

令和 3 年 5 月 11 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06104

研究課題名(和文) リン脂質非対称性制御機構が維持する細胞膜インテグリティとその生理的意義の解明

研究課題名(英文) Investigation of plasma membrane integrity maintained by phospholipid asymmetry regulatory mechanisms and its physiological significance

研究代表者

岸本 拓磨 (Kishimoto, Takuma)

北海道大学・遺伝子病制御研究所・助教

研究者番号：70585158

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：細胞膜の脂質二重層間ではリン脂質は非対称分布を示すが、その生理的意義は完全に解明されていない。我々は、細胞膜リン脂質非対称性制御に関わるフリッパーゼ遺伝子(lem3とcrf1)とsfk1遺伝子の変異が合成致死性を示すことを見出した。そこで、本研究ではこれら遺伝子の条件致死変異株を作製し、その表現型解析を行った。その結果、変異株ではリン脂質非対称性分布の顕著な異常とそれに伴った細胞膜ステロールの喪失が起こっている事が明らかとなった。細胞膜ステロール分布が回復する処理により生育が回復した事から、細胞膜のリン脂質非対称性が維持される事が、ステロールの恒常性維持に必須な機能を持つ事が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リン脂質非対称分布は細胞の中においても細胞膜二重層で最も顕著に認められる現象である。酵母からヒトに至るまで真核生物共通にみられる現象である事から、そこには重大な機能が存在すると思われる。本研究では、リン脂質非対称分布が細胞膜ステロール恒常性を制御し、細胞に必須であること初めてを明らかにした。現在までに理論科学的な推測であった細胞膜のステロール保持に関わる機序について、本研究によって生体内での可能性が初めて示された。この現象をより詳細に解明する事で、将来的には、神経変性疾患で見られるコレステロール分布異常を指標に、その抑制を目指した新たな治療法の開発に発展する可能性を期待している。

研究成果の概要(英文)：Phospholipids are asymmetrically distributed between the lipid bilayers of the plasma membrane, but its physiological significance has not been fully elucidated. We found that mutations in plasma membrane flippase genes (lem3 and crf1) and sfk1 gene, which are involved in the regulation of plasma membrane phospholipid asymmetry, cause synthetic lethality. In this study, we generated a conditional lethal mutant strain of these genes and analyzed its phenotype. The phenotypic analysis revealed that the mutants showed severe defects of phospholipid asymmetric distribution associated with the loss of plasma membrane sterols. Treatment to restore the plasma membrane sterols rescued growth of conditional mutant, suggesting that the maintenance of plasma membrane phospholipid asymmetry is an essential function for sterol homeostasis.

研究分野：細胞生物学

キーワード：細胞膜 リン脂質 非対称分布 ステロール フリッパーゼ 膜タンパク質 物理状態 脂質極性分布

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

生体膜には 1,000 種以上の膜脂質が存在するが、その詳細な分布は分かっていない。生体膜の脂質分布には、脂質ドメインのように膜上の二次元方向の分布の偏りである不均一分布と本研究の核心をなす膜二重層の内外の偏りである非対称性分布の様式が存在する。このような膜脂質分布の偏りが細胞膜インテグリティを制御し、タンパク質の分布やそれによる細胞機能の調節に関わると推測される。そのため、膜脂質分布の制御機構や生理的意義を解明する事が急務である。

真核細胞の細胞膜を構成する脂質は非対称分布を示す。細胞膜では、Phosphatidylethanolamine (PE) や Phosphatidylserine (PS) 等のアミノリン脂質は細胞質側に、Phosphatidylcholine や sphingolipid は細胞外側に多く分布する。この非対称分布は、二重層を横切る反転運動により形成・維持される。非細胞質側層から細胞質側層への脂質輸送はフリッパーと呼ばれ、この反応を進めるタンパク質はフリッパーゼと呼ばれる。逆に細胞質側層から非細胞質側層への輸送はフロッパーと呼ばれる。ATP 依存的な 4 型 P-type ATPase とそのサブユニットからなる複合体がフリッパーゼとして考えられている。出芽酵母では細胞膜フリッパーゼとして 4 型 P-type ATPase とサブユニットの Dnf1/2 と Lem3、Dnf3 と Crf1 が複合体を形成し、機能する事が示唆されている。この非対称性とその制御機構は酵母からヒト細胞まで真核生物全般に保存されており、動物細胞の RNA 干渉実験や出芽酵母での多重変異株解析系等、細胞膜フリッパーゼに関して報告が数多くある。しかし、細胞増殖等の細胞の生存においては顕著な表現型が観察されていない。そのため、非対称性が生命必須の機構において生理的意義を持つか不明であった。

出芽酵母の細胞膜フリッパーゼについては、*lem3* 変異株で脂質非対称性が異常になり、細胞膜外層にリン脂質が過剰に露出する事が明らかとなっている。所属研究室では、この非対称性の異常を高発現した時に抑制する遺伝子として新規な脂質非対称性制御タンパク質である *Sfk1* を見出した。*Sfk1* は、細胞膜に局在する六回膜貫通タンパク質であり、高等生物にも保存されている。しかし、特徴的なドメインを持たず、その機能は未解明であった。所属研究室の解析から、細胞内において *Sfk1* が脂質輸送に関してフリッパーとフロッパーともに抑制する事が示唆された。このような両方向の脂質輸送を抑制する遺伝子は、現在までに報告は無く非常にユニークな機構である。加えて、*lem3 sfk1* 二重変異株は、脂質非対称性の極度な異常を示した。興味深い事に、同時に膜の透過性も上昇しており、膜の脂質分布と透過性に関連性がある可能性が示された。ところが、膜の物性が変化する *lem3 sfk1* 二重変異でさえも、生存に影響はなかった。我々は非対称性が生命必須の機構に関わりをもつ可能性を探索するため、更なる遺伝子変異を探索した結果、*lem3 sfk1* 二重変異に、更に細胞膜で機能する別のフリッパーゼ遺伝子変異 (*crf1*) を組み合わせる事で、初めて細胞が致死になる事を見出した。我々が発見した致死性は細胞膜におけるリン脂質非対称性が保たれる事が生存において生理的意義を持つ事を示唆している。そのため、三重変異の致死性の原因に迫る事で、細胞膜脂質非対称性の意義の解明に近づく事が期待される。

2. 研究の目的

細胞膜におけるリン脂質非対称性が真核生物全般に保存されていることから重要な生理的意義を持つと予想されるが、その意義は完全に明らかにはなっていない。これまでフリッパーゼの単独変異体は軽微な表現型しか示さず、その脂質非対称性の生理機能については不明な点が多かった。そのため、我々が明らかにした *sfk1 lem3 crf1* 三重変異はリン脂質非対称性が生存において重要である事が初めて示された事例となる。この致死性の原因と *Sfk1* の機能を解明するため、*SFK1* 遺伝子に変異処理を施し、低温 (30°C) では増殖可能であるが高温 (37°C) で増殖できない温度感受性変異株 (temperature-sensitive; ts) を取得した。この *sfk1-ts lem3 crf1* 三重変異株 (三重変異株) を用いた予備解析から、細胞膜リン脂質分布の劇的な異常 (PS、PE の外層への露出) が観察された。この結果は、細胞膜脂質非対称性の崩壊が、生存に必須な現象に異常を引き起こす事を示唆している。そこで、本研究では、申請者のこれまでの未発表データに基づき、未解明な *Sfk1* の機能を解明し、その知見を用いて細胞膜現象の解析から得た結果を評価する事で三重変異株の致死性の原因を解明する。そして、この原因究明を通して、未解明なまま残されている細胞膜脂質非対称性の「細胞にとって必須な生理機能」を明らかにすることを目的とする。

本研究では、以下の目標を設定して研究を進めた。1 及び 2 を目標にした研究を進めたところ、細胞内でのステロール恒常性に異常が生じている事が認められた。そのため、3 について新たな目標として設定した。

- (1) 三重変異株において細胞膜の性状を種々の観点から解析し、致死性の原因に迫る。
- (2) 高発現で三重変異株の致死性を抑圧する遺伝子の探索を行う。
- (3) リン脂質非対称性が持つステロール恒常性維持における機能を解明する。

3. 研究の方法

本研究では、*lem3 sfk1 crf1* 三重変異株が示す致死性の原因究明を通して、細胞膜のリン脂質非対称性の新たな生理機能の解明を試みた。致死性の原因と Sfk1 の機能を解明するために構築した三重変異株は低温 (30°C) では増殖可能であるが高温 (37°C) で増殖できない。野生株またはそれぞれ遺伝子の二重変異株を比較対象にして、致死性を示す高温条件下で、三重変異株で顕著に変化を示す表現型を指標に異常が生じている機構を解析した。具体的には以下のような解析を行った。

(1) 生化学実験による脂質の定量

細胞膜脂質量の解析を目的として、分画遠心により細胞膜を単離し、脂質組成の解析を試みたが三重変異株の性質上、単離が困難である事が明らかとなった (研究結果③)。そこで、全脂質での解析に変更した。Ergosterol は、薄層クロマトグラフィーにて定量した。リン脂質の定量は、薄層クロマトグラフィーにより各種リン脂質を分離し、リン酸の定量により解析した。

(2) 細胞膜における脂質分布や細胞膜物性の解析

三重変異株において PS や PE の分布が変化している事が予測されたため、それらリン脂質を含め細胞膜脂質が細胞外側層全体で露出するのか、あるいはある領域に限定しているのか、また、細胞質側層の脂質分布の変化が起こっているのか、など脂質分布情報を解析した。

リン脂質の非対称分布は、薬剤感受性試験と蛍光顕微鏡観察によって解析した。通常は、PS や PE は細胞質側層に分布し細胞膜外側層に露出していない。変異などによりリン脂質が細胞膜外側層に露出した場合、PE 結合性の Duramycin と PS 結合性の Papamide B を含んだ寒天培地上で生育阻害が起こる事から、生育を指標に非対称性の異常を評価した。細胞膜脂質の分布については、それぞれの脂質特異的プローブを用いた顕微鏡観察により解析する。PS の分布の評価は、Lactadherin の C2 ドメイン (LactC2)、Evectin-2 の PH ドメイン (Evt-2PH) を細胞内で発現させる事で可視化し、解析した。PE 分布の評価には、PE 結合性 Ro-0198 ペプチドを用いた間接蛍光染色法により細胞膜外側層に露出した PE を検出した。更に、Sfk1 はフォスホイノシタイド合成酵素と機能的関連が示唆されている事から、PI4P や PI(4,5)P₂ のそれぞれを検出するプローブ (Osh2-PH, PLCδ-PH) で観察した (PIPs に異常は観察されなかったため、研究結果では記述を省略した)。

ergosterol の分布は、ステロールに結合して蛍光を発する Filipin による染色にて行った。さらに、本研究では、ステロール分子に結合する細菌毒素 Perfringolysin O のステロール結合ドメイン D4 を改変して作製した GFPenvy-D4H (緑色蛍光タンパク質 GFP の誘導体 GFPenvy に D4H を融合させたもの) を、新たにステロールのプローブとして開発し、解析に用いた。また、細胞内に取り込まれたステロールの動態を観察するために、TopFluor-コレステロールを細胞外から取り込ませ、その後の分布を追跡した。脂肪滴の分布は Nile Red 染色で行った。

細胞膜の物性や機能については、細胞膜の透過性を指標に評価した。三重変異株を rhodamine とインキュベートした後、FACS を用いて取り込まれた蛍光について定量解析を行った。透過性が上昇する場合、より取り込まれた蛍光量の増加が観察された。

(3) 顕微鏡解析による関連タンパク質の局在解析

三重変異株における致死性を解析する上で、脂質が変化を及ぼしうる関連タンパク質についても大きく変化している事が予測された。この変化を解析するために、関連タンパク質の GFP あるいは赤色蛍光タンパク質 (mCherry) 融合タンパク質を遺伝学的操作により染色体上に導入し、細胞内で発現をさせ、脂質プローブとの共染色または、別々のタンパク質との共発現を行い、顕微鏡下で観察を行った。

4. 研究成果

(1) 細胞膜におけるリン脂質非対称性に関する解析

三重変異株における細胞膜リン脂質非対称性の変化を解析した。Duramycin と Papamide B に対する感受性が、二重変異株と比較して顕著に増加している事が明らかとなった。また、Ro-0198 ペプチドを用いた間接蛍光観察を行ったところ、三重変異株では蛍光量が顕著に増加しており、細胞膜外側層に露出する PE 量が増加している事が確認された (図 1 上)。また、細胞内発現をさせた Evt-2PH の細胞膜分布が減少していた事から、細胞質側層での PS 分布も異常になっている事が明らかとなった (図 1 下)。以上のことから、三重変異株ではリン脂質の非対称性に劇的な異常が生じる事が明らかとなった。

(2) 三重変異株における細胞膜インテグリティの異常

三重変異株の顕微鏡観察から、1. 細胞膜 nutrient transporter の細胞膜局在の喪失。2. PM で形成されるドメイン (eisosome) タンパク質の異常蓄積、など細胞膜タンパク質の局在に異常が観察された。また、細胞膜における物質透過性が三重変異株では顕著に上昇する膜物性の異常も観察された (図 2 A)。これらのことから、致死性を示すほどにリン脂質非対称性が異常になる状況では、細胞膜機能に顕著な異常を生

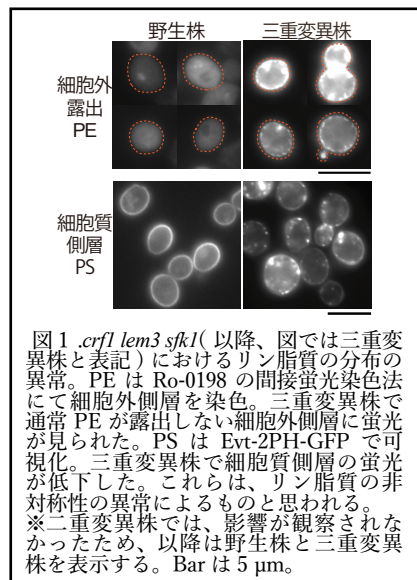


図 1 *crf1 lem3 sfk1* (以降、図では三重変異株と表記) におけるリン脂質の分布の異常。PE は Ro-0198 の間接蛍光染色法にて細胞外側層を染色。三重変異株で通常 PE が露出しない細胞外側層に蛍光が見られた。PS は Evt-2PH-GFP で可視化。三重変異株で細胞質側層の蛍光が低下した。これらは、リン脂質の非対称性の異常によるものと思われる。*二重変異株では、影響が観察されなかったため、以降は野生株と三重変異株を表示する。Bar は 5 μm。

じる事が明らかになった。

(3) 細胞膜を構成する脂質に関する解析

三重変異株においてリン脂質非対称性が崩壊することで、脂質レベルでどのような変化が生じているのかについて解析を行った。細胞膜を単離するため分画遠心を行ったところ、細胞膜自体の密度が変化しており、他の細胞内小器官との分離が困難であった、そのため、細胞全体から脂質を抽出し、リン脂質の解析を行った。その結果、野生株やそれぞれの遺伝子の二重変異株と比較して、リン脂質組成の大きな変動は確認されなかった。そのため、細胞膜密度の低下は他の膜脂質の異常である事が推測された。

(4) 細胞膜脂質非対称性制御に関わる遺伝子のスクリーニング

三重変異による致死性の原因として、脂質非対称性の崩壊が引き起こす脂質分布や膜物性の異常、また増殖に必要な細胞膜タンパク質の機能不全等が考えられる。三重変異株の致死性を高発現によって抑圧する遺伝子群の中には、致死性の原因に関与する遺伝子が存在するものと考えられる。そこで、酵母ゲノム断片を多コピープラスミドにクローニングしたゲノムライブラリーを三重変異株に形質転換することで、これらの遺伝子の検索を行った。このスクリーニングから、脂質輸送タンパク質群に含まれるオキシステロール結合タンパク質 Kes1 の多コピープラスミドにより三重変異株が示す致死性が抑圧されることを確認した (図 2 B)。

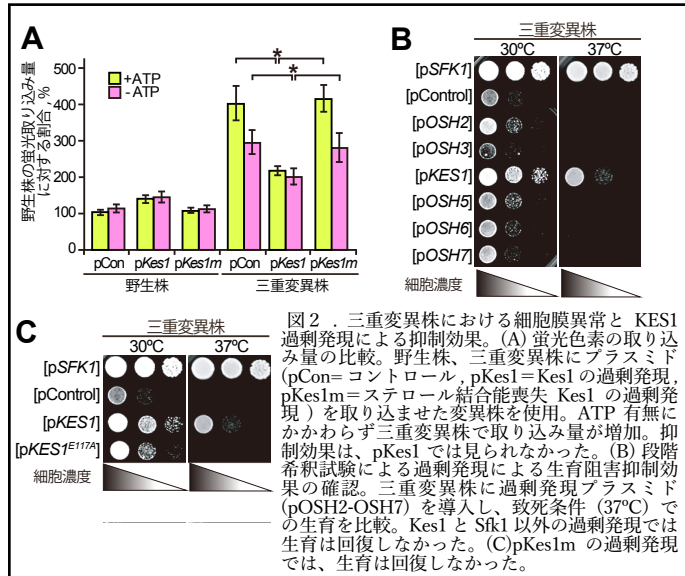


図 2. 三重変異株における細胞膜異常と KES1 過剰発現による抑制効果。(A) 蛍光色素の取り込み量の比較。野生株、三重変異株にプラスミド (pCon=コントロール, pKes1=Kes1 の過剰発現, pKes1m=ステロール結合能喪失 Kes1 の過剰発現) を取り込ませた変異株を使用。ATP 有無にかかわらず三重変異株で取り込み量が増加。抑制効果は、pKes1 では見られなかった。(B) 段階希釈試験による過剰発現による生育阻害抑制効果の確認。三重変異株に過剰発現プラスミド (pOSH2-Osh7) を導入し、致死条件 (37°C) での生育を比較。Kes1 と Sfk1 以外の過剰発現では生育は回復しなかった。(C) pKes1m の過剰発現では、生育は回復しなかった。

この致死性の抑圧効果は、Kes1 に含まれるステロール結合能に依存しており (図 2 C)、三重変異株の致死性がステロールに起因している可能性が示唆された。また、オキシステロール結合タンパク質のうち、細胞膜に局在する事が確認されている OSH2-7 種類についても、抑圧性の確認を行ったが、KES1 以外の遺伝子では致死性の抑圧は確認されなかった (図 2 B)。KES1 の過剰発現により、三重変異株の致死性だけではなく、細胞膜の透過性や nutrient transporter の細胞膜局在も回復しているが、ステロール結合性を喪失した KES1 変異遺伝子の過剰発現では回復しなかった (図 2 A)。そのため、KES1 のステロール輸送に関わる機能がこの致死性や細胞膜機能の喪失に関わる可能性が示唆された。

(5) 三重変異株におけるステロール分布の解析

スクリーニングの結果を受け、ステロールに関する変化の解析を行った。生化学的な脂質解析の結果、三重変異株では細胞膜中のエルゴステロール (動物細胞のコレステロールに相当) 量が減少する一方で、細胞内のステロールエステル量 (脂肪滴の主成分の一つ) が増加していた。続いて、Filipin で細胞内ステロール染色を行った。修飾を受けていないステロールは基本的には細胞膜に分布しているが、三重変異株では、ステロール類の細胞膜分布に顕著な低下が生じる事が明らかとなった (図 3 A)。この現象をさらに検証するために、膜表面に露出するステロール分子を解析する GFPenvy-D4H を開発した。GFPenvy-D4H の特徴づけを行ったところ、ステロールの濃度が 25% 以上の脂質膜に結合する事、酵母のステロールである、エルゴステロールには結合するが、その中間産物には結合性を示さない事が確認された。この新たなステロールプローブを細胞内で発現させ、細胞膜のステロール分布の確認を行ったところ、三重変異株での細胞膜分布は確認されなかった (図 3 B)。このステロールプローブは、野生株やそれぞれの遺伝子の二重変異株では細胞膜でその分布が確認された。

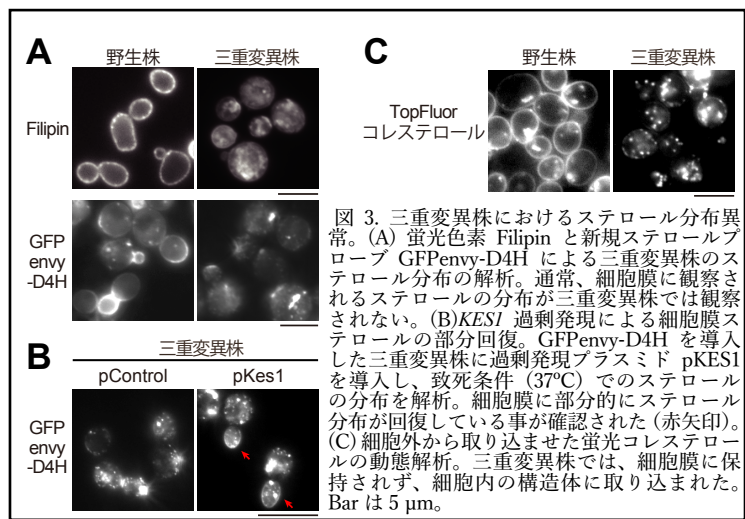


図 3. 三重変異株におけるステロール分布異常。(A) 蛍光色素 Filipin と新規ステロールプローブ GFPenvy-D4H による三重変異株のステロール分布の解析。通常、細胞膜に観察されるステロールの分布が三重変異株では観察されない。(B) KES1 過剰発現による細胞膜ステロールの部分回復。GFPenvy-D4H を導入した三重変異株に過剰発現プラスミド pKES1 を導入し、致死条件 (37°C) でのステロールの分布を解析。細胞膜に部分的にステロール分布が回復している事が確認された (赤矢印)。(C) 細胞外から取り込ませた蛍光コレステロールの動態解析。三重変異株では、細胞膜に保持されず、細胞内の構造体に取り込まれた。Bar は 5 μm。

細胞膜にステロール分布が観察されない原因を探索するために、細胞外から蛍光ステロール TopFluor-コレステロールを添加し、細胞内に取り込まれた後の動態を観察した。野生株や二重

変異株では、細胞膜に観察されているのに対して、三重変異株では、細胞膜の分布が観察されずに、細胞内に点状の構造体として存在する事が明らかとなった(図3C)。これらの結果から、三重変異株では、細胞膜でのステロール保持能力に異常が生じている事が示唆された。

(6) 三重変異株における細胞小器官の形態的变化

種々の細胞小器官の蛍光色素、マーカータンパク質を用いて、三重変異株の特徴づけを行なった結果、三重変異株では NileRed で染色される脂肪滴の数が増加しており、それに伴って、Faa4 や Tg11 などの脂肪滴マーカータンパク質の発現が上昇している事が確認された(図4A)。この現象は、前項⑤で示した生化学的な結果、すなわち、ステロールエステル量の増加と一致している。そのため、細胞膜ステロールの低下と脂肪滴の増加の因果関係を明らかにするため、TopFluor-コレステロールと脂肪滴マーカータンパク質 Faa4 の共染色を行った。その結果、細胞膜で保持されない TopFluor-コレステロールの細胞内構造体が、Faa4 と共局在している事が明らかとなった(図4B)。この結果は、細胞膜で保持されないステロールが脂肪滴に輸送されている事を示唆している。さらに、三重変異株では、脂質輸送に関わる PM 直下の小胞体構造が部分的に失われていた。

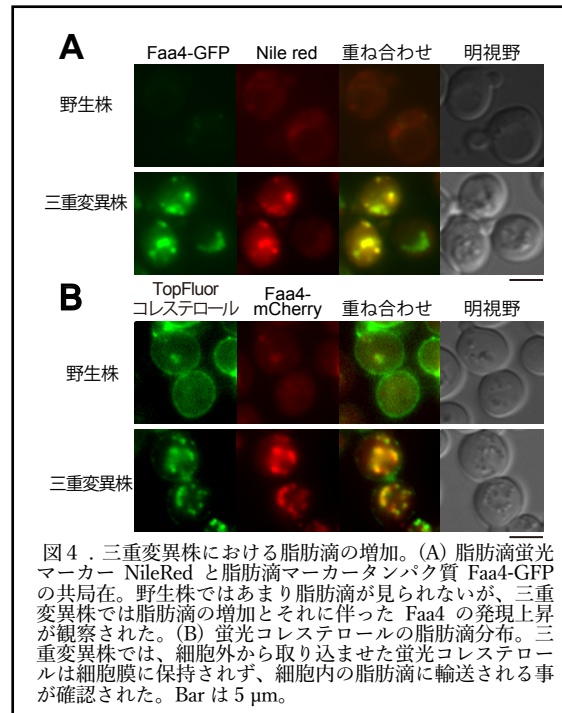


図4. 三重変異株における脂肪滴の増加。(A) 脂肪滴蛍光マーカー NileRed と脂肪滴マーカータンパク質 Faa4-GFP の共局在。野生株ではあまり脂肪滴が見られないが、三重変異株では脂肪滴の増加とそれに伴った Faa4 の発現上昇が観察された。(B) 蛍光コレステロールの脂肪滴分布。三重変異株では、細胞外から取り込まれた蛍光コレステロールは細胞膜に保持されず、細胞内の脂肪滴に輸送される事が確認された。Bar は 5 μm。

以上の結果から、リン脂質非対称性が正常に保たれる事は、細胞膜にステロールを維持する上で重要であり、その機能を通してステロールレベルを制御する事により細胞膜インテグリティに寄与しうることが示唆された。リン脂質は、ステロールと親和性を持っている事、また頭部の官能基がステロールを脂質二重膜の内部(脂肪酸鎖)側に維持する事など、ステロールを維持する機能を持つ可能性は現座までに報告されている。そのため、脂質の非対称性が維持される事によりステロールリン脂質間の相互作用が高められ、それによる保護効果が脂質輸送タンパク質による細胞膜ステロールの引き抜きを抑制していると推測される。そして、非対称性が崩壊すると、ステロールを保護するリン脂質が細胞質側層から喪失するため、脂質輸送タンパク質による過剰な引き抜きが起こり、小胞体に輸送、そこで脂肪滴に蓄積したのではないかと考えられる。現在までに脂質とステロールの相互作用については、理論科学的な証拠は報告されている。その一方、本研究のように実際の細胞内で見られた例は多くはなく、リン脂質の非対称性制御機構を介したステロール保持機構は本研究から初めて明らかとなった。今後の検討課題としては、Sfk1 が示す機能の解明が挙げられる。本研究で、Sfk1 が細胞膜リン脂質非対称性の維持に加えて、ステロールの保持に関わっている事を明らかにした。しかし、特徴的な脂質輸送活性ドメインを持たない事から、Sfk1 がどのような機能で脂質分布を制御していくかについて明らかにする必要があると考えられる。今後は、Sfk1 がステロールの保持において直接的に機能を示すかを生化学的な解析から明らかにしていく事を検討している。

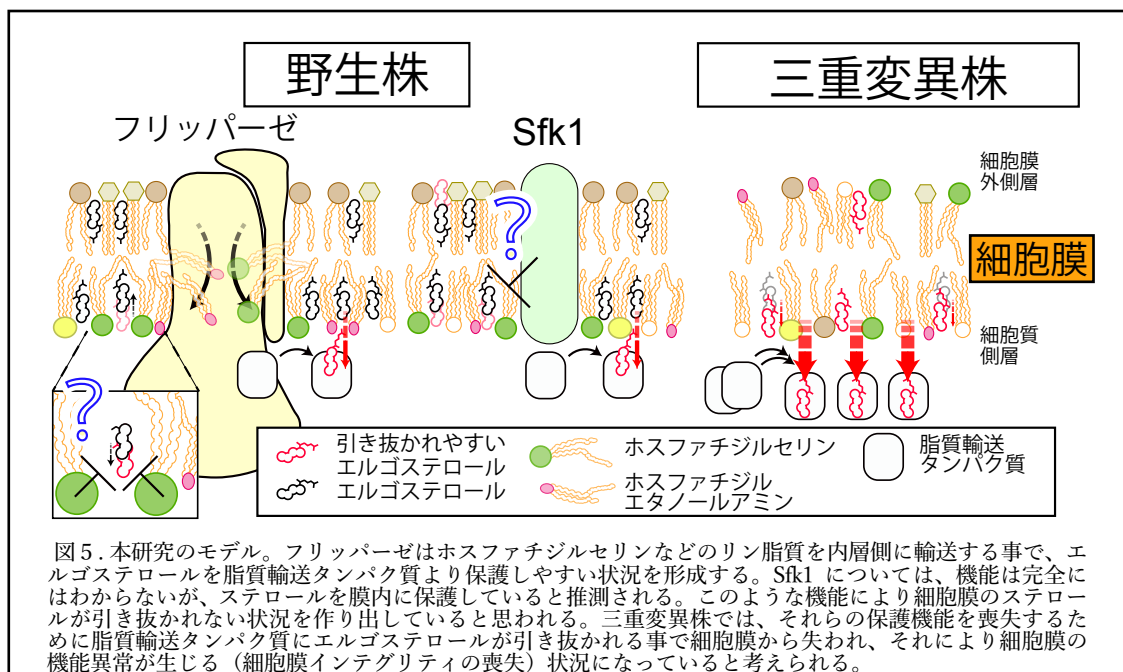


図5. 本研究のモデル。フリッパーゼはホスファチジルセリンなどのリン脂質を内層側に輸送する事で、エルゴステロールを脂質輸送タンパク質より保護しやすい状況形成する。Sfk1 については、機能は完全にはわからないが、ステロールを膜内に保護していると思われ。このような機能が引き抜かれにくい状況を作り出していると思われる。三重変異株では、それらの保護機能を喪失するために脂質輸送タンパク質にエルゴステロールが引き抜かれる事で細胞膜から失われ、それにより細胞膜の機能異常が生じる(細胞膜インテグリティの喪失)状況になっていると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kishimoto Takuma, Tomishige Nario, Murate Motohide, Ishitsuka Reiko, Schaller Hubert, M?ly Yves, Ueda Kazumitsu, Kobayashi Toshihide	4. 巻 -
2. 論文標題 Cholesterol asymmetry at the tip of filopodia during cell adhesion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1096/fj.201900065RR	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 Miyasaka Mamoru, Mioka Tetsuo, Kishimoto Takuma, Itoh Eriko, Tanaka Kazuma	4. 巻 15
2. 論文標題 A complex genetic interaction implicates that phospholipid asymmetry and phosphate homeostasis regulate Golgi functions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0236520
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0236520	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8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 岸本拓磨、田中一馬
2. 発表標題 ステロールコントロールを介したリン脂質非対称性の細胞膜インテグリティ制御機構の解明
3. 学会等名 第62回日本脂質化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岸本拓磨
2. 発表標題 脂質可視化よりアプローチする膜変形機構
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岸本拓磨、三岡哲生、田中一馬
2. 発表標題 リン脂質非対称性による細胞膜インテグリティ制御機構の解析
3. 学会等名 第61回日本脂質生化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸本拓磨、三岡哲生、田中一馬
2. 発表標題 リン脂質非対称性による細胞膜インテグリティ制御機構の解析
3. 学会等名 第72回日本細胞生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takuma Kishimoto, Tetsuo Mioka, Kazuma Tanaka
2. 発表標題 Disruption of phospholipid asymmetry causes abnormality in integrity of the plasma membrane
3. 学会等名 The International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸本拓磨、三岡哲生、田中一馬
2. 発表標題 細胞膜リン脂質非対称性の崩壊が細胞膜インテグリティの異常を引き起こす
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第51回研究報告会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岸本拓磨、三岡哲生、田中一馬
2. 発表標題 細胞膜リン脂質非対称性の崩壊が細胞膜インテグリティの異常を引き起こす
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岸本拓磨、三岡哲生、田中一馬
2. 発表標題 細胞膜リン脂質非対称性の崩壊が細胞膜インテグリティの異常を引き起こす
3. 学会等名 第55回生化学会北海道支部例会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
フランス	ストラスブール大学		