

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：12602

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05899

研究課題名（和文）膜リン脂質クオリティ分析技術の開発と生命現象への適用

研究課題名（英文）Analyses of membrane phospholipid quality

研究代表者

佐々木 雄彦（Sasaki, Takehiko）

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号：50333365

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 91,000,000円

研究成果の概要（和文）：イノシトールリン脂質群（PIPs）を中心に、代謝酵素の反応特性や標的タンパク質の結合特性について、親水基とアシル基の作用を解明し、膜リン脂質多様性の生物学的意義を理解する。またバイオマーカーとしてPIPsフィンガープリントが有用である可能性を考えて、生理的状态や疾患に特有なPIPs分子種の構成を調べる。従来より精細な脂質分子種の変動解析によってリン脂質クオリティの生物学的意義の理解を深め、創薬や診断技術の新しい方向を示すことを目的とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で、PIPsとタンパク質の相互作用についての原子レベル、分子レベル、細胞レベルでの知見が得られた。さらに、相互作用の異常により生ずる病態について初の知見が得られた。マウス病態モデル、ヒト検体におけるPIPsプロファイルの変容と表現型の相関ならびに因果関係について、遺伝学的な手法によって新たな知見が得られた。すなわちリン脂質の分子解剖によって新たな研究の方法論を示すことができた。また、生体試料の脂質プロファイルによる特徴付けが、がんの予後予測、薬剤感受性予測に有用であることを示唆する知見が得られたことから、今後の開発によって医療への貢献も期待することができる。

研究成果の概要（英文）：To elucidate the biological significance of membrane phospholipid diversity, we focus on the action of hydrophilic and acyl groups of inositol phospholipids (PIPs) on the reaction characteristics of metabolic enzymes and the binding properties of target proteins. Considering the possibility that PIPs fingerprints are useful as biomarkers, we explore the composition of PIPs molecular species that are unique to physiological conditions and diseases. This study aimed to deepen the understanding of phospholipid quality's biological significance through more detailed analyses of lipid molecular species changes and to show new directions in drug discovery and diagnostic technology.

研究分野：脂質生物学

キーワード：膜リン脂質

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

リン脂質は極性頭部親水基の構造に基づき数十程度のクラスに分類・命名され、解析されてきた。近年の質量分析技術の進歩により、リン脂質は極性頭部だけでなく、脂肪酸部分の構造の多様性から数千にも及びリン脂質分子種から構成されることが判明した。しかし、細胞膜に多様なリン脂質分子種が存在する生物学的意義や疾患との関連は未解明である。また、含量は極めて少ないが、特にシグナル脂質として重要なリン脂質の分子種研究には分析系のさらなる開発が必要であった。イノシトールリン脂質群(PIPs)はホスファチジルイノシトール(PI)とPIのリン酸化による8種類の派生体である。哺乳動物細胞では、リン酸化・脱リン酸化による16のPIPs相互変換反応が存在し、これに50を上回る遺伝子にコードされたPIPキナーゼ・ホスファターゼ(PIPs代謝酵素)が関与する。またゲノムワイド関連解析等の遺伝子解析によって、癌をはじめとするヒト疾患にPIPs代謝酵素の異常が関連するという知見が蓄積してきている。研究開始当初までに我々は、PIPs分子種の高感度解析法を開発し、癌モデルマウスの組織内PIPsの脂肪酸構成(PIPsプロファイル)が、正常組織とは異なることを見出していた。

2. 研究の目的

PIPs代謝酵素の反応特性やPIPs標的タンパク質の結合特性について、PIPsの親水基とアシル基の作用を解明し、膜リン脂質多様性の生物学的意義を理解する。またバイオマーカーとしてPIPsフィンガープリントが有用である可能性を考えて、疾患に特有なPIPs分子種変動を見出す。PIPsが持つ重要な生物活性を、親水基とアシル基の両面から詳細しようとする点が学術的な特色であり、このような研究には、我々が開発したPIPs分子種解析技術が必須であることから、これを利用して先進的な研究を進める。疾患におけるPIPs分子種の変動の解明によってリン脂質クオリティの生物学的意義の理解を深め、創薬や診断技術の新しい方向を示すことを目的とした。

3. 研究の方法

本研究の特色となる研究資材、手法はPIPs代謝酵素遺伝子改変マウスとPIPs分析技術である。前者については研究室で作製したLPIAT1(lysophosphatidylinositol acyltransferase 1)欠損マウスとSHIP1(src homology 2 domain-containing inositol phosphatase 1)欠損マウスを主に活用した。後者については、申請時までには開発していた位置異性体集約型の方法と、研究期間に開発した包括型の測定方法を併用した。ともに液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法である。生体試料からのPIPs抽出については、Bligh-Dyer法により得られた総脂質画分をさらに陰イオン交換カラムを用いて分画した。各リン脂質極性部位のイオン交換能の違いによって徐々に分離・溶出し、PIPsを多く含んだ画分を高回収している。得られた脂質サンプルを以下の理由から誘導体化した。イノシトール環に多くのリン酸基をもつPIPsは、不安定かつ金属をはじめとする多くの材質に吸着しやすい性質をもつ。実際にPIPsは回収後から測定までの待機時間の間に分析用バイアル中で急速に損なわれ、検出した溶出ピークにはテーリングみられる。我々はPIPsを高回収後、リン酸基にメチル化を施すことで分解・吸着を抑えた安定誘導体を作製し堅牢な分析を行った。分析には逆相カラムクロマトグラフィーと、三連四重極型質量分析計による選択反応モニタリング法(SRM)を活用した。PIPsはその構造から負イオンとして検出しやすいが、本分析法ではリン酸基にメチル化を施しているため正イオンとして検出しやすくなる。各分子種はジアシルグリセロール(DG)を特徴的なフラグメントイオンとして選択している。分析は逆相カラム(C8)により脂肪酸側鎖の疎水性の違いを利用して各分子種ごとに分離・溶出している。同じ分子種の各PIPsはリン酸基の数の違いによりPIP3、PIP2、PIP1の順に溶出してくる。定量解析はGaussian法によりスムージングを行った各分子種のクロマトグラムのピーク面積を数値化し、それを生体内にほとんど存在しない各種17:0/20:4合成品を用いて作製した検量線に当てはめて算出する。この新規分析法は、高感度かつ定量性に優れ、培養細胞以外にもヒト臨床検体や動物組織由来試料での解析が可能である。

4. 研究成果

癌の病態に関連すると推察しているC34:1の脂肪酸種(*sn*-1位にパルミチン酸を、*sn*-2位にオレイン酸)を持つPIPs、炎症の病態に関連すると推察しているC38:4の脂肪酸種(*sn*-1位にステアリン酸を、*sn*-2位にアラキドン酸)を持つPIPsに着目して研究を始めた。

前立腺がんは、世界中の男性で最も一般的な悪性腫瘍である。疫学研究によって、脂肪分の多い食事と全身性の脂質代謝障害は、前立腺がん発症のリスクを高める可能性が示唆されている。食事性脂質や前立腺癌細胞での*de novo*合成脂質が癌の進展に如何に寄与するのか、またその機構は如何なるものであるかについて注目が集まっている。PIP3ホスファターゼPTEN(phosphatase and tensin homolog Deleted from Chromosome 10)は前立腺癌で高頻

度に異常が認められる遺伝子である。C34:1 PIP3 が顕著に蓄積している Pb4Cre; Pten^{flox/flox} マウス前立腺癌組織において、他の膜リン脂質プロファイルを解析した結果、それらの脂肪酸構成については C34:1 分子種が増大することはなかった。一方で、PIP3 以外の PIPs については、PIP3 ほど著明ではないものの PIP2>PIP1>PI の順で、C34:1 分子種の蓄積が認められた。このような PIPs に特徴的な分子種構成の変動が、他の癌においても認められるものであるかを検討した。SV40 large T 抗原発現 (p53、Rb の抑制) による癌モデルである TRAMP マウス癌検体の PIPs プロファイルは、野生型マウス正常前立腺組織と大きく変動することはなかった。このことから、C34:1 型 PIP3 の蓄積は特定のタイプの前立腺癌を特徴づける生化学的変化であると考えられた。次に、前立腺癌患者から得られたヒト前立腺組織、および良性前立腺過形成 (BPH) 標本の PIP プロファイルを解析した。予想に反してこれらの比較では、がん組織での PIP2 と PIP3 レベルは BPH よりもむしろ低く、PI と PIP1 のレベルが上昇していた。分子種プロファイルの特徴としては、C34:1 型を含むアシル鎖に二重結合が 0~2 個ある高飽和型 PI、PIP1 および PIP2 の割合が前立腺癌検体で有意に高かった。悪性度に基づくサブグループの分析では、高飽和型 PI のレベルが、病期 T3 の患者検体で病期 T2 のそれよりも有意に高かった。これらのデータは、PIP_s レベルの変化とともにアシル鎖飽和度が前立腺癌の発症と進行性に関連している可能性を示している。各臨床検体の遺伝子情報も参照しつつ PIP_s プロファイリングを継続している。培養癌細胞株での薬物感受性との関連についても研究を進めた。利用可能な前立腺癌由来細胞株には限りがあったため、約 100 ラインにアクセスが可能な悪性リンパ腫細胞株の PIP_s プロファイルを解析した。一部の細胞株では PIP3 が検出限界以下であったため、検体数がより多く信頼度が高まる PIP2 の分子種プロファイルに基づいて細胞株の階層的クラスタリング解析を行ったところ、それぞれ C34:1、C36:1/2、C38:4 の脂肪酸構造で特徴づけられる 3 つのグループ (34G、36G、38G) に分類することができた。健常人末梢血単核球検体とリンパ腫臨床検体を使用して同様の解析を行ったところ、前者は全て 38G に属し、後者は 3 グループに分散していた。リンパ腫細胞株の抗がん剤への感受性を検討し、PLS-DA (partial least squares discriminant analysis) を行ったところ、34G 細胞株と 38G 細胞株で薬剤感受性に差異が示された。VIP (variable importance in projection) スコア高値の薬剤 (25 薬剤中上位 6 薬剤) はいずれも PI3K シグナリング関連の酵素阻害薬であり、PIP2 アシル基の炭素数が減少し飽和度が上昇しているリンパ腫細胞が薬剤抵抗性であることが明らかになった。

PIP3 ホスファターゼの一種 SHIP1 は *in vitro* で C38:4 PIP3 を最も良い基質とすることを見出した。これと符合して、Ship1 欠損マウス由来マクロファージでは野生型と比較して、C38:4 PIP3 レベルが有意に上昇していた。この上昇は、LPIAT1 をヘテロ欠損させることで部分的にレスキューされたことから、SHIP1 と LPIAT1 が C38:4 PIP3 の恒常性に関わることが明らかになった。Ship1 欠損マウスではマクロファージを主体とした炎症細胞浸潤が著明な肺炎を自然発症し、30 週齢までに全例が死亡する。Ship1 と Lpiat1 の二重欠損マウスでは肺炎が寛解し、有意な延命が認められた。これらのデータを基に、C38:4 PIP3 が致死性肺炎のトリガーであるという仮説を立て、C38:4 PIP3 の上昇がいかに感知されているか (標的分子の同定、およびその動作原理) を解析した。各種 PIP3 分子種に特異的な結合タンパク質の探索をショットガンプロテオミクスの手法で行った。その結果、チロシンキナーゼ BTK (Brutons tyrosine kinase) が、C38:4 PIP3 に選択的結合を示す分子として同定された。分子動力学シミュレーションにより、BTK が PIP3 のアシル基を認識する原子基盤を見出し、変異リコンビナントタンパク質を用いた結合実験で実証することに成功した。さらに上述の致死性肺炎が BTK の選択的活性上昇により引き起こされることを、遺伝学的に解明した。

sn-1 型と sn-2 型のリゾリン脂質を判別できる解析技術を活かして、PIP_s のアシル基に多様性が生じる機構を解析した。哺乳類に存在する 3 種類の細胞内型 PLA1 のうち酵素活性を有する iPLA1、iPLA1 に関して PI の代謝を検討した。リゾリン脂質アシルトランスフェラーゼ (LPLAT) 阻害剤を併用することで、特に iPLA1 が PI の sn-1 位の脂肪酸を切り出す活性が強いことを見出した。また、主要な LPLAT 活性が報告される MBOAT/AGPAT family の分子のうち *in vitro* において LPA 以外のリゾリン脂質にも導入活性を示す (リモデリング関連 LPLAT) 11 遺伝子をノックダウンした。sn-2 型の LysoPI が蓄積するかを検討した結果、複数の LPLAT を同時抑制した時のみ sn-2 型の LysoPI が蓄積し、複数の LPLAT がリダントな活性として PI の sn-1 位に脂肪酸を導入している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 9件／うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Takemasu Shinya, Ito Masaki, Morioka Shin, Nigorikawa Kiyomi, Kofuji Satoshi, Takasuga Shunsuke, Eguchi Satoshi, Nakanishi Hiroki, Matsuoka Isao, Sasaki Junko, Sasaki Takehiko, Hazeki Kaoru	4. 巻 0
2. 論文標題 Lysophosphatidylinositol acyltransferase 1 is involved in cytosolic Ca oscillations in macrophages	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12681	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishio Miki, Miyachi Yousuke, Otani Junji, Tane Shoji, Omori Hirofumi, Ueda Fumihito, Togashi Hideru, Sasaki Takehiko, Mak Tak Wah, Nakao Kazuwa, Fujita Yasuyuki, Nishina Hiroshi, Maehama Tomohiko, Suzuki Akira	4. 巻 33
2. 論文標題 Hippo pathway controls cell adhesion and context-dependent cell competition to influence skin engraftment efficiency	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 5548 ~ 5560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201802005R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Liggins Marc C., Flesher Jessica L., Jahid Sohail, Vasudeva Priya, Eby Victoria, Takasuga Shunsuke, Sasaki Junko, Sasaki Takehiko, Boissy Raymond E., Ganesan Anand K.	4. 巻 14
2. 論文標題 PIKfyve regulates melanosome biogenesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1007290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1007290	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Makinoshima Hideki, Umemura Shigeki, Suzuki Ayako, Nakanishi Hiroki, Maruyama Ami, Udagawa Hibiki, Mimaki Sachiyo, Matsumoto Shingo, Niho Seiji, Ishii Genichiro, Tsuboi Masahiro, Ochiai Atsushi, Esumi Hiroyasu, Sasaki Takehiko, Goto Koichi, Tsuchihara Katsuya	4. 巻 78
2. 論文標題 Metabolic Determinants of Sensitivity to Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathway Inhibitor in Small-Cell Lung Carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 2179 ~ 2190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-17-2109	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Morioka Shin, Nigorikawa Kiyomi, Okada Eri, Tanaka Yoshimasa, Kasuu Yoshihiro, Yamada Miho, Kofuji Satoshi, Takasuga Shunsuke, Nakanishi Hiroki, Sasaki Takehiko, Hazeki Kaoru	4. 巻 131
2. 論文標題 TMEM55a localizes to macrophage phagosomes to downregulate phagocytosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 213272 ~ 213272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.213272	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Huang Mingguo, Narita Shintaro, Inoue Takamitsu, Koizumi Atsushi, Saito Mitsuru, Tsuruta Hiroshi, Numakura Kazuyuki, Satoh Shigeru, Nanjo Hiroshi, Sasaki Takehiko, Habuchi Tomonori	4. 巻 8
2. 論文標題 Fatty acid binding protein 4 enhances prostate cancer progression by upregulating matrix metalloproteinases and stromal cell cytokine production	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 111780-111794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.22908	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Malek M, Kielkowska A, Chessa T, Anderson KE, Barneda D, Pir P, Nakanishi H, Eguchi S, Koizumi A, Sasaki J, Juvin V, Kiselev VY, Niewczas I, Gray A, Valayer A, Spensberger D, Imbert M, Felisbino S, Habuchi T, Beinke S, Cosulich S, Le Novère N, Sasaki T, Clark J, Hawkins PT, Stephens LR	4. 巻 68
2. 論文標題 PTEN Regulates PI(3,4)P 2 Signaling Downstream of Class I PI3K	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Cell	6. 最初と最後の頁 566 ~ 580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2017.09.024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kimura Hirotaka, Matsuyama Yasushi, Araki Sachiko, Koizumi Atsushi, Kariya Yumi, Takasuga Shunsuke, Eguchi Satoshi, Nakanishi Hiroki, Sasaki Junko, Sasaki Takehiko	4. 巻 -
2. 論文標題 The effect and possible clinical efficacy of in vivo inhibition of neutrophil extracellular traps by blockade of PI3K-gamma on the pathogenesis of microscopic polyangiitis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2017.1367116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shindou Hideo, Koso Hideto, Sasaki Junko, Nakanishi Hiroki, Sagara Hiroshi, Nakagawa Koh M., Takahashi Yoshikazu, Hishikawa Daisuke, Iizuka-Hishikawa Yoshiko, Tokumasu Fuyuki, Noguchi Hiroshi, Watanabe Sumiko, Sasaki Takehiko, Shimizu Takao	4. 巻 292
2. 論文標題 Docosahexaenoic acid preserves visual function by maintaining correct disc morphology in retinal photoreceptor cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 12054 ~ 12064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M117.790568	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iizuka-Hishikawa Yoshiko, Hishikawa Daisuke, Sasaki Junko, Takubo Keiyo, Goto Motohito, Nagata Katsuyuki, Nakanishi Hiroki, Shindou Hideo, Okamura Tadashi, Ito Chizuru, Toshimori Kiyotaka, Sasaki Takehiko, Shimizu Takao	4. 巻 292
2. 論文標題 Lysophosphatidic acid acyltransferase 3 tunes the membrane status of germ cells by incorporating docosahexaenoic acid during spermatogenesis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 12065 ~ 12076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M117.791277	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Junya, Nakanishi Hiroki, Kunii Yasuto, Sugiura Yuki, Yuki Dai, Wada Akira, Hino Mizuki, Niwa Shin-ichi, Kondo Takeshi, Waki Michihiko, Hayasaka Takahiro, Masaki Noritaka, Akatsu Hiroyasu, Hashizume Yoshio, Yamamoto Sakon, Sato Shinji, Sasaki Takehiko, Setou Mitsutoshi, Yabe Hirooki	4. 巻 7
2. 論文標題 Decreased 16:0/20:4-phosphatidylinositol level in the post-mortem prefrontal cortex of elderly patients with schizophrenia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 45050 ~ 45050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep45050	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kimura H, Eguchi S, Sasaki J, Kuba K, Nakanishi H, Takasuga S, Yamazaki M, Goto A, Watanabe H, Itoh H, Imai Y, Suzuki A, Mizushima N, Sasaki T	4. 巻 2
2. 論文標題 Vps34 regulates myofibril proteostasis to prevent hypertrophic cardiomyopathy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e89462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.89462	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto J, Nakanishi H, Kunii Y, Sugiura Y, Yuki D, Wada A, Hino M, Niwa SI, Kondo T, Waki M, Hayasaka T, Masaki N, Akatsu H, Hashizume Y, Yamamoto S, Sato S, Sasaki T, Setou M, Yabe H.	4. 巻 7
2. 論文標題 Decreased 16:0/20:4-phosphatidylinositol level in the post-mortem prefrontal cortex of elderly patients with schizophrenia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 45050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep45050	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Morioka S, Nigorikawa K, Sasaki J, Hazeki K, Kasuu Y, Sasaki T, Hazeki O	4. 巻 6
2. 論文標題 Myeloid cell-specific inositol polyphosphate-4-phosphatase type I knockout mice impair bacteria clearance in a murine peritonitis model.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Innate Immun	6. 最初と最後の頁 444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1753425916652714	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 坂東 倫行、佐々木 雄彦	4. 巻 257
2. 論文標題 イノシトールリン脂質のがん転移への関与 : "invadopodia" の形成機構	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1211-1215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ip, LR., Poulgiannis, G., Viciano, FC., Sasaki, J., Kofuji, S., Spanswick, VJ., Hochhauser, D., Hartley, JA., Sasaki, T., Gewinner, CA.	4. 巻 6
2. 論文標題 Loss of INPP4B causes a DNA repair defect through loss of BRCA1, ATM and ATR and can be targeted with PARP inhibitor treatment.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 10548-10562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kofuji, S., Kimura, H., Nakanishi, H., Nanjo, H., Takasuga, S., Liu, H., Eguchi, S., Nakamura, R., Itoh, R., Ueno, N., Asanuma, K., Huang, M., Koizumi, A., Habuchi, T., Yamazaki, M., Suzuki, A., Sasaki, J., Sasaki, T.	4. 巻 5
2. 論文標題 INPP4B Is a PtdIns (3,4,5) P3 Phosphatase That Can Act as a Tumor Suppressor.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Cancer Discov.	6. 最初と最後の頁 730-739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-1329	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Li, Chew C., Lunardi, A., Gulluni, F., Ruan, DT., Chen, M., Salmena, L., Nishino, M., Papa, A., Ng, C., Fung, J., Clohessy, JG., Sasaki, J., Sasaki, T., Bronson, RT., Hirsch, E., Pandolfi, PP.	4. 巻 5
2. 論文標題 In Vivo Role of INPP4B in Tumor and Metastasis Suppression through Regulation of PI3K-AKT Signaling at Endosomes.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Cancer Discov.	6. 最初と最後の頁 740-751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2159-8290.CD-14-1347	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nigorikawa, K., Hazeki, K., Sasaki, J., Omori, Y., Miyake, M., Morioka, S., Guo, Y., Sasaki, T., Hazeki, O	4. 巻 10
2. 論文標題 Inositol Polyphosphate-4-Phosphatase Type I Negatively Regulates Phagocytosis via Dephosphorylation of Phagosomal PtdIns(3,4)P2	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0142091
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0142091.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hammond, GR., Takasuga, S., Sasaki, T., Balla, T	4. 巻 10
2. 論文標題 The ML1Nx2 Phosphatidylinositol 3,5Bisphosphate Probe Shows Poor Selectivity in Cells.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0139957
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0139957.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Norton L, Lindsay Y, Deladeriere A, Chessa T, Guillou H, Suire S, Lucocq J, Walker S, Andrews S, Segonds-Pichon A, Rausch O, Finan P, Sasaki T, Du CJ, Bretschneider T, Ferguson GJ, Hawkins PT, Stephens L.	4. 巻 60
2. 論文標題 Localizing the lipid products of PI3K in neutrophils	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Adv Biol Regul	6. 最初と最後の頁 36-45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbior.2015.10.005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishio M, Sugimachi K, Goto H, Wang J, Morikawa T, Miyachi Y, Takano Y, Hikasa H, Itoh T, Suzuki SO, Kurihara H, Aishima S, Leask A, Sasaki T, Nakano T, Nishina H, Nishikawa Y, Sekido Y, Nakao K, Shin-Ya K, Mimori K, Suzuki A	4. 巻 113
2. 論文標題 Dysregulated YAP1/TAZ and TGF- signaling mediate hepatocarcinogenesis in Mob1a/1b-deficient mice	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci USA.	6. 最初と最後の頁 E71-80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1517188113.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 小藤智史, 佐々木雄彦	4. 巻 34
2. 論文標題 INPP4BはPTEN欠損による発がんへのフェイルセーフ機構を担う	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 450-453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 McCormick Barry, Craig Helen E., Chu Julia Y., Carlin Leo M., Canel Marta, Wollweber Florian, Toivakka Matilda, Michael Melina, Astier Anne L., Norton Laura, Lilja Johanna, Felton Jennifer M., Sasaki Takehiko, Ivaska Johanna, Hers Ingeborg, Dransfield Ian, Rossi Adriano G., Vermeren Sonja	4. 巻 203
2. 論文標題 A Negative Feedback Loop Regulates Integrin Inactivation and Promotes Neutrophil Recruitment to Inflammatory Sites	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1579 ~ 1588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900443	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujioka Yoichiro, Satoh Aya O., Horiuchi Kosui, Fujioka Mari, Tsutsumi Kaori, Sasaki Junko, Nepal Prabha, Kashiwagi Sayaka, Paudel Sarad, Nishide Shinya, Nanbo Asuka, Sasaki Takehiko, Ohba Yusuke	4. 巻 44
2. 論文標題 A Peptide Derived from Phosphoinositide 3-kinase Inhibits Endocytosis and Influenza Virus Infection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Structure and Function	6. 最初と最後の頁 61 ~ 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.19001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Koizumi Atsushi, Narita Shintaro, Nakanishi Hiroki, Ishikawa Masaki, Eguchi Satoshi, Kimura Hirotaka, Takasuga Shunsuke, Huang Mingguo, Inoue Takamitsu, Sasaki Junko, Yoshioka Toshiaki, Habuchi Tomonori, Sasaki Takehiko	4. 巻 9
2. 論文標題 Increased fatty acyl saturation of phosphatidylinositol phosphates in prostate cancer progression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-49744-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawai Takafumi, Miyata Haruhiko, Nakanishi Hiroki, Sakata Souhei, Morioka Shin, Sasaki Junko, Watanabe Masahiko, Sakimura Kenji, Fujimoto Toyoshi, Sasaki Takehiko, Ikawa Masahito, Okamura Yasushi	4. 巻 116
2. 論文標題 Polarized PtdIns(4,5)P2distribution mediated by a voltage-sensing phosphatase (VSP) regulates sperm motility	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 26020 ~ 26028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1073/pnas.1916867116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計23件 (うち招待講演 19件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Junko Sasaki, Satoshi Eguchi, Hiroki Nakanishi, Takehiko Sasaki
2. 発表標題 Molecular mechanisms of phosphoinositide signaling
3. 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takehiko Sasaki, Satoshi Kofuji, Shunsuke Takasuga, Junko Sasaki
2. 発表標題 The lipid phosphatase INPP4B is a tumor suppressor in the context of PTEN insufficiency
3. 学会等名 Workshop on Frontiers in Phosphatase Research and Drug Discovery (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木雄彦
2. 発表標題 ホスホイノシタイドの異常と疾患
3. 学会等名 第176回 東京脂質談話会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木雄彦
2. 発表標題 細胞膜リン脂質動態の生理と病態: An overview
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本詠士、佐々木純子、Mark S.P. Sansom、佐々木雄彦
2. 発表標題 リボクオリティがプレクストリン相同ドメインと生体膜の相互作用に与える影響
3. 学会等名 第60回 日本脂質生化学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takehiko Sasaki
2. 発表標題 INPP4B is a tumor suppressor in the context of PTEN insufficiency by modulating the levels of PI3K lipid products
3. 学会等名 International Symposium on Imaging Frontier 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木 雄彦
2. 発表標題 がんのリン脂質代謝制御
3. 学会等名 第5回 がん代謝制御研究会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木 雄彦
2. 発表標題 イノシトールリン脂質クオリティとシグナル伝達
3. 学会等名 第69回 日本細胞生物学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木 雄彦
2. 発表標題 Quality of phosphoinositide in disease
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木 雄彦
2. 発表標題 生体脂質を見る、測る、理解する
3. 学会等名 第49回 日本臨床検査医学会東北支部総会第28回 日本臨床化学会東北支部総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木 雄彦
2. 発表標題 炎症性リン脂質シグナルを抑制する SHIP1
3. 学会等名 第36回 日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木 雄彦
2. 発表標題 リン脂質のバイオロジー・疾患と質量分析
3. 学会等名 第44回日本マススクリーニング学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木 雄彦
2. 発表標題 イノシトールリン脂質のリポクオリティ解析
3. 学会等名 第42回日本医用マススペクトル学会年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takehiko Sasaki, Hiroki Nakanishi, Satoshi Eguchi, Masaki Ishikawa, Akira Suzuki, Junko Sasaki
2. 発表標題 A method for studying quality of phosphoinositides
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会 (MBSJ2016) (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 佐々木雄彦
2. 発表標題 イノシトールリン脂質代謝と病態
3. 学会等名 脂質栄養学会第25回大会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 佐々木雄彦
2. 発表標題 ホスホイノシタイドによる生体調節機構
3. 学会等名 第28回高遠・分子細胞生物学シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 佐々木雄彦
2. 発表標題 細胞膜リン脂質の動態と機能
3. 学会等名 東京工業大学科学技術創成研究院セミナー (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森井真也子、上野紀子、中西広樹、蛇口琢、渡部亮、吉野裕顕、佐々木雄彦
2. 発表標題 3系脂肪酸代謝産物による肝庇護作用
3. 学会等名 第15回生命科学研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hiroyuki Nakanishi, Satoshi Eguchi, Masaki Ishikawa, Akira Suzuki, Junko Sasaki, Takehiko Sasaki
2. 発表標題 Measuring Phosphoinositides at Molecular Species Level
3. 学会等名 第38回日本分子生物学会年会・第88回生化学会大会 合同大会（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 木村洋貴、江口賢史、久場敬司、今井由美子、高須賀俊輔、伊藤玲悦、中村亮太郎、中西広樹、石川将己、佐々木純子、山崎正和、佐々木雄彦
2. 発表標題 心肥大におけるホスホイノシタイド代謝酵素Vps34のタンパク質分解機構の役割
3. 学会等名 第38回日本分子生物学会年会・第88回生化学会大会 合同大会（招待講演）
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Takehiko Sasaki, Eiji Yamamoto, Toshiyoshi Yamamoto, Junko Sasaki
2. 発表標題 Lipoquality of phosphoinositides
3. 学会等名 2nd International Conference on LipoQuality
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Junko Sasaki, Eiji Yamamoto, Toshiyoshi Yamamoto, Takehiko Sasaki
2. 発表標題 Molecular dissection of phosphoinositides
3. 学会等名 The 14th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takehiko Sasaki, Eiji Yamamoto, Toshiyoshi Yamamoto, Junko Sasaki
2. 発表標題 Phosphoinositide Fingerprinting in Cancer
3. 学会等名 TOHOKU FORUM for CREATIVITY Thematic Program Cancer from Biology to Acceptance International Symposium 2
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 高須賀俊輔、佐々木雄彦	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 246
3. 書名 実験医学増刊	

1. 著者名 新井 洋由、清水 孝雄、横山 信治	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 310
3. 書名 脂質解析ハンドブック	

1. 著者名 John E. Hall	4. 発行年 2018年
2. 出版社 エルゼビア・ジャパン	5. 総ページ数 1100
3. 書名 ガイトン生理学	

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 "新規リン脂質およびその利用ならびにリン脂質分離測	発明者 佐々木雄彦ほか6名	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-528909	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 新規リン脂質およびその利用ならびにリン脂質分離測定法の開発	発明者 佐々木雄彦、中西広樹ほか	権利者 秋田大学、Japan Lipid Technologies
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2017/ 26563	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ホスホイノシタイド分離測定法の開発	発明者 中西広樹、佐々木雄彦、佐々木純子、江口賢史、中西貴代	権利者 秋田大学、Akita Lipid Technologies
産業財産権の種類、番号 特許、特願2016 - 144177	出願年 2016年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 新規リン脂質およびその利用	発明者 佐々木雄彦、中西広樹、石川将己、上野紀子、江口賢史、	権利者 秋田大学、Akita Lipid Technologies
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-51354	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>東京医科歯科大学 難治疾患研究所病態生理化学分野/医歯学総合研究科脂質生物学分野 https://sites.google.com/view/byoutaiseirikagaku-university/home?authuser=1</p> <p>東京医科歯科大学・難治疾患研究所 http://www.tmd.ac.jp/mri/section/pathophysiology/pip/index.html</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中西 広樹 (Nakanishi Hiroki) (10466740)	秋田大学・生体情報研究センター・助教 (11401)	
研究分担者	青木 淳賢 (Aoki Junken) (20250219)	東北大学・薬学研究科・教授 (11301)	
研究分担者	佐々木 純子 (Sasaki Junko) (30333371)	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・准教授 (12602)	
研究分担者	江口 賢史 (Eguchi Satoshi) (70457117)	秋田大学・医学系研究科・助教 (11401)	