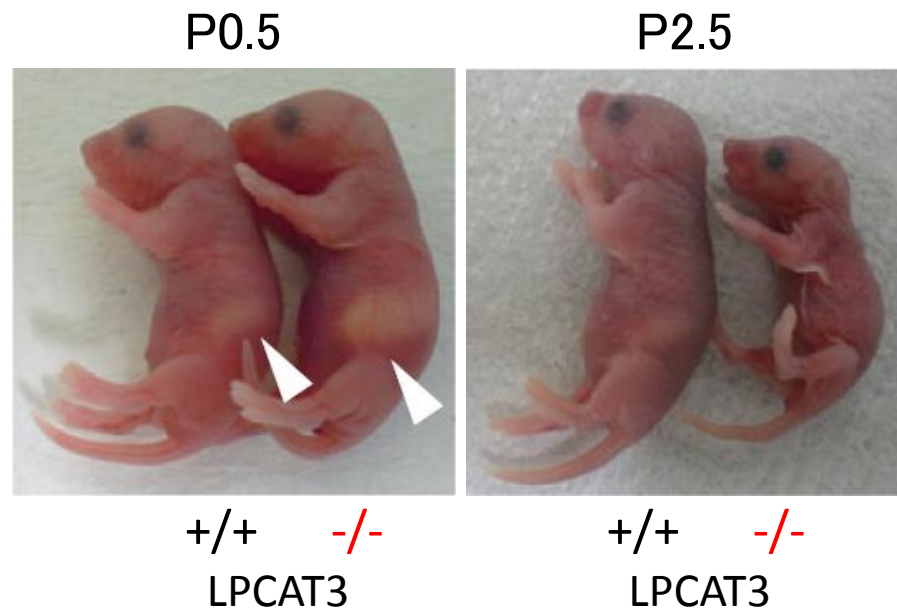
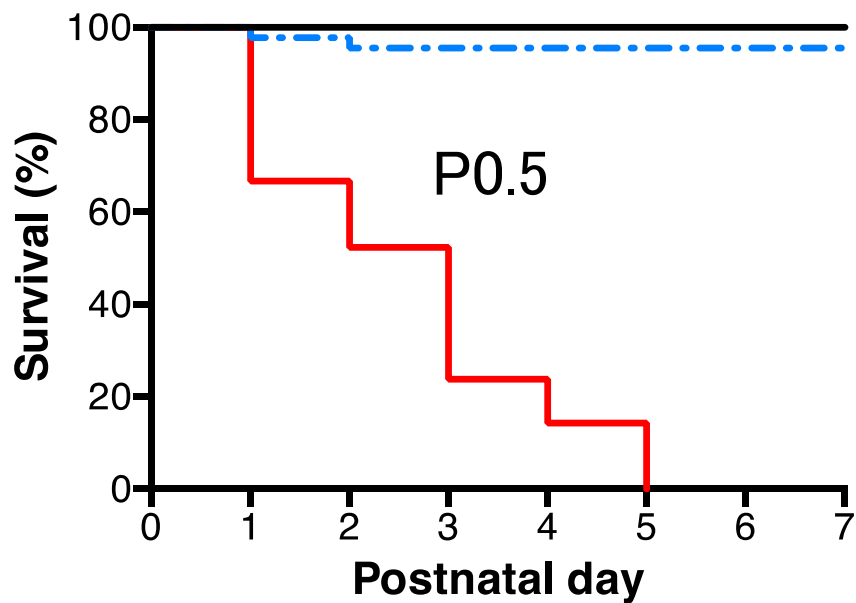
Elisa method is not accurate, as a good antibody is not available so far. We established a novel and sensitive assay method to measure palmitoylated surfactant proteins. The method is useful to make a diagnosis of various lung disease related to low levels of surfactants and functions.

A review article was published in *Trends in Cell Biology* (Impact factor, 13.5)

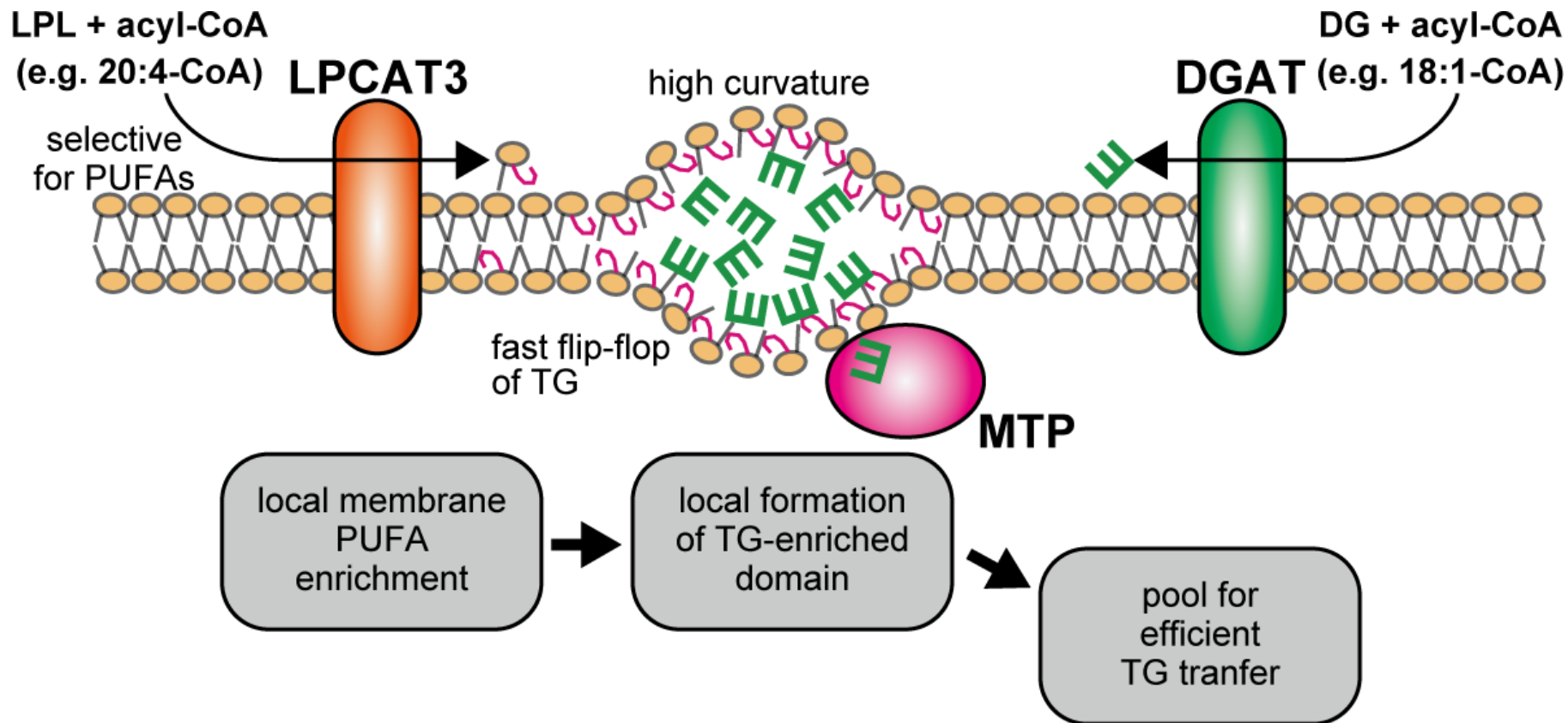
Antonny, B., Vanni, S., Shindou, H., and Ferreira, T. (2015) From zero to six double bonds: phospholipid unsaturation and organelle functions. *Trends in Cell Biology.*25 427-436.

Because of the rapid progress of LC-MS methods and identification of enzymes involved in biosynthesis of a variety of glycerophospholipids, the functions of different lipid species have started to be clarified. This article summarizes the progress and challenges of the current stage of lipid research focusing on different fatty acids.

LPCAT3遺伝子欠損マウス : 新生児致死



LPCAT3が生合成するアラキドン酸リン脂質による トリグリセリド輸送促進



研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 24指001

研究課題名： 生体膜脂質生合成メカニズム解明と脂質バイオマーカーの探索

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
From zero to six double bonds: phospholipid unsaturation and organelle functions.	Antonny, B., Vanni, S., Shindou, H., and Ferreira, T.	Trends in Cell Biology	S0962-8924(15)	2015
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.	29	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.	29	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	11:11	2015
Fatty acyl-chain remodeling by LPCAT3 enriches arachidonate in phospholipid membranes and regulates triglyceride transport.	Hashidate-Yoshida, T., Harayama, T., Hishikawa, D., Morimoto, R., Hamano, F., Mitamura-Tokuoka, S., Eto, M., Tamura-Nakano, M., Yanobu-Takanashi, R., Mukumoto, Y., Kiyonari, H., Okamura, T., Kita, Y., Shindou, H., and Shimizu, T.	eLife	06328	2015
Essential Role of Lysophosphatidylcholine Acyltransferase 3 in the Induction of Macrophage Polarization in PMA-Treated U937 Cells.	Taniguchi, K., Hikiji, H., Okinaga, T., Hashidate-Yoshida, T., Shindou, H., Ariyoshi, W., Shimizu, T., Tominaga, K., and Nishihara T.	J. Cell Biochem.	2015 Dec;116	2015
A comprehensive quantification method for eicosanoids and related compounds by using liquid chromatography/mass spectrometry with high speed continuous ionization polarity switching.	Yamada, M., Kita, Y., Kohira, T., Yoshida, K., Hamano, F., Tokuoka M, S., and Shimizu, T.	J. Chrom. B.	995-996:74-84.	2015
Establishment of LC-MS method for the analysis of palmitoylated surfactant proteins.	Harayama, T., Shindou, H., Kita, Y., Otsubo, E., Ikeda, K., Chiba, S., Weaver, T. and Shimizu, T.	J. Lipid Res.	56	2015
Fever is mediated by conversion of endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol to prostaglandin E2.	Kita, Y., Yoshida, K., Tokuoka, MS., Hamano, F., Yamazaki, M., Sakimura, K., Kano, M., Shimizu, T.	PLoS ONE	10	2015

研究発表及び特許取得報告について

The leukotriene B4 receptor BLT1 is stabilized by transmembrane helix capping mutations.	Hori, T., Nakamura, M., Yokomizo, T., Shimizu, T., and Miyano, M.	Biochem. Biophys. Rep.	4	2015
Lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 protects against cytotoxicity induced by polyunsaturated fatty acids.	Akagi, S., Kono, N., Ariyama, H., Shindou, H., Shimizu, T., and Arai, H.	FASEB J.	30	2016
Lysophosphatidylethanolamine acyltransferase 1/membrane bound O-acyltransferase 1 regulates morphology and function of P19C6 cell-derived neurons.	Tabe, S., Hikiji, H., Ariyoshi, W., Hashidate-Yoshida, T., Shindou, H., Okinaga, T., Shimizu, T., Tominaga, K., and Nishihara, T.	FASEB J.	in press	2016

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Ryo Morimoto, Hideo Shindou, Megumi Tarui, Takao Shimizu	Regulatory mechanisms of platelet-activating factor (PAF) production in macrophages and identification of a specific inhibitor for PAF synthetic enzyme (LPCAT2) by high-throughput screening - Poster #29	LIPID MAPS Annual Meeting 2015:Lipidomics Impact on Cancer, Metabolic, and Inflammatory Diseases	Scripps Seaside Forum of the University of California San Diego's Scripps Institution of Oceanography	May 12-13, 2015
リン脂質多様性の生化学と生物学	清水孝雄	第57回日本脂質生化学会	一橋大学 一橋講堂	2015/5/28-5/29
リゾホスファチジルコリンアシル転移酵素3 (LPCAT3)による トリアシルグリセロール輸送の調節機構	橋立(吉田) 智美、原山 武士、菱川 大介、森本 亮、浜野 文三江、徳岡 涼美、衛藤 樹、北 芳博、進藤 英雄、清水 孝雄	第58回日本脂質生化学会	一橋大学 一橋講堂	2015/5/28-5/30
Lysophospholipid Acyltransferases (LPLATs) modulate lipid compositions of cellular membranes during myoblast differentiation	William Valentine, Hideo Shindou, Daisuke Hishikawa, and Takao Shimizu	第59回日本脂質生化学会	一橋大学 一橋講堂	2015/5/28-5/31
脂質生物学研究：過去、現在、そして未来	清水 孝雄	第57回日本脂質生化学会 羊土社座談会	一橋大学 一橋講堂	2015年5月29日
Development of a comprehensive monitoring method of lipid mediator species for human plasma profiling	Masaki Yamada, Yoshihiro Kita, Takahiro Kohira, Suzumi M. Tokuoka, Takao Shimizu	63rd ASMS Conference	セントルイス (アメリカ合衆国ミズーリ州)	2015年5月31日～6月4日
肝臓コリン代謝における新規リン脂質代謝酵素PNPLA7の役割	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22回 肝細胞研究会	米子コンベンションセンター	2015年6月4日～5日
リン脂質多様性の形成機構と生物学的意義	清水 孝雄	第163回東京脂質談話会	東京大学 (東京都文京区本郷7-3-1)	2015年7月15日
LPA4 non-Edg type receptor in health and disease	Takao Shimizu	2015FASEB SRC	Banff, Canada	2015/8/23-2015/8/28
熱帯熱マラリア原虫ガメトサイトの脂質プロファイルの解析	田中健Q、徳岡涼美、中谷大地、浜野文三江、河津信一郎、北潔、清水孝雄、徳外富由樹	第23 回分子寄生虫学ワークショップ、第13回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム、合同大会 2015	帯広畜産大学原虫病研究センター	2015年8月30日～9月2日
肺疾患と脂質代謝	清水孝雄	第25回国際喘息学会日本・北アジア部会	横浜ニューグランドホテル (神奈川県横浜市中区山下町10)	2015年9月3日
脂質メディエーターおよびその代謝物一斉分析システムの開発とヒト血しょうへの応用	山田真希、北芳博、徳岡涼美、清水孝雄	第9回メタボロームシンポジウム	三島市文化会館 (静岡県)	2015年10月1日～2日

研究発表及び特許取得報告について

IPAを活用した生体膜リン脂質代謝解析	進藤 英雄	Ingenuityユーザーグループミーティング	大手町サンケイプラザ（東京都千代田区大手町1-7-2）	2015/10/2
Phospholipid remodeling and triacylglycerol transport	清水孝雄	The 2nd Symposium Max Planck-The University of Tokyo Center for Integrative Inflammolgy in Tokyo Center for Integrative Inflammolgy in Tokyo	Sanjo Conference Hall, Hongo Campus The University of Tokyo, Japan	2015/10/26
生体機能に寄与する生体膜リン脂質の多様性形成	進藤 英雄	第一回生体調節研究所内分泌代謝シンポジウム	群馬大学（群馬県前橋市昭和町3-39-15）	2015/11/12
The role of lysophosphatidylcholine acyltransferase 3 (LPCAT3) modulating triacylglycerol transport	橋立（吉田）智美、原山武士、菱川大介、森本亮、浜野文三江、徳岡涼美、衛藤樹、北芳博、進藤英雄、清水孝雄	第38回日本分子生物学会 第88回日本生化学会大会 合同大会	神戸ポートアイランド（兵庫県神戸市中央区港島中町6-11-1）	2015年12月1日～4日
Platelet-activating factor and eicosanoid regulation by LPCAT2	Hideo Shindou, Takao Shimizu	第38回日本分子生物学会 第88回日本生化学会大会 合同大会	神戸ポートアイランド（兵庫県神戸市中央区港島中町6-11-1）	2015年12月1日～4日
モノアシルグリセロールリパーゼによる脂質ホメオスタシスの制御	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	第38回日本分子生物学会 第88回日本生化学会大会 合同大会	神戸ポートアイランド（兵庫県神戸市中央区港島中町6-11-1）	2015年12月1日～4日
GC-MSを用いた二重標識水法によるエネルギー消費量評価法の改良	浜野文三江、北芳博、吉田憲司、清水孝雄	第38回日本分子生物学会 第88回日本生化学会大会 合同大会	神戸ポートアイランド（兵庫県神戸市中央区港島中町6-11-1）	2015年12月1日～4日
熱帯熱マラリア原虫ガメトサイトの脂質分子プロファイルの解析	田中健Q、徳岡涼美、中谷大地、浜野文三江、河津信一郎、北潔、清水孝雄、徳舛富由樹	第38回日本分子生物学会 第88回日本生化学会大会 合同大会	神戸ポートアイランド（兵庫県神戸市中央区港島中町6-11-1）	2015年12月1日～4日
生体試料からの高感度な網羅的リン脂質プロファイリングー三液グラジエント液体クロマトグラフィーと高速選択反応モニタリング（SRM）質量分析法を用いた解析	徳岡涼美、北芳博、山田真希、清水孝雄	第38回日本分子生物学会 第88回日本生化学会大会 合同大会	神戸ポートアイランド（兵庫県神戸市中央区港島中町6-11-1）	2015年12月1日～4日
PNPLA7を介した肝臓におけるコリン代謝経路の役割	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38回日本分子生物学会 第88回日本生化学会大会 合同大会	神戸ポートアイランド（兵庫県神戸市中央区港島中町6-11-1）	2015年12月1日～4日
New phase of lipid research in Plasmodium falciparum	Fuyuki Tokumasu	50 th anniversary of US-Japan Cooperative Medical Sciences Program, 18th International Conference on Emerging Infectious Diseases (2016日米医学協力会議 寄生虫疾患専門部会)	Bethesda North Marriott Hotel and Conference Center, North Bethesda, MD 20852 USA	2016年1月11日～14日

研究発表及び特許取得報告について

日本医療研究開発機構AMEDと語る	清水 孝雄	第6回シンポジウム 「日本型産学連携オープンイノベーションを目指して」	東京大学伊藤国際学術研究センター伊藤謝恩ホール	2016/1/19
最新の脂質研究	清水 孝雄	新学術領域 ダイイングコード・酵素生物学合同若手会議	一宮シーサイドオーツカ(千葉県長生郡一宮町一宮10000番地)	2016/1/27
リン脂質多様性の意味を考える	清水 孝雄	東京大学医科学研究所学友会セミナー	東京大学医科学研究所二号館小講堂	2016/2/2
リン脂質研究の新しい展開	清水 孝雄	第45回日本心脈管作動物質学会	阿波観光ホテル(徳島県徳島市一番町3丁目16-3)	2016/2/5
マラリア原虫が行う宿主膜改変と3次元的环境構築	徳舛富由樹	愛媛大学学術プロテオサイエンスセンター第3回学術シンポジウム	愛媛大学 南加記念ホール	2016/2/13
リン脂質代謝と生理機能	清水 孝雄	第44回本郷呼吸器研究会	山の上ホテル(東京都千代田区神田駿河台1丁目1)	2016/2/23
熱帯熱マラリア原虫ガメトサイト内リン脂質・中性脂質プロファイルの解析	田中健Q、徳岡涼美、中谷大地、浜野文三江、河津信一郎、北潔、清水孝雄、徳舛富由樹	第85回日本寄生虫学会大会	宮崎市民プラザ	2016年3月18～3月20日
	清水孝雄			

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

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。