

令和 3 年 6 月 6 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02139

研究課題名(和文) 生体膜スフィンゴ脂質の代謝破綻から細胞を守る新規救済機構の解明

研究課題名(英文) Study on novel protection mechanisms against aberrant metabolism of membrane sphingolipids

研究代表者

谷 元洋 (Tani, Motohiro)

九州大学・理学研究院・准教授

研究者番号：20452740

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：複合スフィンゴ脂質の生合成破綻に対して細胞が自分自身を守るために備えている救済機構の解明を試みた。その結果、複合スフィンゴ脂質枯渇に対する救済機構であることを以前に見つけたHOG経路に関してその最終標的因子を同定した。また複合スフィンゴ脂質の構造多様性破綻(構造バリエーションの限定)によって引き起こされる細胞機能異常を補填する機構を新たに見出した。一方で、複合スフィンゴ脂質の合成中間産物であるジヒドロスフィンゴシンに強力な細胞死誘導活性があることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で明らかにした救済機構は、「複合スフィンゴ脂質の代謝異常を、その代謝修復(フィードバック制御)で緩和する」という以前から知られている救済メカニズムではなく、「複合スフィンゴ脂質の代謝異常によって二次的に生じる細胞機能異常を補完する」新しい救済機構である。このような機構の解明は、複合スフィンゴ脂質の生理機能にアプローチしていく上で新たな切り口となることが期待される。また本研究は、スフィンゴ脂質代謝破綻に起因するヒト疾患の新たなコンセプトに基づく治療法の開発や、微生物による有用スフィンゴ脂質大量生産の基盤技術への応用にも繋がり、医療や産業の面から見ても社会的意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：We investigated the rescue mechanism that protect cells against disruption of biosynthesis of complex sphingolipids. As a result, we identified the final target factor of the HOG pathway, which is a rescue mechanism for complex sphingolipid depletion. We also found a new mechanism that compensate for the cellular dysfunctions caused by the disruption of structural diversity of complex sphingolipids (limitation of their structural variations). On the other hand, it was found that dihydrosphingosine, which is an intermediate of the biosynthesis pathway of complex sphingolipids, has a strong cell death-inducing activity.

研究分野：脂質生化学

キーワード：複合スフィンゴ脂質 セラミド 出芽酵母 救済機構 シグナル伝達 ストレス応答 スフィンゴ脂質

1. 研究開始当初の背景

複合スフィンゴ脂質は、真核生物の生育に必須な膜脂質であり、生体膜上で脂質マイクロドメイン(ラフト)を形成し、膜上の特定のタンパク質との相互作用や膜のダイナミクスを調節することで、多彩な生理機能を発揮する。ゆえに複合スフィンゴ脂質の生合成、分解系の破綻は多岐に渡る細胞機能異常を引き起こし、重篤になると細胞は死に至る。実際、生物は様々な形で複合スフィンゴ脂質代謝が破綻するリスクにさらされている。例えば、ヒトにおいて複合スフィンゴ脂質代謝酵素及びその調節因子の変異は、リソソーム病等の遺伝性代謝疾患の原因や小児喘息のリスクファクターとなる(*Nature* (2010)463,1048)。また異種の微生物間の生存競争下において、スフィンゴ脂質代謝酵素を標的とした抗生物質を分泌することで、相手方の微生物の繁殖抑制をすることも知られている (*J Biol Chem* (1997)272,9809)。そのため、生物はスフィンゴ脂質代謝破綻による被害を最小限にするための救済システムを備えていることが想定されるが、それに関する知見は極めて乏しい。

2. 研究の目的

我々は本研究に先駆けて、出芽酵母において「細胞内の複合スフィンゴ脂質の代謝破綻に対して、特定のシグナル系 (HOG 経路)が活性化されることで生き延びるシステムが存在する」ことを新たに見出した (*Mol Microbiol* (2018)107,363)。本研究では、このような救済機構をスフィンゴ脂質破綻応答シグナリング(以下破綻応答シグナリング)と呼称し、HOG 経路の発見を皮切りに出芽酵母をモデル生物として用いてその全貌を解明することを試みた。

3. 研究の方法

(1) 複合スフィンゴ脂質生合成破綻株の作製と解析

複合スフィンゴ脂質生合成破綻を誘導するために、セラミドにイノシトールリン酸を付加して複合スフィンゴ脂質 IPC を合成する酵素をコードする *AURI* 遺伝子上流にテトラサイクリン調節プロモーターを組み込み、ドキシサイクリン処理で *AURI* の転写抑制を誘導可能な変異株 (*tet-AURI* 株)を作製し、解析に用いた。発現抑制は 10 µg/ml のドキシサイクリンを含む培地で行った。

(2) サプレッサー変異の探索

複合スフィンゴ脂質構造多様性破綻株 (*sur1Δ csh1Δ*株)でみられる低 pH 高感受性をレスキューできるサプレッサー変異の探索を、トランスポゾンミュータジェネシスをを用いておこなった。トランスポゾン挿入酵母染色体プラスミドライブラリー (*Genes Dev* (1994)8,1087)を制限酵素 NotI で切断し、得られた DNA 断片を *sur1Δ csh1Δ*株に導入した。トランスフォーメーションされた細胞を pH 3.7 に調整した SC-Leu 培地でセクションをおこない、低 pH 耐性変異株の探索をおこなった。

(3) ジヒドロスフィンゴシン細胞毒性の評価

ジヒドロスフィンゴシン (DHS)を終濃度 0.5%のエタノールと 0.0015%の NP-40 を vehicle として YPD 培地に添加し、酵母の生育評価をおこなった。細胞死の検出は、蛍光色素 Phloxine B による染色、あるいは Annexin V/propidium iodide (PI)染色によっておこなった。DHS 添加による活性酸素種 (ROS)の増加は、培地に 10 µM の H₂DCFDA を添加し1時間インキュベート後、細胞を蛍光顕微鏡で観察することで検出した。

4. 研究成果

(1) 複合スフィンゴ脂質生合成破綻下で細胞救済に寄与する HOG 経路下流因子の同定

これまでに細胞内の複合スフィンゴ脂質生合成低下 (*AURI* 発現抑制)を誘導すると、HOG 経路が活性化され細胞を救済することを見出しているが、HOG 経路の最終標的因子は不明であった。本研究で

は、DNA マイクロアレイによるトランスクリプトーム解析を用いて、複合スフィンゴ脂質生合成破綻下で HOG 経路依存的に転写が増大する遺伝子 59 個を同定した。これらの遺伝子の中から複合スフィンゴ脂質生合成破綻下で実質的に救済に寄与するものを特定するために、59 遺伝子を別々に酵母に過剰発現させ *AURI* 発現抑制下における生育阻害に対する影響を調べた。その結果、5 遺伝子に救済能があることを見出した。さらに、これら 5 遺伝子をそれぞれ欠損させ *AURI* 発現抑制下における生育への影響を調べた結果、機能未知のキナーゼをコードする遺伝子 *DKH1* (Downstream Kinase of the HOG pathway) と仮称)およびトレハロース-6-リン酸脱リン酸化酵素をコードする *TPS2* が HOG 経路下流で救済効果を発揮している因子であることを突きとめた。*AURI* 発現抑制を誘導すると ROS が増大し、これが生育阻害を促進していることが知られている。*DKH1* は、この ROS 増大の抑制に寄与していることが判明した。また、ミトコンドリアが ROS の発生源となっていることも確認できた。*TPS2* を欠損させると、トレハロースが減少するだけでなくその前駆体であり解糖系の負の調節因子としても知られているトレハロース-6-リン酸 (T6P) が過剰蓄積する。解析の結果、*TPS2* を介した救済効果にトレハロースは関与しておらず、T6P 量の調節が重要であることが示唆された。また、*TPS2* は *AURI* 発現抑制下における解糖系の流用の維持に必要であることもわかった。これらのことより、HOG 経路による救済メカニズムには、①ROS 増大の抑制と②T6P を介した解糖系の流量の維持が含まれることが示唆された。

(2) 複合スフィンゴ脂質生合成破綻下における HOG 経路の制御因子の解析

これまでにプロテインキナーゼ A (PKA) を活性化させる変異 (*pde2Δ, ira2Δ*)、逆に活性を低下させる変異 (*ras2Δ*) が *AURI* 発現抑制による生育阻害に対する高感受性、抵抗性をそれぞれ付与することを明らかにしていた。本研究では、この原因を探るために *AURI* 発現抑制 *IRA2* 欠損株の生育阻害をレスキューするマルチコピーサプレッサーを探索した。その結果、HOG 経路の MAP キナーゼキナーゼをコードする *PBS2* 遺伝子を同定した。このことより PKA は、複合スフィンゴ脂質生合成破綻下での救済機構として機能する HOG 経路に影響を与えることが考えられた。解析の結果、PKA は *AURI* 発現抑制下で HOG 経路の MAP キナーゼである Hog1 のリン酸化の抑制、および HOG 経路下流の転写誘導の抑制をしていることが判明した。HOG 経路の過剰な活性化は、むしろ細胞毒性を付与することが知られており、PKA は複合スフィンゴ脂質生合成破綻下において HOG 経路の適正な活性を調節していることが示唆された。

(3) 複合スフィンゴ脂質構造多様性破綻株における低 pH 高感受性とその救済

酵母の複合スフィンゴ脂質は、その頭部構造の違いによって IPC, MIPC, M(IP)₂C に分類される。本研究では、IPC を MIPC に変換する酵素をコードする *SURI*, *CSH1* の欠損株 (MIPC, M(IP)₂C が生合成されず、IPC のみとなる) が、野生型酵母が生育可能な pH 2.5 の条件下において、ほとんど生育できないことを明らかにした。MIPC 生合成消失による低 pH 高感受性のメカニズムを調べるために、トランスポゾン挿入酵母遺伝子変異ライブラリーを用いて、*sur1Δ csh1Δ* 株における低 pH 高感受性をレスキューする遺伝子変異の探索を行った。その結果、*sur1Δ csh1Δ* 株に低 pH ストレス抵抗性を付与する遺伝子変異を 6 個同定した。これらを解析した結果、MIPC 生合成の消失による IPC の蓄積が *sur1Δ csh1Δ* 株の低 pH 高感受性の原因となること、細胞表面のエルゴステロール量を増大させると、低 pH 高感受性から細胞を救済できることがわかった。一方、野生型酵母は、低 pH ストレスに曝すと、IPC 合成酵素 (*Aur1*) とスフィンゴ脂質の最初の生合成ステップを触媒するセリンパルミトイル転移酵素 (*Lcb1*, *Lcb2*) の発現量が低下し、IPC 量が低下することがわかった。さらにセリンパルミトイル転移酵素の負の調節因子をコードする *ORM1*, *ORM2* を欠損した変異株に *AURI* を過剰発現させると、低 pH ストレスに対する高感受性が観察された。これらのことより、酵母は低 pH ストレスに曝されると IPC の量を減少させることで環境適応をしようとしていることが示唆された。さらに低 pH ストレス下での IPC 調節に欠陥がある場合、エルゴステロールが救済に寄与することもわかった (*Sci Rep* (2020)10,10792)。

(4) ジヒドロスフィンゴシンによるネクローシス様細胞死

スフィンゴ脂質の生合成経路の異常は、複合スフィンゴ脂質等の生成産物の枯渇をもたらすだけでな

く、セラミドやスフィンゴイド塩基といった合成中間産物の異常蓄積を引き起こすことがあり、これらの細胞毒性の評価は非常に重要である。本研究では、出芽酵母に存在する二種のスフィンゴイド塩基（フィトスフィンゴシン (PHS)、ジヒドロスフィンゴシン (DHS))の細胞毒性の再評価をおこなった。その結果、酵母において DHS のシグナリング分子としての生理活性は PHS よりも弱いとこれまで認識されてきていたが、DHS が細胞内で異常蓄積すると PHS よりも非常に強い細胞死誘導活性を示すことが新たに明らかとなった。DHS による細胞死は、Annexin V/PI 染色や既知のアポトーシス関連遺伝子の欠損株の解析によってネクローシス様の細胞死であることが示された。DHS が細胞内に過剰蓄積すると、ROS が細胞内に蓄積した。この蓄積は、ミトコンドリア DNA が欠失し呼吸欠損となった *rho0* 株で観察されなくなり、*rho0* 株では DHS 過剰蓄積による細胞生存率低下は観察されなかった。また、DHS の細胞毒性は、抗酸化剤である *N*-アセチルシステインによって抑制された。これらのことより DHS 過剰蓄積によってミトコンドリア由来の ROS が増大し、細胞毒性を引き起こすことが示唆された (*FEBS J* (2020)287,3427)。

(5) 複合スフィンゴ脂質構造多様性破綻ライブラリーの構築

出芽酵母の複合スフィンゴ脂質は、親水性頭部の構造およびセラミドの水酸基の数によって 15 種類のサブタイプに分類される。本研究では、酵母における複合スフィンゴ脂質の構造多様性の意義およびその破綻に対する救済機構の解明を目指し、スフィンゴ脂質代謝酵素の欠損を組み合わせることで様々な複合スフィンゴ脂質サブタイプが合成できなくなった複合スフィンゴ脂質多様性破綻ライブラリーを構築した。ライブラリーの表現型解析の結果、複合スフィンゴ脂質が一種類のみとなった変異株 (*sur1Δ csh1Δ sur2Δ scs7Δ*株)では、種々の環境ストレスに対する耐性能が著しく低下していることが明らかとなった。さらにこの変異株では、ジェネラルストレス応答転写因子である Msn2/4 および Cell wall integrity pathway 経路の恒常的活性化が観察され、複合スフィンゴ脂質多様性破綻下でこれらのシグナル伝達系が救済機構として機能することが示唆された。また、*sur1Δ csh1Δ sur2Δ scs7Δ*株では、HOG 経路の活性は亢進されておらず、Msn2/4 の恒常的活性化は HOG 経路非依存的であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Toda T, Urita A, Koga A, Takayama C, Tani M	4. 巻 84
2. 論文標題 ROS-mediated synthetic growth defect caused by impaired metabolism of sphingolipids and phosphatidylserine in budding yeast	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biosci Biotechnol Biochem	6. 最初と最後の頁 2529-2532
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/09168451.2020.1810539	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 Otsu M, Toume M, Yamaguchi Y, Tani M	4. 巻 10
2. 論文標題 Proper regulation of inositolphosphorylceramide levels is required for acquirement of low pH resistance in budding yeast	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 10792
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-67734-8	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 Arita N, Sakamoto R, Tani M	4. 巻 287
2. 論文標題 Mitochondrial reactive oxygen species-mediated cytotoxicity of intracellularly accumulated dihydrosphingosine in the yeast <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS J	6. 最初と最後の頁 3427-3448
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/febs.15211	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 Tanaka S, Tani M	4. 巻 285
2. 論文標題 Mannosylinositol phosphorylceramides and ergosterol coordinately maintain cell wall integrity in the yeast <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 2405-2427
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/febs.14509	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 Tani M, Funato K	4. 巻 64
2. 論文標題 Protection mechanisms against aberrant metabolism of sphingolipids in budding yeast	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Curr Gent	6. 最初と最後の頁 1021-1028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00294-018-0826-8	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37件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 瓜田 敦哉、柳瀬 由起美、石橋 洋平、谷 元洋
2. 発表標題 出芽酵母のプロテインキナーゼAは、複合スフィンゴ脂質生合成破綻によって活性化されるHOG経路を負に制御する
3. 学会等名 日本農芸化学会 2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古賀 綾乃、高山 千廣、瓜田 敦哉、谷 元洋
2. 発表標題 出芽酵母の複合スフィンゴ脂質構造多様性破綻による環境ストレス耐性能低下とその補填機構
3. 学会等名 日本農芸化学会 2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高山 千廣、古賀 綾乃、有田 頌彬、坂本 理沙、谷 元洋
2. 発表標題 出芽酵母のRTG経路の活性化は、ジヒドロスフィンゴシンの細胞毒性を増強する
3. 学会等名 日本農芸化学会 2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本 理沙、瓜田 敦哉、谷 元洋
2. 発表標題 複合スフィンゴ脂質代謝破綻に打ち勝つための出芽酵母の防御応答機構の解析
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 瓜田 敦哉、柳瀬 由起美、石橋 洋平、谷 元洋
2. 発表標題 出芽酵母の複合スフィンゴ脂質代謝破綻下におけるProtein kinase Aシグナリング経路の役割
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 古賀 綾乃、高山 千廣、瓜田 敦哉、谷 元洋
2. 発表標題 出芽酵母の複合スフィンゴ脂質構造多様性と環境ストレス耐性能の連関性
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 高山 千廣、古賀 綾乃、有田 頌彬、坂本 理沙、谷 元洋
2. 発表標題 ジヒドロスフィンゴシンの細胞毒性と関連する出芽酵母の細胞内シグナル伝達系の解析
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 古賀 綾乃、高山 千廣、谷 元洋
2. 発表標題 複合スフィンゴ脂質の構造多様性破綻による出芽酵母の環境ストレス耐性能の低下
3. 学会等名 令和2年度日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高山 千廣、古賀 綾乃、有田 頌彬、坂本 理沙、谷 元洋
2. 発表標題 ジヒドロスフィンゴシンが誘導する細胞死に関連する酵母遺伝子の探索
3. 学会等名 令和2年度日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 有田 頌彬、坂本 理沙、高山 千廣、谷 元洋
2. 発表標題 ジヒドロスフィンゴシンによる出芽酵母のネクローシス様細胞死
3. 学会等名 第62回日本脂質生化学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂本 理沙、瓜田 敦哉、谷 元洋
2. 発表標題 複合スフィンゴ脂質生合成破綻下における酵母の生存戦略
3. 学会等名 日本農芸化学会 2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 瓜田 敦哉、柳瀬 由起美、石橋 洋平、谷 元洋
2. 発表標題 出芽酵母の複合スフィンゴ脂質生合成破綻下におけるcAMP/PKAシグナリング経路とHOG経路の役割
3. 学会等名 日本農芸化学会 2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古賀 綾乃、高山 千廣、谷 元洋
2. 発表標題 出芽酵母の複合スフィンゴ脂質構造多様性破綻ライブラリーの作製とストレス耐性能評価
3. 学会等名 日本農芸化学会 2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 有田 頌彬、坂本 理沙、谷 元洋
2. 発表標題 出芽酵母におけるスフィンゴイド塩基の生理活性の再評価
3. 学会等名 第9回酵母膜交流会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本 理沙、瓜田 敦哉、谷 元洋
2. 発表標題 複合スフィンゴ脂質代謝破綻下におけるHOG経路を介した酵母の生存戦略
3. 学会等名 第9回酵母膜交流会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瓜田 敦哉、柳瀬 由起美、谷 元洋
2. 発表標題 複合スフィンゴ脂質代謝破綻下におけるProtein kinase Aを介したHOG経路制御機構
3. 学会等名 第9回酵母膜交流会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有田 頌彬、坂本 理沙、谷 元洋
2. 発表標題 スフィンゴイド塩基過剰蓄積による出芽酵母の細胞死誘導機構の解析
3. 学会等名 第37回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本 理沙、瓜田 敦哉、谷 元洋
2. 発表標題 複合スフィンゴ脂質代謝破綻の救済機構として機能するHOG経路の最終標的因子の同定
3. 学会等名 第37回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瓜田 敦哉、柳瀬 由起美、谷 元洋
2. 発表標題 複合スフィンゴ脂質代謝破綻下におけるHOG経路の制御機構の解析
3. 学会等名 第37回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳瀬 由起美、瓜田 敦哉、谷 元洋
2. 発表標題 フェロモン応答経路のダウンレギュレーションによるスフィンゴ脂質合成酵素阻害剤からの救済
3. 学会等名 第37回 YEAST WORKSHOP
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大津 美紀子、谷 元洋
2. 発表標題 出芽酵母の低pHストレス耐性能と複合スフィンゴ脂質の関連性
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 有田 頌彬、坂本 理沙、谷 元洋
2. 発表標題 ミトコンドリアを介したジヒドロスフィンゴシンによる酵母の細胞死
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 坂本 理沙、瓜田 敦哉、谷 元洋
2. 発表標題 複合スフィンゴ脂質生合成破綻による生育低下を補完する酵母HOG経路の救済メカニズム
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 大津 美紀子、谷 元洋
2. 発表標題 複合スフィンゴ脂質IPCの代謝調節による低pHストレス適応
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第52回研究報告会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有田 頌彬、坂本 理沙、谷 元洋
2. 発表標題 ジヒドロスフィンゴシンはミトコンドリア活性酸素種の増大を介して細胞死を引き起こす
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第52回研究報告会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本 理沙、瓜田 敦哉、谷 元洋
2. 発表標題 複合スフィンゴ脂質代謝破綻下で細胞救済に寄与する因子の解析
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第52回研究報告会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瓜田 敦哉、柳瀬 由起美、谷 元洋
2. 発表標題 複合スフィンゴ脂質生合成破綻下におけるRas/cAMPとHOG経路のクロストーク
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第52回研究報告会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳瀬 由起美、瓜田 敦哉、谷 元洋
2. 発表標題 フェロモン応答経路の破綻は、複合スフィンゴ脂質合成阻害剤aureobasidin Aに対する抵抗性を付与する
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第52回研究報告会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瓜田 敦哉、柳瀬 由起美、谷 元洋
2. 発表標題 出芽酵母の複合スフィンゴ脂質生合成破綻下において機能するRas/cAMPシグナル伝達経路の解析
3. 学会等名 2019年度 日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳瀬 由起美、瓜田 敦哉、谷 元洋
2. 発表標題 複合スフィンゴ脂質合成酵素阻害剤Aureobasidin Aに対する抵抗性を酵母に付与する遺伝子変異の解析
3. 学会等名 2019年度 日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷 元洋
2. 発表標題 出芽酵母複合スフィンゴ脂質の構造多様性の意義とその崩壊に対する補填機構
3. 学会等名 第21回 真核微生物交流会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂本 理沙、谷 元洋
2. 発表標題 酵母におけるミトコンドリア機能損傷とスフィンゴ脂質代謝破綻の遺伝学的相互作用
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 有田 頌彬、坂本 理沙、谷 元洋
2. 発表標題 出芽酵母の生育阻害誘導に必要なスフィンゴイド塩基の構造特異性
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 坂本 理沙、谷 元洋
2. 発表標題 セラミド蓄積に対して抵抗性を付与する新たな変異遺伝子の探索
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 有田 頌彬、坂本 理沙、谷 元洋
2. 発表標題 ジヒドロスフィンゴシンはフィトスフィンゴシンより強い生育阻害効果を酵母にもたらす
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 坂本 理沙、谷 元洋
2. 発表標題 出芽酵母におけるスフィンゴ脂質代謝酵素の異常による細胞機能異常発現のメカニズム解析
3. 学会等名 第42回 蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 有田 頌彬、坂本 理沙、谷 元洋
2. 発表標題 酵母分子遺伝学的手法によるスフィンゴイド塩基過剰蓄積系の構築と表現型解析
3. 学会等名 第42回 蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 谷 元洋、石橋 洋平、渡辺 昂、伊東 信	4. 発行年 2019年
2. 出版社 食品化学新聞社	5. 総ページ数 8
3. 書名 セラミド研究の新展開 -基礎から応用へ-	

1. 著者名 Tani M, and Ito M	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 8
3. 書名 Neutral Ceramidase (Encyclopedia of Signaling Molecules, 2nd Edition)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<https://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K003745/research.html>
<http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K003745/index.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
研究分担者	石橋 洋平 (Ishibashi Yohei) (90572868)	九州大学・農学研究院・助教 (17102)	

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