

令和 2 年 5 月 11 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03655

研究課題名(和文) P4-ATPaseの活性調節による時空間的脂質組成変化とその生理機能の解明

研究課題名(英文) Regulation of enzymatic activities of P4-ATPases and its physiological function

研究代表者

申 惠媛 (Shin, Hye-Won)

京都大学・薬学研究科・准教授

研究者番号：10345598

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：細胞膜においてホスファチジルセリン(PS)を脂質二重層のサイトゾル側にフリッパーATP11Cの活性調節メカニズムを明らかにした。ATP11C-aアイソフォームのC末端細胞質領域がCaシグナルによるPKC活性化によってリン酸化されると、クラスリン依存的にエンドサイトーシスされる分子メカニズムを明らかにした。その結果、細胞膜のPSフリッパー活性がシグナル依存的に調節されることを示した。一方で、ATP11CのC末端スプライスバリエーションであるATP11C-bアイソフォームは、極性をもって細胞膜に局在することを見出した。極性局在に必要なアミノ酸配列を明らかにし、局在決定メカニズムを示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

定常状態の細胞膜において内葉に限局しているホスファチジルセリン(PS)は、アポトーシスを起こした細胞や活性化された血小板の表面に露出し、細胞除去や血液凝固のシグナルとなる。このように死にゆく細胞だけではなく、生細胞においても一過性にPSが露出されることが示されていた(例、免疫細胞や分泌細胞)。しかし、シグナル依存的なPSの一過的な露出と回復の制御メカニズムは不明だった。本研究では、シグナル依存的なPSフリッパーの活性調節メカニズムを初めて明らかにし、生細胞の一過的なPSの露出と回復のメカニズムを示唆した。本研究結果は、PS露出の制御による様々な生理現象を理解するための基盤となる。

研究成果の概要(英文)：In this study, I demonstrated the regulation mechanism of ATP11C flippase activity. ATP11C is a member of P4-ATPase family and flips phosphatidylserine (PS) from the exoplasmic to the cytosolic leaflet at the plasma membrane. ATP11C-a isoform was downregulated by the Ca²⁺-mediated PKC activation. The C-terminal cytoplasmic region of ATP11C-a was phosphorylated by PKC and subsequently allowed to form a di-leucine-like sorting motif, which serve as an endocytic signal. Endocytosis of ATP11C-a caused the decrease of phosphatidylserine flipping activity at the plasma membrane. Therefore, the PS flipping activity can be regulated by Ca-signal-mediated ATP11C-a endocytosis. Moreover, I discovered that a C-terminal splicing variant ATP11C-b localized to the restricted region of the plasma membrane while ATP11C-a to the entire plasma membrane. Moreover, the critical motif for the polarized localization of ATP11C-b was identified and a mechanism of the specific localization was elucidated.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：生体膜 フリッパーゼ 脂質二重層 P4-ATPase

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体膜は脂質二重層で構成されており、その内葉と外葉においてリン脂質組成の非対称性を保持している。細胞膜において、内葉（細胞質側）はホスファチジルセリン（PS）やホスファチジルエタノラミン（PE）に、外葉（細胞外側）はホスファチジルコリン（PC）やスフィンゴミエリンに富んでおり、内葉と外葉のリン脂質組成の非対称性はリン脂質の flip-flop によって調節されている。定常状態の細胞膜において内葉に局限している PS は、アポトーシスを起こした細胞や活性化された血小板や赤血球の表面に露出する。露出した PS は、それぞれマクロファージによる貪食のシグナルや血液凝固のシグナルとなる。また、この PS 露出にはスクランブラーゼの活性化とフリッパーゼの不活性化が同時に起こることが必要であると考えられている。一方、アポトーシスを起こした細胞や血小板のように死にゆく細胞ではなく、正常な細胞においても活性化されると一過性に PS が露出されることが示されていた（例えば、免疫細胞や分泌細胞）。しかしながら、シグナル依存的な PS の一過的な露出と回復の制御メカニズムおよびその生理的意味は全く分かっていない。そこで申請者は、脂質二重層間のリン脂質の非対称制御を担うフリッパーゼの P4-ATPase ファミリーに着目し、P4-ATPase のフリップ活性がどのように制御されて脂質二重層間の PS の動的秩序を調節しているかを明らかにし、その生理的意義を理解したいと考えた。

P4-ATPase は、P-type ATPase のサブファミリーであり、リン脂質を細胞外側から細胞質側へと flip する膜 10 回貫通型タンパク質である。私は、P4-ATPase の活性の ON/OFF の調節が、生体膜の脂質組成の変化によるシグナリング、免疫反応、分泌顆粒や神経伝達物質の分泌に必須であると考えた。しかし、P4-ATPase の活性がどのように調節されているかはまったく不明であった。

2. 研究の目的

ATP11C の活性調節メカニズムを明らかにし、正常な細胞における脂質二重層間の PS の時空間的な分布変化の調節機構の解明を目指した。

3. 研究の方法

(1) ATP11C の各種変異体を作製し、細胞に発現させ、PMA およびカルシウムイオノフォアの処理を行い、細胞内局在変化を蛍光抗体法を用いて検証した。

(2) レトロウイルスを用いて ATP11C の各種変異体の安定発現細胞を樹立し、蛍光標識したリン脂質を利用して P4-ATPase のフリップ活性をフローサイトメトリーで測定し、評価した。(3) EGFP 融合の ATP11C 発現細胞を用いて刺激後の ATP11C の動態をタイムラプスイメージングにより解析した。

(4) RT-PCR 法により、ATP11C のアイソフォームの発現分布を解析した。

4. 研究成果

(1) 細胞膜 PS-フリッパーゼ ATP11C のフリップ活性調節

細胞膜の PS-フリッパーゼである ATP11C が Ca^{2+} 依存性プロテインキナーゼ C (PKC) の活性化によってエンドサイトーシスされることを見いだした (図 1A)。細胞膜の ATP11C は Ca^{2+} イオノフォア (A23187) 処理または PKC 活性化剤の PMA (phorbol 12-myristate 13-acetate) 処理によってエンドサイトーシスされ、このエンドサイトーシスは PKC 阻害剤の処理によって阻害された。一方で、別の細胞膜の PS-フリッパーゼである ATP11A は、同様の条件下でエンドサイトーシスされなかったことから ATP11C が Ca^{2+} 依存性 PKC の活性化に

よって特異的にエンドサイトーシスされることがわかった。ATP11C のエンドサイトーシスに必須な領域を同定するために、ATP11A と ATP11C の N 末端および C 末端を置換したキメラタンパク質を作製し解析したところ、C 末端領域を置換した ATP11AAC は PMA 処理によってエンドサイトーシスされる一方で、ATP11CCA はまったくエンドサイトーシスされないことがわかった(図 1A)。したがって、ATP11C のエンドサイトーシスにはその C 末端が不可欠であることが判明した。次に、細胞膜における PS-フリッパーゼの活性を測定したところ、PKC 活性化によって内在性の PS-フリップ活性が低下した。さらに、ATP11C を安定発現している細胞では、コントロールに比べ PS-フリップ活性が上昇したが、その上昇した活性は PMA 処理によって低下した(図 1B)。しかしながら、ATP11A を安定発現する細胞では、上昇した PS-フリップ活性が PMA 処理により低下しなかった。一方で、ATP11AAC キメラを安定発現する細胞では、コントロールに比べ上昇した PS-フリップ活性が PMA 処理によって低下した(図 1B)。すなわち、ATP11C および ATP11AAC キメラタンパク質が PMA 処理によってエンドサイトーシスされることで細胞膜の PS-フリップ活性が低下したと考えられた。このような PMA 処理による PS-フリップ活性の低下は、PKC 阻害剤 (BIM, bisindolylmaleimide-1) を同時に処理することで回復した。したがって、Ca²⁺依存性 PKC の活性化によって ATP11C がエンドサイトーシスされると細胞膜における PS-フリップ活性が減少することが示唆された。

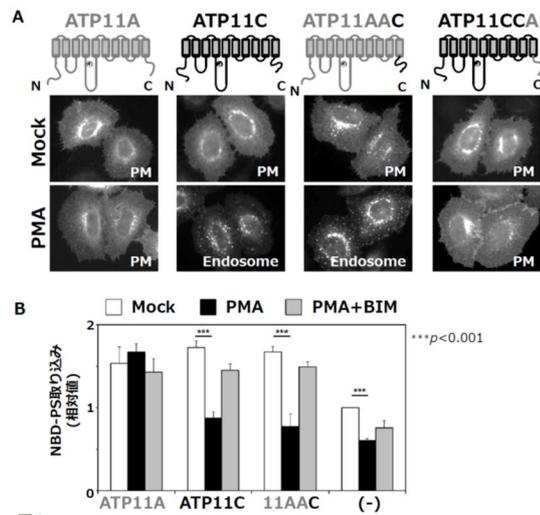


図1

(2) ATP11C の C 末端領域のジロイシン様モチーフの同定

ATP11C-a の C 末端領域には 9 個の Ser および Thr 残基があり(図 2A)、そのうち 8 個の残基のリン酸化がホスホプロテオームデータベースに登録されていた。そこで、9 個すべての Ser および Thr をそれぞれ Ala に置換した変異体を作製し、エンドサイトーシスに必要な残基を調べたところ、ATP11C の Ser1116 を Ala に置換すると PKC 活性化によってエンドサイトーシスされないことが判明した(図 2B)。興味深いことに、この Ser の下流には三つのアミノ酸をはさんで Leu が二つあることから、Ser がリン酸化されることで、ジロイシン様モチーフになることが考えられた。ジロイシンモチーフ (D/EXXXLL) は、さまざまな膜タンパク質

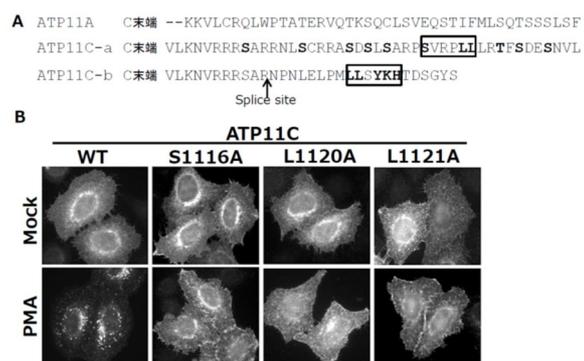


図2

のサイトゾル領域に存在し、クラスリンアダプタータンパク質の AP-2 と結合することでエンドサイトーシスのシグナルとして機能する。二つの Leu をそれぞれ Ala に置換した変異体は、PMA 存在下でエンドサイトーシスされないことが明らかになった(図 2B)。したがって、Ser1116 が PKC 活性化によってリン酸化されると pSXXXLL がジロイシン様モチーフとして機能し、ATP11C がエンドサイトーシスされることが示された。さらに、ノックダウン実験により、ATP11C はクラスリン依存的にエンドサイトーシスされることや ATP11C が PKC の活性化によってエンドサイトーシスされ、ダウンレギュレーションされることがわかっ

た。

(3) GPCR のシグナルによる ATP11C のダウンレギュレーション

このような Ca^{2+} 依存性な PKC 活性化による ATP11C のダウンレギュレーションが生理的条件下でも行われているかどうかを調べるために、Gq 共役型の GPCR のシグナル伝達経路に着目した。Gq 共役型 GPCR が活性化されると細胞内カルシウム濃度が上昇し PKC が活性化される。セロトニン受容体のうち、Gq 共役型である 5-HT_{2A} 受容体と ATP11C を HeLa 細胞に安定に発現させ、セロトニン刺激による ATP11C の動態を観察したところ、セロトニンを処理すると ATP11C がエンドサイトーシスされることがわかった(図 3)。また、BAPTA-AM の添加によりサイトゾルの Ca^{2+} をキレートするとセロトニン処理による ATP11C のエンドサイトーシスが阻害されることから、GPCR のシグナルによるサイトゾルのカルシウム濃度の上昇によって、ATP11C がエンドサイトーシスされることが示された。さらに、処理したセロトニンを除去すると細胞内に取り込まれた ATP11C が再び細胞膜へとリサイクルされることがわかった(図 3)。したがって、 Ca^{2+} シグナル依存的にエンドサイトーシスされた ATP11C は、シグナルがオフになると再び細胞膜へリサイクルされると考えられた。

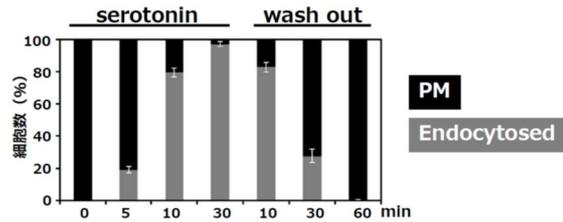


図3

これまでの結果を図 4 にまとめた。 ~ のシグナル依存的なサイトゾルの Ca^{2+} 濃度の上昇により、PKC の活性化される。活性化された PKC は、ATP11C の C 末端の Ser1116 をリン酸化し、ジロイシン様モチーフを形成する。ATP11C はクラスリン依存的にエンドサイトーシスされ、細胞膜から一時的にエンドソームへ隔離されることで、細胞膜の PS-フリッパー活性が低下する。シグナルがオフになると ATP11C が再び細胞膜へリサイクルされることで細胞膜の PS 分布の恒常性に寄与すると考えられた。これらの結果より、本研究では初めてシグナル依存的な P4-ATPase の活性調節メカニズムを示すことができた。しかしながら、この調節機構の生理的意義に関してはまだ不明である。

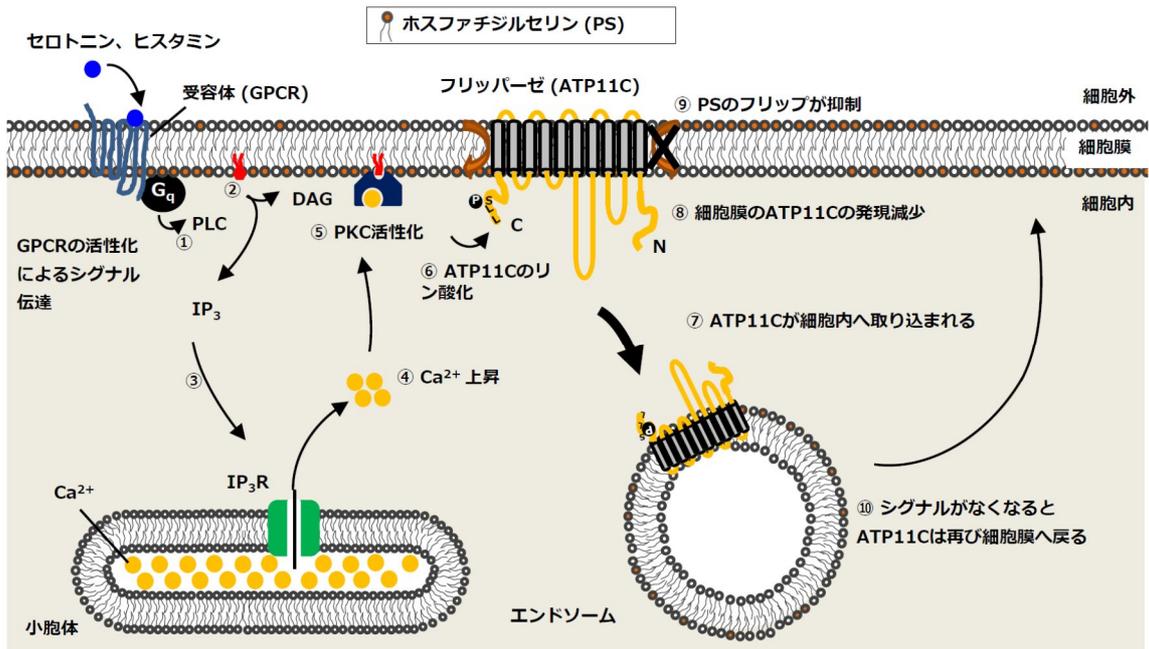


図4

(4) 極性局在を示す ATP11C アイソフォームの発見

ATP11C には二つの C 末端スプライシングバリエーション (ATP11C-a, ATP11C-b) が存在することがデータベース探索により分かった (図 2A)。ATP11C-a とは異なり ATP11C-b には SXXXLL モチーフがなく、PMA 処理でもエンドサイトーシスされなかった (図 5)。さらに興味深いことに、ATP11C-b は細胞膜の特定の領域のみに極性をもって局在することを発見した。特に、一過性に極性を持つ細胞において (細胞運動など) その極性局在が観察された (図 6)。ATP11C-a は、極性を持つ細胞においても細胞膜全体に局在するのに対して、ATP11C-b は、運動能の高い乳がん細胞 (MDA-MB-231) では細胞膜 Ruffle には存在せず、細胞体の細胞膜に存在した。また、B

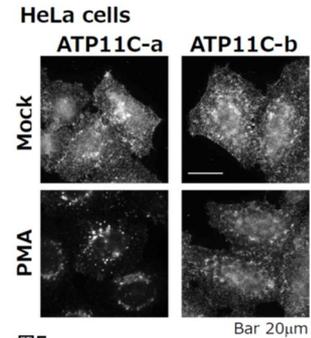


図5

リンパ球 (Ba/F3) では、細胞移動時の後方の Uropod に特異的に局在することが分かった (図 6)。極性局在に必要なアミノ酸を同定するため、C 末端のアミノ酸を Ala に置換した様々な変異体を作製し、細胞膜局在を調べたところ、LLSYKH 配列が極性局在に重要であることが明らかになった (図 7)。

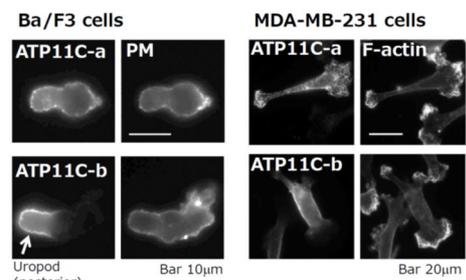


図6

このことから、シグナル応答によって ATP11C-a はエンドサイトーシスされ、細胞膜 PS の露出を誘導する一方、ATP11C-b の局在する特定の細胞膜領域で

PS の露出が抑制されることが考えられた。したがって、細胞運動など一過性に極性を持つ細胞においては、ATP11C のアイソフォームによる PS の局所的な動態制御が示唆された。しかしながら、実際このような極性局在によって PS の露出が調節されているか、またその生理的機能に関しては不明である。

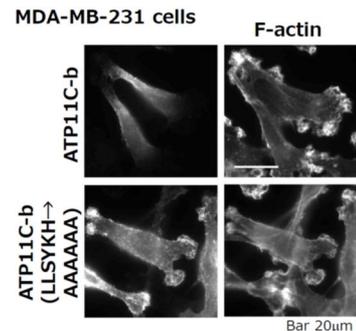


図7

PS の露出は、アポトーシスを起こした細胞や活性化した血小板や赤血球などの死にゆく細胞のみならず、正常な細胞でも起こる。活性化した免疫細胞において PS が露出し、筋細胞や破骨細胞の融合のときにも PS の露出が必要である。したがって、生細胞において局所におけるシグナル依存的な PS の露出には、ATP11C-a のダウンレギュレーションが重要であることを示唆した。また、一時的極性を持つ細胞においては、

ATP11C-a のダウンレギュレーションと ATP11C-b の極性局在が何らかの重要な役割を果たす可能性がある。ATP11C-b の極性局在メカニズムの解明および細胞膜局所における PS の露出とその細胞機能の解明が今後の興味深い課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shin, H.-W. and Takatsu, H.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Phosphatidylserine exposure in living cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/10409238.2020.1758624	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 Tone, T., Nakayama, K., Takatsu, H., and Shin, H.-W.	4. 巻 594
2. 論文標題 ATPase reaction cycle of P4-ATPases affects their transport from the endoplasmic reticulum.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS letters	6. 最初と最後の頁 412-423
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/1873-3468.13629	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 Takayama, M., Takatsu, H., Hamamoto, A., Inoue, H., Naito, T., Nakayama, K., Shin, H.-W.	4. 巻 132
2. 論文標題 The C-terminal cytoplasmic region of the ATP11C variant determines its localization at the polarized plasma membrane.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs231720
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1242/jcs.231720	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 Takada, N., Naito, T., Inoue, T., Nakayama, K., Takatsu, H., and Shin, H.-W.	4. 巻 37
2. 論文標題 Phospholipid-flipping activity of P4-ATPase drives membrane curvature	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e97705
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15252/embj.201797705.	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 Shin, H.-W. and Takatsu, H.	4. 巻 33
2. 論文標題 Substrates of P4-ATPases: beyond aminophospholipids (phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 3087-3096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201801873R	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 Roland, B.P., Naito, T., Best, J.T., Arinaiz-Yepe, C., Takatsu, H., Yu, R.J., Shin, H.-W., and Graham, T.R.	4. 巻 294
2. 論文標題 Yeast and human P4-ATPases transport glycosphingolipids using conserved structural motifs.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 1794-1806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.005876.	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 申惠媛, 高津宏之	4. 巻 90
2. 論文標題 細胞膜ホスファチジルセリン-フリッパーゼの活性調節機構	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 486-490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2018.900486	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 Takatsu, H., Takayama, M., Naito, T., Takada, N., Tsumagari, K., Ishihama, Y., Nakayama, K., and Shin, H.-W.	4. 巻 8
2. 論文標題 ATP11C, a phospholipid flippase, is endocytosed and downregulated by Ca ²⁺ -mediated protein kinase C (PKC) activation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-017-01338-1	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 Tomaszowski, K.-H., Hellmann, N., Ponath, V., Takatsu, H., Shin, H.-W., and Kaina, B.	4. 巻 7
2. 論文標題 Uptake of glucose-conjugated MGMT inhibitors in cancer cells: role of flippases and type IV P-type ATPases.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-14129-x.	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

〔学会発表〕 計31件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 申 惠媛
2. 発表標題 リン脂質フリッパーゼによる生体膜曲率の誘導
3. 学会等名 日本薬学会第140年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 申 惠媛
2. 発表標題 リン脂質 flippase による細胞膜変形と細胞機能
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 申 惠媛
2. 発表標題 P4-ATPaseによるリン脂質輸送の制御機構
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高津宏之、内藤朋樹、Siddabasavegowda Bommegowda、有田誠、中山和久、申 惠媛
2. 発表標題 P4-ATPaseによるグルコシルセラミドの輸送と生理的意義
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上寛己、高津宏之、高山真裕、瀨本明日香、中山和久、申 惠媛
2. 発表標題 リン脂質フリッパーゼATP11Cとezrinの相互作用
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shin, H.-W.
2. 発表標題 Dynamic localization mechanism of mammalian lipid flippases
3. 学会等名 Gordon Research Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内藤朋樹、高津宏之、高田直人、中山和久、申 惠媛
2. 発表標題 膜脂質フリッパーゼの基質多様性と生理的意義
3. 学会等名 第19回日本タンパク質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱本明日香、井上寛己、高津宏之、中山和久、申 惠媛
2. 発表標題 リン脂質フリッパーゼATP11C(b)の極性局在と活性化型ezrinとの関係
3. 学会等名 第66回日本生化学会近畿支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okamoto, S., Naito, T., Nakayama, K., Takatsu, H., & Shin, H.-W.
2. 発表標題 N- or C-terminal cytoplasmic regions of class 5 and class 6 P4-ATPases are responsible for their subcellular localization.
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会・第51回日本発生生物学会合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takayama, M., Inoue, H., Nakayama, K., Takatsu, H., & Shin, H.-W.
2. 発表標題 Polarized localization of the phospholipid flippase ATP11C isoform at the plasma membrane.
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会・第51回日本発生生物学会合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takatsu, H., Takayama, M., Nakayama, K., & Shin, H.-W.
2. 発表標題 Regulation mechanism of the phosphatidylserine flippase ATP11C.
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会・第51回日本発生生物学会合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林春菜、高田直人、高門輝、高屋智久、申 惠媛、岩田耕一
2. 発表標題 ピコ秒時間けい光分光法を用いた細胞膜の粘度評価
3. 学会等名 第43回日本分光学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林春菜、高田直人、高門輝、高屋智久、申 惠媛、岩田耕一
2. 発表標題 ピコ秒時間けい光分光法による人工脂質二重膜と細胞膜の粘度分布の比較
3. 学会等名 第12回分子科学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林春菜、高田直人、高門輝、高屋智久、申 惠媛、岩田耕一
2. 発表標題 リン脂質フリッパーゼ発現による細胞膜の粘度への影響
3. 学会等名 第56回日本生物物理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安田哲、山崎和生、大保貴嗣、高津宏之、申 惠媛、Stefania Danko、鈴木裕
2. 発表標題 リン脂質フリッパーゼATP8A1の反応と安定性に対する界面活性剤および脂質の影響
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 刀根卓也、高津宏之、中山和久、申 惠媛
2. 発表標題 P4-ATPaseの細胞内局在におけるATPase反応サイクルの関与
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 井上寛己、高津宏之、高山真裕、中山和久、申 惠媛
2. 発表標題 リン脂質フリッパーゼATP11Cとezrinの相互作用
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 岡本小百合、内藤朋樹、中山和久、高津宏之、申 惠媛
2. 発表標題 脂質フリッパーゼP4-ATPaseの細胞内局在におけるN末およびC末領域の機能
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 高津宏之、高山真裕、井上寛己、中山和久、申 惠媛
2. 発表標題 リン脂質フリッパーゼATP11CのC末バリエーションの特性
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 申 惠媛
2. 発表標題 リン脂質フリップ活性による細胞膜の形状変化と細胞機能
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 Shin, H.-W.
2. 発表標題 Membrane dynamics and phospholipid flippase activity.
3. 学会等名 Membrane Lipid Transporter Symposium 2018.（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高山真裕、高津宏之、中山和久、申 惠媛
2. 発表標題 Phorbol ester処理によるリン脂質フリッパーゼATP11Cの局在変化
3. 学会等名 生体運動合同班会議2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林春菜、Manjusha Joshi、高田直人、高屋智久、中村浩之、申 惠媛、岩田耕一
2. 発表標題 一定の深さにおける細胞膜粘度評価法の開発
3. 学会等名 第11回分子科学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Naito, T., Roland, B., Graham, T., Shin, H.-W.
2. 発表標題 Identification of mammalian glucosylceramide flippase and analysis of its transport mechanism
3. 学会等名 The 15th International Conference on Na, K-ATPase and Related Transport ATPases (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shin, H.-W.
2. 発表標題 Specific substrates for P4-ATPases and their regulation in mammalian cells
3. 学会等名 The 15th International Conference on Na, K-ATPase and Related Transport ATPases (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 安田哲、山崎和生、大保貴嗣、高津宏之、申 惠媛、Stefania Danko、鈴木裕
2. 発表標題 フリッパーゼの生化学的反應機構の解析
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高山真裕、高津宏之、中山和久、申 惠媛
2. 発表標題 リン脂質フリッパーゼATP11Cのスプライシングバリエーション間の機能的相違
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高津宏之、高山真裕、中山和久、申 惠媛
2. 発表標題 非アポトーシス細胞におけるリン脂質フリッパーゼATP11Cの制御機構
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 内藤朋樹、Bartholomew P. Roland, Todd R. Graham, 申 惠媛
2. 発表標題 脂質フリッパーゼの新奇基質としてグルコシルセラミドの発見とその輸送メカニズム
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田直人、内藤朋樹、井上尊生、中山和久、申 惠媛
2. 発表標題 リン脂質フリップ活性が誘導する膜変形
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 申 惠媛
2. 発表標題 P4-ATPaseのPKCによる制御機構
3. 学会等名 日本生体エネルギー研究会・第42回討論会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 申惠媛	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 143
3. 書名 実験医学、カレントトピックス：脂質二重層間のリン脂質の移動（フリップ フロップ）による細胞膜の変形	

〔産業財産権〕

〔その他〕

Shin Lab http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/hshin/ShinIndex.html

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
---------------------------	-----------------------	----