

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2011～2015

課題番号：23227004

研究課題名(和文) 生体膜脂肪酸鎖の細胞生物学的機能

研究課題名(英文) Cell biological functions of fatty acyl chains in biological membranes

研究代表者

新井 洋由 (Arai, Hiroyuki)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・教授

研究者番号：40167987

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 165,000,000円

研究成果の概要(和文)：生体膜を構成するリン脂質には多様な構造を持つ脂肪酸鎖が結合し、生体膜の疎水的環境を形成しているが、その細胞生物学的意義はほとんど解明されていなかった。我々は生体膜リン脂質の脂肪酸鎖を規定する分子群を基軸に研究をおこなった結果、エンドサイトーシス、細胞接着、ミトコンドリア融合などの細胞機能に特定のリン脂質分子種が重要であることが明らかとなった。また特定のリン脂質脂肪酸鎖により活性や安定性、局在が変化するタンパク質群を同定した。さらに生体膜脂肪酸鎖のバランスを維持する分子機構を解明し、生体膜脂肪酸鎖の異常が過剰な炎症応答や脂肪肝を引き起こすことを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Fatty acids in membrane phospholipids of mammalian cells and tissues exhibit considerable structural diversity. However, cell biological functions of fatty acyl chains in biological membranes have remained poorly understood. We have recently identified a group of enzymes that regulate fatty acid composition in membrane phospholipids. Based on the findings, we developed methods for manipulating fatty acid composition in membrane phospholipids to explore cell biological functions of fatty acyl chains in biological membranes. We found that specific phospholipid molecular species was required for endocytosis, cell adhesion, and mitochondrial fusion. We also identified proteins whose activity, stability or localization was affected by changes in fatty acid composition in membrane phospholipids. Moreover we found that molecular mechanisms that maintain fatty acid composition in membrane and that an aberrant fatty acid composition in membrane caused inflammatory response and steatosis.

研究分野：脂質生物学

キーワード：生体膜 脂肪酸 リン脂質 アシルトランスフェラーゼ

1. 研究開始当初の背景

生体膜を構成するリン脂質には、飽和脂肪酸から高度不飽和脂肪酸まで様々な脂肪酸鎖が結合し、生体膜の疎水的環境を形成しているが、その細胞生物学的意義はほとんど解明されていない。

研究代表者は最近、線虫遺伝学の導入により、生体膜リン脂質の脂肪酸鎖を規定する酵素群の同定に成功した。

2. 研究の目的

本研究では、研究代表者が最近同定したリン脂質脂肪酸鎖を規定する分子を基軸に、1) 膜リン脂質中の特定の脂肪酸鎖環境を必要とする細胞現象の解明、2) 膜リン脂質中の特定の脂肪酸鎖環境を必要とする膜蛋白質の同定と感受性ドメインの解明、3) 膜リン脂質脂肪酸鎖の恒常性維持の分子機構の解明、4) 膜リン脂質脂肪酸鎖の恒常性破綻による病態とその分子機構の解明、をおこなう。

3. 研究の方法

研究代表者は、リン脂質の代謝に関わる分子のほとんど全てについて、線虫欠損変異体を樹立している。さらにいくつかの新規分子については欠損マウスも作製済みである。また、質量分析計によるリン脂質測定系を独自に確立している。本研究では、遺伝学、最新の機器分析等を駆使しながら、生化学、分子生物学のみでは解決できなかった生体膜の疎水性環境の生物学的意義を、はじめて包括的に明らかにしていく。

4. 研究成果

リン脂質中の不飽和脂肪酸を要求する細胞現象の解明：線虫 *C. elegans* は飽和脂肪酸から高度不飽和脂肪酸 (PUFA) を一連の脂肪酸不飽和化酵素により合成することができる。脂肪酸不飽和化酵素が欠損し PUFA が欠乏した線虫では、エンドサイトーシス異常、上皮系細胞の接着異常等を来すことを見出している。そこで、これらの PUFA 欠乏による異常がどの PUFA で回復できるか調べたところ、エンドサイトーシス異常は様々な PUFA (18:3n-3、20:3n-6、20:4n-3、20:4n-6、20:5n-3) で回復がみられたが、上皮系細胞の接着異常は、20:4n-6 と 20:5n-3 でのみ回復がみられた。さらに、エンドサイトーシス異常は PC 中の PUFA 欠乏により、上皮系細胞の接着異常は PI 中の PUFA 欠乏により引き起こされていることが明らかとなった。

ホスファチジルイノシトールリン酸 (PIPs) の脂肪酸鎖によるビタミン E 輸送蛋白質の機能制御：ビタミン E (VE) に特異的な結合蛋白質である γ -TTP (γ -Tocopherol Transfer Protein) は肝細胞における VE の輸送蛋白質であり、ヒト先天性 VE 欠乏症の原因遺伝子産物として我々が同定したものである。VE 欠

乏症をもたらす γ -TTP における変異のうち、3つのアルギニン残基 (Arg) のミスセンス変異はビタミン E の結合部位とは異なる表面に位置しており、これらの変異は VE との結合能には影響しないため、 γ -TTP の機能におけるこれら Arg の役割は不明であった。我々は、 γ -TTP がこれらの Arg を介し PIPs と相互作用していることを見出し、PIPs が γ -TTP の細胞膜への標的および VE の膜移行を促進すること、 γ -TTP と PIPs との相互作用の不全が VE 欠乏症の原因となることを強く示唆した (*Science*. 2013; 340: 1106-1110.)

ホスファチジルイノシトール 3-リン酸 (PI3P) 代謝によるマクロピノサイトーシスの制御機構の解明：マクロピノサイトーシス (MP) はエンドサイトーシスの一つの様式であり、広い範囲の細胞外液および細胞膜を細胞内に一度に取り込む。近年、MP の生物学的意義に注目が集まっているものの、その分子機構の解明は遅れている。我々は、線虫におけるエンドサイトーシスに関わる遺伝子から、高等動物にまで共通のものを探索した。その結果、PI3P の生成・分解に関わる、INPP4B、および MTMR6 が MP に必須であることを明らかにし、さらに PI3P で活性化することが知られているカルシウム依存性カリウムチャネルも MP に必要であることを見出した。本研究において、段階的な PIPs の分解が、それぞれの PIPs のエフェクターを介して MP を制御していることを提唱した (*PNAS*. 2014 ;111:E978-87.)

リン脂質アシル転移酵素によるミトコンドリアの融合の制御機構の解明：ミトコンドリアは分裂と融合を繰り返しており、これによりミトコンドリアの恒常性を維持している。我々が独自に作成している線虫のリン脂質アシル転移酵素の欠損変異体ライブラリーの解析から、ミトコンドリアに局在するリン脂質合成の初発段階を担うリン脂質アシル転移酵素 (Mt-GPAT) の欠損変異体がミトコンドリア融合異常を示すことを見出した。また Mt-GPAT により産生されるリゾホスファチジン酸 (LPA) がミトコンドリアの融合に重要であることを明らかにした。 (*EMBO J*. 2013;32:1265-1279.)

小胞体ストレス応答分子 IRE1 による膜脂肪酸鎖恒常性維持機構：膜リン脂質の脂肪酸組成 (特に PUFA) は食餌由来の脂肪酸などにより絶えず影響を受けている。生体はそれに応答して、脂肪酸代謝系を調節し、脂肪酸組成の恒常性を維持していると考えられるが、このような生体応答についてはほとんど明らかになっていない。我々はこれまでに、PUFA が欠乏した線虫では小胞体ストレス応答 (UPR) 分子 IRE1 が活性化していることを見出している。さらに解析を進めた結果、PUFA 欠乏により飽和脂肪酸が蓄積しやすい状態

になると、IRE1 が活性化し、その下流で飽和脂肪酸不飽和化酵素の発現を誘導することで、飽和脂肪酸の蓄積を抑制する、という膜脂肪酸鎖の恒常性維持機構が明らかとなった。

また上記の機構が哺乳動物細胞においても保存されているか検討した結果、膜リン脂質中の飽和脂肪酸を増加させると IRE1 の下流で飽和脂肪酸不飽和化酵素 SCD1 が発現上昇することを見出した。さらにこの IRE1 による SCD1 の発現制御には IRE1 の下流で働く XBP1 は必要なかったことから、IRE1 を介する新たなシグナル経路により、SCD1 が制御されていることが示唆された。

高度不飽和脂肪酸欠乏により活性化する新規 MAP キナーゼ経路の活性化機構の解明：

我々はこれまでに高度不飽和脂肪酸が欠乏した線虫において著しく発現上昇する遺伝子をレポーターとした RNAi スクリーニングをおこない、新規 MAP キナーゼ経路が高度不飽和脂肪酸欠乏により活性化していることを見いだしている。様々なストレス下における本シグナル経路の活性化をレポーターにより調べた結果、熱ストレス時に本シグナル経路が著しく活性化することをみだし、また本シグナル経路が獲得熱耐性に重要であることが明らかとなった。さらに熱ストレス時の本シグナル経路の活性化に関わる因子を、次世代シーケンサーを用いた順遺伝学的スクリーニングにより探索した結果、機能未知膜タンパク質を MAP キナーゼ経路の上流分子として同定した。

LPCAT1/DPPC 軸による膜脂肪酸鎖恒常性維持機構：

細胞に飽和脂肪酸を添加すると、脂肪酸不飽和化酵素により不飽和脂肪酸へと変化される。一方、不飽和脂肪酸は細胞内で飽和化できず、不飽和脂肪酸が細胞内で増えた時に細胞はどのように膜脂肪酸鎖のバランスを維持しているのかは不明であった。我々は高度不飽和脂肪酸を負荷した培養細胞のリピドミクス解析をおこなった結果、膜中の高度不飽和脂肪酸の増加に応じて dipalmitoyl phosphatidylcholine (DPPC) が産生されることを見出した。さらに脂質代謝酵素の RNAi スクリーニングにより、この DPPC の産生をになう酵素として LPCAT1 を同定した。LPCAT1 の発現抑制により DPPC の産生を阻害すると、高度不飽和脂肪酸負荷時に UPR が活性化し、細胞死が誘導されることが明らかとなった。またマウスの網膜においても、高度不飽和脂肪酸含有リン脂質の増加にともない DPPC が産生されることを見出し、LPCAT1 欠損マウスの網膜では UPR が活性化していることが明らかとなった。以上の結果から、生体膜の不飽和化に対する LPCAT1/DPPC 軸を介した生体膜脂肪酸鎖の恒常性維持機構が示唆された (*FASEB J.* 2016; 30: 2027-39.)

自然免疫応答の活性化における膜脂質の重要性の解明：

哺乳動物細胞は、ウイルスや細菌の感染などで出現する細胞質中の DNA を危険物質として認識し、I 型インターフェロンおよび炎症応答を惹起することで感染に対応する。この自然免疫応答の中心分 STING (Stimulator of Interferon Genes) は小胞体局在の膜タンパク質であり、刺激に応じ核近傍に存在するオルガネラに輸送されることが知られていたが、その局在変化の炎症応答への重要性は全く不明だった。我々は STING の詳細な細胞内輸送経路とシグナルの活性化を解析し、STING がゴルジ体においてパルミトイル化されることが下流シグナル活性化に必要であることを発見した。また、家族性の自己免疫疾患患者から見つかった STING の点変異に起因する I 型インターフェロン応答及び炎症応答が、STING のパルミトイル化の阻害によって抑制できることを見出した。さらに、ゴルジ体のスフィンゴ脂質が作る脂質環境が STING の活性化に必要であったことから、パルミトイル化された STING はゴルジ体の脂質ラフト上でクラスター化して活性化している可能性が示唆された (*Nat Commun.* 2016;7:11932.)

DPPC による炎症応答の活性化：

飽和脂肪酸を細胞に負荷すると、炎症応答や小胞体ストレス応答、細胞死などを引き起こすことが知られており、飽和脂肪酸によって起こるこれらの細胞現象が脂肪毒性の分子機構として注目されている。細胞に取り込まれた飽和脂肪酸はリン脂質に取り込まれ、様々なリン脂質分子種を産生する。しかしながら、それら飽和脂肪酸含有リン脂質と飽和脂肪酸毒性との関連は不明であった。我々は、リン脂質を細胞内に高効率に導入する系を構築し、飽和脂肪酸含有リン脂質を導入した時の細胞応答を調べた結果、DPPC を HeLa 細胞内に導入すると、IL-6 や TNF の遺伝子発現が誘導され、炎症応答が起きることを見出した。DPPC による炎症応答の惹起は Toll-like receptor 4 (TLR4) 依存的であった。また培養マクロファージにおいて細胞内の DPPC 量を増加させると、Lipopolysaccharide による炎症応答が相乗的に増強された。これらの結果から、DPPC が TLR4 による炎症応答を活性化または促進することが明らかとなった。

ホスファチジルイノシトールの脂肪酸鎖異常による脂肪肝の発症：

主要な生体膜リン脂質の 1 つであるホスファチジルイノシトールは (PI) sn-1 位にステアリン酸、sn-2 位にアラキドン酸を持つ分子種が圧倒的に多く、非常に特徴的な脂肪酸組成を有している。我々はアラキドン酸を PI 導入する酵素 LPIAT1 を世界に先駆け同定しており、その欠損マウスは脳皮質の層構造に異常をきたし、生後 30 日以内に致死となった。そこで、

LPIAT1 コンディショナルノックアウトマウスを作成し、成体期に LPIAT1 を全身性に欠損させたところ、脂肪肝の表現型がみられた。同様の表現型は、肝特異的 LPIAT1 ノックアウトマウスにおいてもみられ、肝臓の PI 脂肪酸鎖の異常が、脂肪肝を引き起こすことが明らかとなった。さらに培養肝細胞における解析から LPIAT1 の欠損により脂肪滴の分解不全がおこり、それが脂肪肝を引き起こしていることが示唆された。このように PI の脂肪酸鎖と脂肪分解、さらには脂肪肝発症というまったく予想外なリン脂質脂肪酸鎖の役割とその関連病態が明らかとなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 24 件)

1. Mukai K, Konno H, Akiba T, Uemura T, Waguri S, Kobayashi T, Barber GN, Arai H, Taguchi T. Activation of STING requires palmitoylation at the Golgi. *Nat Commun.* 2016;7:11932.
2. Akagi S, Kono N, Ariyama H, Shindou H, Shimizu T, Arai H. Lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 protects against cytotoxicity induced by polyunsaturated fatty acids. *FASEB J.* 2016;30:2027-39.
3. Kono N, Arai H. Intracellular Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase, Type II: A Unique Cellular Phospholipase A2 That Hydrolyzes Oxidatively Modified Phospholipids. *Enzymes.* 2015;38:43-54.
4. Hattori M, Arai H. Intracellular PAF-Acetylhydrolase Type I. *Enzymes.* 2015;38:23-36.
5. Matsudaira T, Niki T, Taguchi T, Arai H. Transport of the cholera toxin B-subunit from recycling endosomes to the Golgi requires clathrin and AP-1. *J Cell Sci.* 2015;128:3131-42.
6. Lee S, Taguchi T, Arai H. Endosomal lipid flippases and their related diseases. *Channels (Austin).* 2015;9:166-8.
7. Lee S, Uchida Y, Wang J, Matsudaira T, Nakagawa T, Kishimoto T, Mukai K, Inaba T, Kobayashi T, Molday RS, Taguchi T, Arai H. Transport through recycling endosomes requires EHD1 recruitment by a phosphatidylserine translocase. *EMBO J.* 2015; 34:669-88.
8. Kono N, Arai H. Intracellular transport of fat-soluble vitamins A and E. *Traffic.* 2015;16:19-34.
9. Maekawa M, Terasaka S, Mochizuki Y, Kawai K, Ikeda Y, Araki N, Skolnik EY, Taguchi T, Arai H. Sequential breakdown of 3-phosphorylated phosphoinositides is essential for the completion of macropinocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:E978-87.
10. Udagawa O, Ito C, Ogonuki N, Sato H, Lee S, Tripvanuntakul P, Ichi I, Uchida Y, Nishimura T, Murakami M, Ogura A, Inoue T, Toshimori K, Arai H. Oligo-astheno-teratozoospermia in mice lacking ORP4, a sterol-binding protein in the OSBP-related protein family. *Genes Cells.* 2014;19:13-27.
11. Ichi I, Kono N, Arita Y, Haga S, Arisawa K, Yamano M, Nagase M, Fujiwara Y, Arai H. Identification of genes and pathways involved in the synthesis of Mead acid (20:3n-9), an indicator of essential fatty acid deficiency. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1841:204-13.
12. Nishimura T, Uchida Y, Yachi R, Kudlyk T, Lupashin V, Inoue T, Taguchi T, Arai H. Oxysterol-binding protein (OSBP) is required for the perinuclear localization of intra-Golgi v-SNAREs. *Mol Biol Cell.* 2013;24:3534-44.
13. Matsudaira T, Uchida Y, Tanabe K, Kon S, Watanabe T, Taguchi T, Arai H. SMAP2 regulates retrograde transport from recycling endosomes to the Golgi. *PLoS One.* 2013;8:e69145.
14. Kitai Y, Ariyama H, Kono N, Oikawa D, Iwawaki T, Arai H. Membrane lipid saturation activates IRE1 without inducing clustering. *Genes Cells.* 2013;18:798-809.
15. Kono N, Ohto U, Hiramatsu T, Urabe M, Uchida Y, Satow Y, Arai H. Impaired -TTP-PIPs interaction underlies familial vitamin E deficiency. *Science.* 2013;340:1106-10.
16. Ohba Y, Sakuragi T, Kage-Nakadai E, Tomioka NH, Kono N, Imae R, Inoue A, Aoki J, Ishihara N, Inoue T, Mitani S, Arai H. Mitochondria-type GPAT is required for mitochondrial fusion. *EMBO J.* 2013;32:1265-79.
17. Hirata Y, Yamamori N, Kono N, Lee HC, Inoue T, Arai H. Identification of small subunit of serine palmitoyltransferase as a lysophosphatidylinositol acyltransferase 1-interacting protein. *Genes Cells.* 2013;18:397-409.
18. Lee HC, Inoue T, Sasaki J, Kubo T,

- Matsuda S, Nakasaki Y, Hattori M, Tanaka F, Udagawa O, Kono N, Itoh T, Ogiso H, Taguchi R, Arita M, Sasaki T, Arai H. LPIAT1 regulates arachidonic acid content in phosphatidylinositol and is required for cortical lamination in mice. *Mol Biol Cell*. 2012;23:4689-700.
19. Lee HC, Kubo T, Kono N, Kage-Nakadai E, Gengyo-Ando K, Mitani S, Inoue T, Arai H. Depletion of mboa-7, an enzyme that incorporates polyunsaturated fatty acids into phosphatidylinositol (PI), impairs PI 3-phosphate signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Genes Cells*. 2012 Sep;17:748-57.
 20. Lee S, Uchida Y, Emoto K, Umeda M, Kuge O, Taguchi T, Arai H. Impaired retrograde membrane traffic through endosomes in a mutant CHO cell defective in phosphatidylserine synthesis. *Genes Cells*. 2012;17:728-36
 21. Uchida Y, Hasegawa J, Chinnapen D, Inoue T, Okazaki S, Kato R, Wakatsuki S, Misaki R, Koike M, Uchiyama Y, Iemura S, Natsume T, Kuwahara R, Nakagawa T, Nishikawa K, Mukai K, Miyoshi E, Taniguchi N, Sheff D, Lencer WI, Taguchi T, Arai H. Intracellular phosphatidylserine is essential for retrograde membrane traffic through endosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:15846-51.
 22. Shichiri M, Kono N, Shimanaka Y, Tanito M, Rotzoll DE, Yoshida Y, Hagihara Y, Tamai H, Arai H. A novel role for α -tocopherol transfer protein (α -TTP) in protecting against chloroquine toxicity. *J Biol Chem*. 2012 Jan 20;287(4):2926-34.
 23. Imae R, Inoue T, Nakasaki Y, Uchida Y, Ohba Y, Kono N, Nakanishi H, Sasaki T, Mitani S, Arai H. LYCAT, a homologue of *C. elegans* *acl-8*, *acl-9*, and *acl-10*, determines the fatty acid composition of phosphatidylinositol in mice. *J Lipid Res*. 2012;53:335-47.
 24. Yachi R, Uchida Y, Balakrishna BH, Anderluh G, Kobayashi T, Taguchi T, Arai H. Subcellular localization of sphingomyelin revealed by two toxin-based probes in mammalian cells. *Genes Cells*. 2012;17:720-7.
- [学会発表](計 14 件)
1. 新井洋由「生体膜脂肪酸鎖の不飽和度と生体応答-飽和脂肪酸毒性に対する応答機構-」第 36 回白金シンポジウム(2016, 2/27, 東京)
 2. 新井 洋由「酸化リン脂質特異的ホスホリパーゼ A2 の生理機能」第 9 回レドックス・ライフイノベーションシンポジウム(2015, 3/12, 横浜)
 3. 新井 洋由「ビタミン E 輸送蛋白質と先天性ビタミン E 欠乏症」第 95 回日本栄養・食料学会関東支部シンポジウム(2015, 3/14, 東京)
 4. Hiroyuki Arai「Emerging role of the fatty acyl chain in membrane phospholipids」6th International Conference Phospholipase A2 and Lipid Mediators(2015, 2/10-12, Tokyo)
 5. 新井 洋由「ビタミン E 輸送蛋白質と先天性ビタミン E 欠乏症」第 19 回 静岡健康・長寿学術フォーラム(2014, 11/7-8, 静岡)
 6. Hiroyuki Arai「Emerging role of the fatty acyl chain in membrane phospholipids」1st Symposium of SPU innovative Project for Pharmaceutical Analyses of Covalent Modification in Biomolecules(2014, 8/28-29, Tokyo)
 7. Hiroyuki Arai「A new role for glycerol-3-phosphate acyltransferase in mitochondrial fusion」2013 Gordon Research Conference(2013, 7/21-26, Waterville Valley, NH, United States)
 8. Hiroyuki Arai「Function of phosphatidylserine in the retrograde transport through recycling endosomes」The 30th Naito Conference(2011, 6/29, 北海道)
 9. 新井 洋由, 河野 望「脂質結合蛋白質による細胞内脂質輸送における PIPs の役割」第 86 回 日本生化学会大会(2013, 9/11-13, 横浜)
 10. 新井 洋由「膜リン脂質からみた新しい生体膜像」第 85 回日本生化学会大会(2012, 12/14-16, 福岡)
 11. 新井 洋由「生体膜リン脂質脂肪酸鎖の飽和化/不飽和化に対する細胞応答」The 6th Diabetes Leading-edge Conference(2012, 8/11-12, 千葉)
 12. 田口 友彦, 内田 安則, 李 尚憲, 新井 洋由「Intracellular phosphatidylserine is essential for retrograde membrane traffic through endosomes」第 54 回日本脂質生化学会(2012, 6/7-8, 福岡)
 13. 田口 友彦, 新井 洋由「細胞内ホスファチジルセリンはリサイクリングエンドソームにおいて逆行性膜輸送を制御する」日本生化学会東北支部会(2012, 5/26, 山形大学)
 14. 新井 洋由「ビタミン E 特異的輸送タンパク質と先天性ビタミン E 欠乏症の

解明」日本ビタミン学会 第63回大会 (2011, 6/4-5, 広島)

〔図書〕(計18件)

1. 李 尚憲, 田口 友彦, 新井 洋由. 膜リン脂質の非対称性が制御する細胞内膜輸送. 実験医学. 2015; 33: 62-8.
2. 河野 望, 新井 洋由. 飽和脂肪酸による小胞体ストレス応答の活性化. BIO Clinica. 2015; 30: 737-41.
3. 大場 陽介, 河野 望, 新井 洋由. リン脂質脂肪酸鎖メタボロームと代謝疾患. 内分泌・糖尿病・代謝内科. 2015; 41: 341-6.
4. 今江 理恵子, 新井 洋由. ホスファチジルイノシトールの特徴的脂肪酸鎖の形成機構と生物学的意義. 医学のあゆみ. 2014; 248:1099-1104
5. 河野 望, 新井 洋由. 飽和脂肪酸と小胞体ストレス応答. 医学のあゆみ. 2014; 248: 1178-1183.
6. 河野 望, 新井 洋由. ビタミン E 特異的輸送タンパク質 -TTP による体内ビタミンEレベルの制御. 生化学. 2014; 86: 232-41
7. 河野 望, 新井 洋由. 膜脂質飽和化による小胞体ストレス応答の活性化. 実験医学. 2014; 32: 2208-2213
8. 河野 望, 大戸 梅治, 新井 洋由. 細胞内ビタミンE輸送におけるPIP2 脂肪酸鎖の役割. ビタミンE研究の進歩16巻
9. 河野 望, 新井 洋由. 脂質輸送タンパク質による細胞内脂質輸送機構の最前線. ファルマシア. 2014; 134: 290-294
10. 河野 望, 新井 洋由. 細胞内ビタミンE輸送におけるホスファチジルイノシトールリン酸の役割. 細胞工学. 2013; 32:1072-1074.
11. 河野 望, 新井 洋由. 生体膜リン脂質脂肪酸鎖の多様性形成・維持機構とその破綻. 内分泌・糖尿病・代謝内科. 2013; 36: 479-484.
12. 河野 望, 新井 洋由. 飽和脂肪酸による炎症・ストレス応答とインスリン抵抗性. Surgery Frontier. 2012; 19: 432-435
13. 河野 望, 新井 洋由. -トコフェロール輸送蛋白質とビタミンE欠乏症. 内分泌・糖尿病・代謝内科. 2012; 34: 254-259.
14. 河野 望, 新井 洋由. リン脂質の飽和/不飽和バランスと小胞体ストレス応答. 実験医学. 2012; 30: 429-434.
15. 岡崎 誠司, 加藤 龍一, 若槻 壮市, 内田 安則, 田口 友彦, 新井 洋由. ヒト由来Evect in-2のリン脂質結合特異性についての構造学的洞察 日本結晶学会誌. 2012; 54: 101-106.
16. 田口 友彦, 新井 洋由. 細胞内ホスファチジルセリン(PS)が制御する膜輸送経路. 生化学. 2011; 84: 844-848.
17. 河野 望, 井上 貴雄, 新井 洋由. 哺乳動物細胞におけるグリセロリン脂質の生合成とその制御. 生化学. 2011; 83: 462-474.
18. 河野 望, 新井 洋由. -TTP の作用機序と疾患ビタミン・ミネラルの科学(朝倉書店) pp194-204

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~eisei/jp/Home.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

新井 洋由 (ARAI Hiroyuki)
東京大学・大学院薬学系研究科・教授
研究者番号: 40167987

(2)研究分担者

河野 望 (KONO Nozomu)
東京大学・大学院薬学系研究科・講師
研究者番号: 50451852

井上 貴雄 (INOUE Takao) H23.6-H24.3
東京大学・大学院薬学系研究科・助教
研究者番号: 50361605