

令和 4 年 5 月 20 日現在

機関番号：35303

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K19732

研究課題名(和文)生活習慣病を制御する環状ホスファチジン酸の生合成機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of a biosynthetic mechanism of cyclic phosphatidic acid

研究代表者

北風 圭介 (Kitakaze, Keisuke)

川崎医科大学・医学部・助教

研究者番号：80840545

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：環状ホスファチジン酸(cPA)は動脈硬化予防や変形性関節症病態の抑制等の多彩な生理活性を示す脂質メディエーターであり、生活習慣病や加齢性疾患を制御すると考えられる。しかしながら、その生合成過程・責任酵素は十分に明らかではない。本研究ではリゾホスホリパーゼD型酵素であるグリセロホスホジエステラーゼ7(GDE7)の機能解析を行い、小胞体内におけるcPAの生合成酵素であることを明らかにした。さらに、GDE7の簡便な活性測定法および阻害薬を同定し、生活習慣病治療に向けた基盤を構築することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

cPA生合成酵素としては、血中に存在するオートタキシンが知られている。それに対し、GDE7は小胞体内で働く膜結合性酵素である。細胞内脂質メディエーターの標的は報告が少なく、本研究結果は他の脂質メディエーター研究への応用も期待できる。また、本研究で開発した活性測定系はハイスループットスクリーニングに適用可能であり、GDE7の活性調節を介した生活習慣病や加齢性疾患に対する新規治療法の開発に繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Cyclic phosphatidic acid (cPA) is a lipid mediator that exhibits a variety of physiological activities including prevention of atherosclerosis and suppression of osteoarthritis pathology, and is regulating lifestyle- and age-related diseases. However, its biosynthetic mechanism are not fully understood. In this study, we performed functional analysis of glycerophosphodiesterase 7 (GDE7), a lysophospholipase D-type enzyme, and found that GDE7 produces cPA in endoplasmic reticulum. Furthermore, we developed of a selective fluorescence-based enzyme assay for glycerophosphodiesterase family members GDE4 and GDE7. These findings allow high-throughput assays of GDE4 and GDE7 activities, which could lead to the development of selective inhibitors and stimulators as well as a new treatment of lifestyle- and age-related diseases.

研究分野：生物系薬学

キーワード：脂質メディエーター 環状ホスファチジン酸 リゾホスファチジン酸 グリセロホスホジエステラーゼ
リゾホスホリパーゼ リゾリン脂質 生活習慣病

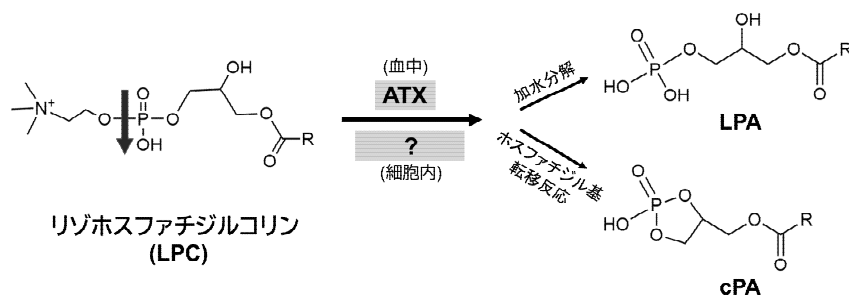
科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

環状ホスファチジン酸 (cyclic phosphatidic acid : cPA) はリゾホスファチジン酸 (LPA) と類似した構造でありながら、特徴的な環状構造を持つ脂質メディエーターであり、LPA 受容体やペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ (PPAR γ) を標的とすることが報告されている。その結果、cPA は血管内膜肥厚の抑制 (動脈硬化予防) や変形性関節症病態の抑制といった多彩な生理活性を示すことから、cPA と生活習慣病や加齢性疾患との関連が注目されている。cPA の生合成経路としては、血清中のオートタキシンによってリゾホスファチジルコリン (LPC) から加水分解によって LPA が、ホスファチジル基転移反応によって cPA が生成することが報告されている (Tsuda, S. et al. J. Biol. Chem., 2006)。一方で、細胞内においてはリゾホスホリパーゼ D 型酵素によって LPC から LPA と cPA が生成することが推測されているが、責任酵素の同定には至っていない。近年、我々はグリセロホスホジエステラーゼ (GDE) ・ファミリーに属する 2 つのタンパク質 GDE4 と GDE7 が細胞内で LPA を産生するリゾホスホリパーゼ D 型酵素であることを明らかにした (Tsuboi K. et al, Biochim Biophys Acta, 2015; Rahman I.A.S. et al, Biochim Biophys Acta, 2016)。これらの知見をもとに、細胞内における cPA 生合成酵素は GDE4 あるいは GDE7 ではないかと考えた。

図 1



2. 研究の目的

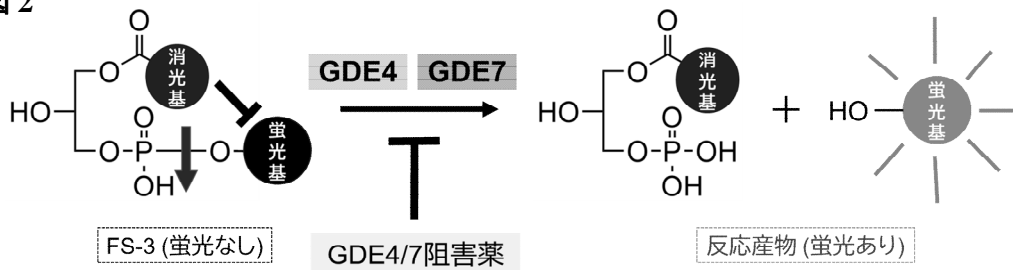
cPA およびその誘導体の生理活性は確立されつつあるが、その生合成機構に関しては十分に解明されていない。本研究では、cPA の細胞内における生合成の責任酵素であるリゾホスホリパーゼ D 型酵素としての GDE ファミリーの同定を目的とした。さらに、cPA を標的とした生活習慣病治療薬の開発を目指し、GDE4/GDE7 の簡便な酵素活性測定法ならびに GDE4/GDE7 の阻害薬あるいは刺激薬を探索した。

3. 研究の方法

GDE4/GDE7 の *in vitro* での cPA 生合成活性を明らかにすることを目的とし、COS-7 細胞株にヒト GDE4 あるいは GDE7 を過剰発現させ、超遠心分離により得た膜画分を酵素源とした。 [14 C]LPC を基質として、GDE4 および GDE7 の cPA および LPA 生合成活性を薄層クロマトグラフィーで分析した。また、GDE4/GDE7 の細胞レベルでの cPA 生合成活性を明らかにすることを目的とし、GDE4/GDE7 を内因性に高発現している癌細胞株 (LNCaP および MCF-7) を用い、CRISPR-Cas9 系によるノックアウトを行った。その後、細胞内の cPA および LPA を LC-MS/MS により定量することで細胞レベルでの GDE4/GDE7 の cPA 生合成活性を評価した。さらに、GDE7 は小胞体膜タンパク質であることが予測されたため、cPA が小胞体内腔と細胞質のいずれで生合成されるかについて、プロテイナーゼ K 感受性試験およびジギトニン可溶性試験で検証した。くわえて、細胞内で生合成された cPA が脂質メディエーターとして機能するかについて、PPAR γ 下流因子である CD36, CYP27A1 および CSF1 の遺伝子発現を指標に評価した。

次に、GDE4/GDE7 の簡便な活性測定法について検討した。市販のオートタキシン蛍光基質である FS-3 は消光基と蛍光基を持ち、オートタキシンが FS-3 を加水分解すると、蛍光を発するようになることから、オートタキシン活性をリアルタイムで定量することができる。FS-3 はリゾリン脂質アナログであることから、GDE4/GDE7 活性測定に適用可能であるか検証した (図 2)。さらに、このアッセイ系を用いて、既知の LPC アナログやオートタキシン阻害薬の中から GDE4 や GDE7 の阻害活性を持つものを探索した。

図 2



4. 研究成果

GDE7はLPCからcPAおよびLPAを生成することが薄層クロマトグラフィーの結果より明らかとなった。一方でGDE4はLPAのみを生成し、cPAは生成しなかった。また、LNCaP細胞株でGDE4ノックアウト株、MCF-7細胞株でGDE7ノックアウト株を樹立した(図3)。GDE7ノックアウト細胞株では、細胞内のcPAおよびLPAが減少しており、このノックアウト株にGDE7を強制発現することでcPAおよびLPA量は回復した。cPA量とGDE7発現量はよく相関しており、GDE7は細胞内でcPAを生成することが強く示唆された。さらに、プロテイナーゼK感受性試験およびジギトニン可溶性試験により、GDE7のN末端は小胞体内腔側に、C末端は細胞質側にあり、その活性中心は小胞体内腔に位置することが両方の試験結果から支持された。くわえて、GDE7ノックアウト細胞株ではPPAR γ 下流因子の発現が増加しており、小胞体内で生成されたcPAは脂質メディエーターとして機能することが示唆された。以上より、GDE7は小胞体内腔のCa²⁺により恒常的に活性化されて脂質メディエーターとしてのcPAを生成すると考えられた。

次に、蛍光基質FS-3を用いた酵素活性測定法の開発を行った。GDE4あるいはGDE7を過剰発現させたHEK293T細胞の膜画分では、それぞれMg²⁺あるいはCa²⁺存在下でFS-3分解活性の上昇が見られ(図4)、先行研究で報告されたこれらの酵素の2価カチオン要求性とよく一致した。また、GDE4あるいはGDE7ノックアウト細胞の膜画分では野生型に比べてそれぞれのFS-3分解活性が顕著に低下していた。さらに、このアッセイ系を用いて、GDE4およびGDE7の阻害薬と刺激薬を探索した。GDE4およびGDE7の天然基質であるLPCおよびリゾホスファチジルエタノールアミンはこれらのFS-3分解活性を阻害した。ホスファチジルイノシトール特異的ホスホリパーゼC阻害薬であるedelfosineはGDE4活性を阻害し、GDE7活性を増強した。既知のオートタキシン阻害薬であるS32826はGDE4およびGDE7活性にほとんど影響しなかったが、LPAアナログ型のオートタキシン阻害薬であるBrP-LPAとcPA誘導体である3-ccPAはGDE4およびGDE7活性を阻害した。

以上より、GDE4およびGDE7活性を簡便に測定する系を確立し、GDE4およびGDE7に対する初の阻害薬を見出すことができた。今後、これらの酵素の特性評価や選択的阻害薬の開発につながると期待される。

図 3

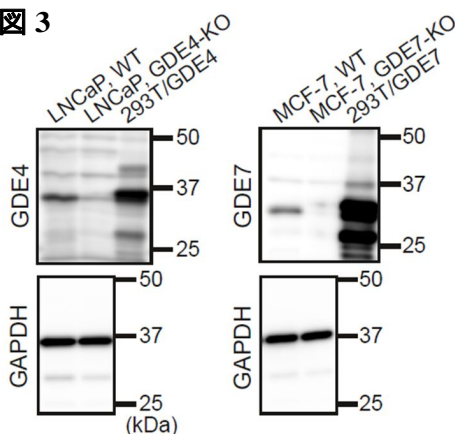
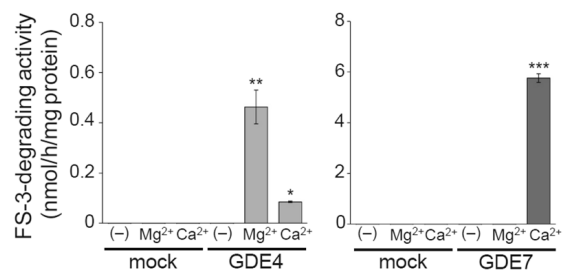


図 4



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Kitakaze Keisuke, Tsuboi Kazuhito, Tsuda Maho, Takenouchi Yasuhiro, Ishimaru Hironobu, Okamoto Yasuo | 4. 巻 62 |
| 2. 論文標題 Development of a selective fluorescence-based enzyme assay for glycerophosphodiesterase family members GDE4 and GDE7 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Lipid Research | 6. 最初と最後の頁 100141 ~ 100141 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jlr.2021.100141 | 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 Kitakaze Keisuke, Oyadomari Miho, Zhang Jun, Hamada Yoshimasa, Takenouchi Yasuhiro, Tsuboi Kazuhito, Inagaki Mai, Tachikawa Masanori, Fujitani Yoshio, Okamoto Yasuo, Oyadomari Seiichi | 4. 巻 54 |
| 2. 論文標題 ATF4-mediated transcriptional regulation protects against -cell loss during endoplasmic reticulum stress in a mouse model | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Molecular Metabolism | 6. 最初と最後の頁 101338 ~ 101338 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molmet.2021.101338 | 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 Okamoto Shuichiro, Miyano Kei, Kitakaze Keisuke, Kato Hitomi, Yamauchi Akira, Kajikawa Mizuho, Itsumi Momoe, Kawai Chikage, Kuribayashi Futoshi | 4. 巻 587 |
| 2. 論文標題 Coculture in vitro with endothelial cells induces cytarabine resistance of acute myeloid leukemia cells in a VEGF-A/VEGFR-2 signaling?independent manner | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications | 6. 最初と最後の頁 78 ~ 84 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.11.090 | 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 Okamoto Yasuo, Kitakaze Keisuke, Takenouchi Yasuhiro, Yamamoto Shinya, Ishimaru Hironobu, Tsuboi Kazuhito | 4. 巻 88 |
| 2. 論文標題 Sphingosine 1-phosphate receptor type 2 positively regulates interleukin (IL)-4/IL-13-induced STAT6 phosphorylation | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Cellular Signalling | 6. 最初と最後の頁 110156 ~ 110156 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cellsig.2021.110156 | 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 Tsuboi Kazuhito, Tai Tatsuya, Yamashita Ryouhei, Ali Hanif, Watanabe Takashi, Uyama Toru, Okamoto Yoko, Kitakaze Keisuke, Takenouchi Yasuhiro, Go Shinji, Rahman Iffat Ara Sonia, Houchi Hitoshi, Tanaka Tamotsu, Okamoto Yasuo, Tokumura Akira, Matsuda Junko, Ueda Natsuo | 4. 巻 1866 |
| 2. 論文標題 Involvement of acid ceramidase in the degradation of bioactive N-acylethanolamines | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids | 6. 最初と最後の頁 158972 ~ 158972 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbalip.2021.158972 | 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 Takenouchi Yasuhiro, Kitakaze Keisuke, Tsuboi Kazuhito, Okamoto Yasuo | 4. 巻 391 |
| 2. 論文標題 Growth differentiation factor 15 facilitates lung fibrosis by activating macrophages and fibroblasts | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Experimental Cell Research | 6. 最初と最後の頁 112010 ~ 112010 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2020.112010 | 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 - |

〔学会発表〕 計36件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 Keisuke Kitakaze, Shusuke Taniuchi, Eri Kawano, Yoshimasa Hamada, Masato Miyake, Miho Oyadomari, Hirotatsu Kojima, Hidetaka Kosako, Tomoko Kuribara, Suguru Yoshida, Takamitsu Hosoya, Seiichi Oyadomari |
| 2. 発表標題 Identification of a chemical chaperone for mitigating protein aggregation and proteotoxicity during endoplasmic reticulum stress |
| 3. 学会等名 Experimental Biology 2021 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kazuhito Tsuboi, Tatsuya Tai, Ryouhei Yamashita, Hanif Ali, Takashi Watanabe, Toru Uyama, Yoko Okamoto, Keisuke Kitakaze, Yasuhiro Takenouchi, Shinji Go, Iffat Rahman, Hitoshi Houchi, Tamotsu Tanaka, Yasuo Okamoto, Akira Tokumura, Junko Matsuda, Natsuo Ueda |
| 2. 発表標題 Role of Acid Ceramidase in the Hydrolysis of Anti-inflammatory and Anorexic N-Acylethanolamines |
| 3. 学会等名 Experimental Biology 2021 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yasuhiro Takenouchi, Keisuke Kitakaze, Kazuhito Tsuboi, Yasuo Okamoto |
| 2. 発表標題 Growth differentiation factor 15 activates macrophages and fibroblasts |
| 3. 学会等名 Experimental Biology 2021 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yasuo Okamoto, Keisuke Kitakaze, Yasuhiro Takenouchi, Kazuhito Tsuboi |
| 2. 発表標題 The role of sphingosine 1-phosphate type 2 receptor on IL-4/IL-13-stimulated STAT6 phosphorylation in phorbol12-myristate13-acetate-treated THP-1 cells |
| 3. 学会等名 Experimental Biology 2021 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 岡本安雄, 北風圭介, 竹之内康広, 山本慎也, 坪井一人 |
| 2. 発表標題 THP-1細胞由来マクロファージにおけるインターロイキン (IL) -4/IL-13刺激によるSTAT6リン酸化に対するスフィンゴシン1-リン酸2型受容体の役割 |
| 3. 学会等名 第63回 日本脂質生化学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 細谷征矢, 酒井梨玖, 竹之内康広, 北風圭介, 坪井一人, 岡本安雄 |
| 2. 発表標題 マクロファージ特異的p16ノックアウトマウスを用いた肺線維化におけるマクロファージ老化の関与の検討 |
| 3. 学会等名 第139回日本薬理学会近畿部会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 酒井梨玖, 細谷征矢, 竹之内康広, 北風圭介, 坪井一人, 岡本 安雄 |
| 2. 発表標題 肺線維化における老化マクロファージの関与の検討 |
| 3. 学会等名 第35回創薬・薬理フォーラム岡山 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 竹之内康広, 北風圭介, 坪井一人, 杉本理栄, 岡本安雄 |
| 2. 発表標題 肺胞上皮細胞およびマクロファージにおける細胞老化関連遺伝子p16 の肺線維化への関与の検討 |
| 3. 学会等名 第62回日本生化学会中国・四国支部例会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 北風圭介, 親泊美帆, 張君, 濱田良真, 竹之内康広, 坪井一人, 稲垣舞, 立川正憲, 藤谷与士夫, 岡本安雄, 親泊政一 |
| 2. 発表標題 ATF4を介した転写制御は小胞体ストレスによる隣 細胞の喪失を防ぐ |
| 3. 学会等名 第62回日本生化学会中国・四国支部例会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 竹之内康広, 北風圭介, 坪井一人, 石丸浩靖, 岡本安雄 |
| 2. 発表標題 肺胞上皮細胞およびマクロファージにおけるp16過剰発現による線維化関連因子の遺伝子発現変化の検討 |
| 3. 学会等名 第94回日本生化学会大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 岡本安雄, 北風圭介, 竹之内康広, 山本慎也, 石丸浩靖, 坪井一人 |
| 2. 発表標題 THP-1マクロファージにおけるIL-4/IL-13刺激によるSTAT6の完全活性化にS1P2-Rhoキナーゼ経路が重要である |
| 3. 学会等名 第94回日本生化学会大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 坪井一人, 渡邊昂, 北風圭介, 竹之内康広, 松田純子, 岡本安雄 |
| 2. 発表標題 サボシンD欠損マウスを用いた酸性セラミダーゼのN-アシルエタノールアミン加水分解活性の検討 |
| 3. 学会等名 第94回日本生化学会大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 北風圭介, 坪井一人, 津田真帆, 竹之内康広, 石丸浩靖, 岡本安雄 |
| 2. 発表標題 蛍光法によるグリセロホスホジエステラーゼGDE4およびGDE7活性の測定 |
| 3. 学会等名 第94回日本生化学会大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 石丸浩靖, 北風圭介, 竹之内康広, 坪井一人, 岡本安雄, 青山裕美 |
| 2. 発表標題 発汗抑制による角層水分量低下がアレルギー反応に与える影響について |
| 3. 学会等名 第36回創薬・薬理フォーラム岡山 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 北風圭介 |
| 2. 発表標題 新規抗悪性腫瘍薬のスクリーニングに有用なグリセロホスホジエステラーゼ活性測定法 |
| 3. 学会等名 第6回 KMSメディカル・アーク |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 竹之内康広, 牧田恭輔, 北風圭介, 坪井一人, 石丸浩靖, 岡本安雄 |
| 2. 発表標題 マクロファージ特異的p16ノックアウトマウスを用いた肺線維化における老化マクロファージの役割の解析 |
| 3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 坪井一人, 渡邊昂, 北風圭介, 竹之内康広, 松田純子, 岡本安雄 |
| 2. 発表標題 抗炎症・食欲抑制性脂質メディエーターであるN-アシルエタノールアミンの酸性セラミダーゼによる加水分解: サポシンDノックアウトマウスを用いた検討 |
| 3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 岡本安雄, 北風圭介, 竹之内康広, 山本慎也, 石丸浩靖, 坪井一人 |
| 2. 発表標題 ホルボールエステル処理したTHP-1 M sにおけるIL-4/IL-13とS1P/S1P2シグナルのクロストーク |
| 3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 北風圭介, 坪井一人, 津田真帆, 竹之内康広, 石丸浩靖, 岡本安雄 |
| 2. 発表標題 グリセロホスホジエステラーゼGDE4およびGDE7活性測定の簡便法開発と阻害剤探索 |
| 3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 坪井一人, 渡邊昂, 北風圭介, 竹之内康広, 松田純子, 岡本安雄 |
| 2. 発表標題 酸性セラミダーゼによる抗炎症・食欲抑制性メディエーターN-アシルエタノールアミンの加水分解: サボシンD欠損マウスの臓器を用いた検討 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 坪井一人, 北風圭介, 津田真帆, 竹之内康広, 石丸浩靖, 岡本安雄 |
| 2. 発表標題 蛍光基質を用いたグリセロホスホジエステラーゼGDE4およびGDE7の活性測定法の確立 |
| 3. 学会等名 第64回 日本脂質生化学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 松井玲奈, 竹之内康広, 北風圭介, 杉本理栄, 石丸浩靖, 坪井一人, 岡本安雄 |
| 2. 発表標題 肺線維症におけるリゾリン脂質メディエーター分解酵素の役割 |
| 3. 学会等名 第63回日本生化学会中国・四国支部例会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 竹之内康広, 北風圭介, 杉本理栄, 石丸浩靖, 坪井一人, 岡本安雄 |
| 2. 発表標題 肺胞上皮細胞特異的p16ノックアウトマウスを用いた老化肺胞上皮細胞の肺線維化への影響 |
| 3. 学会等名 第63回日本生化学会中国・四国支部例会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 石丸浩靖, 北風圭介, 竹之内康広, 坪井一人, 岡本安雄, 青山裕美 |
| 2. 発表標題 発汗抑制によるマウス足底部の角層水分量低下がアレルギー反応に与える影響 |
| 3. 学会等名 第63回日本生化学会中国・四国支部例会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 北風圭介, 坪井一人, Hanif Ali, 木本来希, 竹之内康広, 石丸浩靖, 山下純, 上田夏生, 田中保, 岡本安雄 |
| 2. 発表標題 グリセロホスホジエステラーゼ7は小胞体内腔において環状ホスファチジン酸を産生する |
| 3. 学会等名 第63回日本生化学会中国・四国支部例会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 竹之内康広, 新山佳史, 北風圭介, 坪井一人, 岡本 安雄 |
| 2. 発表標題 p16強制発現細胞における線維化関連因子の発現変化 |
| 3. 学会等名 日本薬学会 第141年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 北風圭介, 親泊美帆, 張君, 濱田良真, 竹之内康広, 坪井一人, 藤谷与士夫, 岡本安雄, 親泊政一 |
| 2. 発表標題 小胞体ストレス下において転写因子ATF4は腓 細胞同一性を維持する |
| 3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 竹之内康広, 新山佳史, 北風圭介, 坪井一人, 岡本安雄 |
| 2. 発表標題 p16の強制発現による肺胞上皮細胞およびマクロファージにおける線維化関連因子の発現の変化 |
| 3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 岡本安雄, 北風圭介, 竹之内康広, 山本慎也, 坪井一人 |
| 2. 発表標題 ホルボールエステル処理したTHP-1細胞におけるIL-4/IL-13刺激によるSTAT6リン酸化に対するスフィンゴシン1-リン酸2型受容体の役割 |
| 3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山本慎也, 北風圭介, 竹之内康広, 坪井一人, 岡本安雄 |
| 2. 発表標題 ホルボールエステル処理したTHP-1細胞におけるIL-4/IL-13刺激によるSTAT6リン酸化に対するスフィンゴシン1-リン酸2型受容体の役割 |
| 3. 学会等名 第34回 創薬・薬理フォーラム岡山 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 新山佳史, 竹之内康広, 北風圭介, 坪井一人, 岡本安雄 |
| 2. 発表標題 肺胞上皮細胞およびマクロファージにおける線維化関連因子の発現に対する老化遺伝子p16の役割 |
| 3. 学会等名 第34回 創薬・薬理フォーラム岡山 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 竹之内康広, 嶋田大雅, 北風圭介, 坪井一人, 岡本安雄 |
| 2. 発表標題 肺線維症で増加するGrowth/differentiation factor 15 (GDF15) は線維化促進に関与する |
| 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 北風圭介, 親泊美帆, 張君, 津川和江, 河野恵理, 三宅雅人, 竹之内康広, 坪井一人, 岡本安雄, 親泊政一 |
| 2. 発表標題 小胞体ストレス応答転写因子ATF4の機能不全は膵 細胞の脱分化を惹起する |
| 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 竹之内康広, 嶋田大雅, 北風圭介, 坪井一人, 岡本安雄 |
| 2. 発表標題 肺線維症で増加するGrowth/differentiation factor 15 (GDF15) はマクロファージと線維芽細胞を活性化する |
| 3. 学会等名 第137回日本薬理学会近畿部会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 竹之内康広, 北風圭介, 坪井一人, 岡本安雄 |
| 2. 発表標題 Growth/differentiation factor 15 (GDF15)はマクロファージと線維芽細胞の活性化を介して肺の線維化を促進する |
| 3. 学会等名 第61回日本生化学会中国・四国支部例会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 北風圭介, 親泊美帆, 張君, 津川和江, 河野恵理, 三宅雅人, 竹之内康広, 坪井一人, 岡本安雄, 親泊政一 |
| 2. 発表標題 膵細胞における小胞体ストレス応答転写因子ATF4の機能解明 |
| 3. 学会等名 第61回日本生化学会中国・四国支部例会 |
| 4. 発表年 2020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 |
|---------|---------|
| | |