

令和 2 年 6 月 20 日現在

機関番号：32620

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05902

研究課題名（和文）リポクオリティが演出する膜の形態と性質

研究課題名（英文）Morphology and characteristics of membranes directed by lipoquality

研究代表者

藤本 豊士 (Fujimoto, Toyoshi)

順天堂大学・医学（系）研究科（研究院）・特任教授

研究者番号：50115929

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 74,580,000 円

研究成果の概要（和文）：急速凍結した細胞を用いた特殊な電子顕微鏡法を用いることにより、生体膜中で重要な機能を持つホスファチジルセリンなどの燐脂質の超微細分布を観察する方法を確立した。この方法により、小胞体に存在するTMEM16Kというタンパク質が細胞内の燐脂質を再分布させる機能を持つことを明らかにした。また脂質膜のタンパク質による形態形成において、脂質の分子種に依存した脂質膜の特性が大きな役割を果たしていることを解明した。さらにいくつかの脂質膜結合タンパク質を見だし、それらが脂質膜形態形成に關与する機構を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

燐脂質は細胞を形成する生体膜の主要成分であるが、その細胞内分布を正確かつ詳細に解析できる方法はほとんどない。我々はホスファチジルセリンなどの燐脂質の超微細分布を観察する方法を確立することに成功した。この方法を用いることにより、TMEM16Kというタンパク質が細胞内のホスファチジルセリン分布を制御する機能を持つことを明らかにした。また食物中に含まれる脂質が生体膜中の脂質組成を変化させ、その結果として生体膜の形態、ひいては細胞の形態形成に影響を与える仕組みが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：Based on a special electron microscopic technique using quick-frozen cells, new methods were established to enable observation of nano-scale distribution of functionally important phospholipids, including phosphatidylserine, in cellular membranes. By using the new method, TMEM16K, a protein in the endoplasmic reticulum, was revealed to have a function of induce redistribution of phospholipids in intracellular membranes. The membrane shaping by the membrane binding proteins were studied and membrane properties dependent on the lipid species were found to play crucial roles. Several new membrane shaping proteins and their membrane shaping mechanisms were revealed.

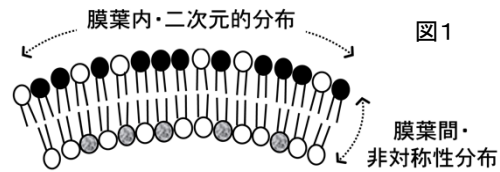
研究分野：細胞生物学

キーワード：膜脂質 細胞膜 電子顕微鏡 BARタンパク質 エンドフィリン

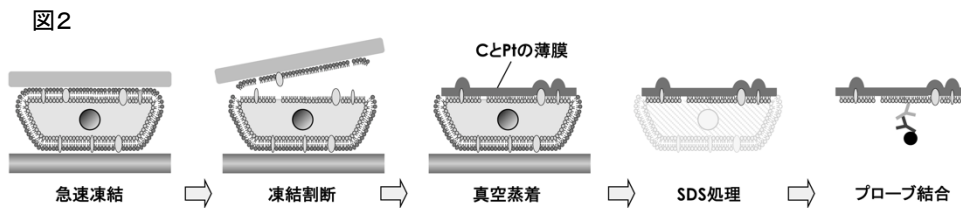
様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体膜の基盤を形成する脂質は内葉・外葉間の非対称性を示すだけでなく、二次元的にも不均一な分布を取る(図1)。膜脂質組成の局所的な違いは膜の電荷や曲率などを変化させ、膜脂質結合タンパク質との相互作用を介して膜の形態と機能を制御する。リポクオリティの変化はこのような膜脂質の諸性質に影響を及ぼし、そのことがさらに様々な細胞現象・機能の変化を引き起こすと考えられる。



リポクオリティの生理的意義を明らかにするためには膜脂質の変化を精緻に捉える方法が必要不可欠であるが、脂質分子の分布・動態を解析する有効な手立ては少ない。脂質が遺伝子で直接コードされていないこと、脂質の分子量が小さく膜蛋白質よりはるかに早く拡散すること、ほとんどの脂質が化学固定に反応しないことなどが解析を困難にしている主な要因である。このため膜脂質が生体膜中でどのように分布するか、そして様々な状況でそれがどう変化するかという情報はごく限られており、膜機能を理解する上でボトルネックとなってきた。研究代表者の藤本は膜脂質の分布を可視化する方法として、物理的に不動化した膜分子を標識・解析する急速凍結・凍結割断レプリカ標識法(QF-FRL法)を改良、発展させてきた(図2; Fujita et al, Nat Prot, 2010)。QF-FRL法では上にあげた問題点を回避することができ、生体膜平面の二次元方向の膜脂質分布をナノレベルで捉えるだけでなく、膜の内葉・外葉を峻別し、膜脂質の三次元的(非対称性)分布を解析することができる。また標識定量性、捕捉効率などの点でも他の方法より優れておりこれまでに GM1, GM3, PI(4,5)P₂, PI3P などの分布をナノレベルで解析することが可能になった(Fujita et al, MBoC, 2007, PNAS, 2009; Cheng et al, Nat Commun, 2014 など)。



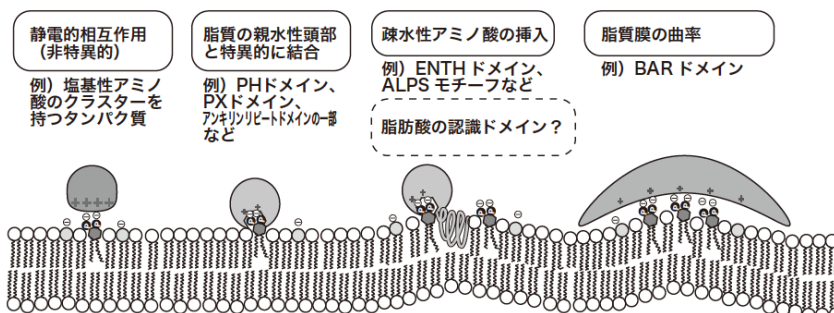
一方、膜脂質の局所の変化は、脂質分子を認識するタンパク質が結合することによって様々なシグナルに変換され、細胞機能の変化をもたらす。研究分担者の末次は脂質膜の形態を認識するドメインとして、世界に先駆けて BAR ドメインスーパーファミリーを同定し(Shimada et al, Cell, 2007 など)、さらに近年、新たな脂質結合ドメインとしてアンキリンリピートドメイン(ARD)を発見した(Takahashi et al, Nat Commun, 2014)。現在知られている脂質膜とタンパク質の結合様式は、図3に示すようにほとんどが脂質分子の親水性頭部との相互作用を基本としている。これに対して、リポクオリティに重要な疎水性の脂肪酸部分を脂質膜において認識するタンパク質についてはほとんどわかっていない。

2. 研究の目的

生体膜の基盤を形成する脂質は二次元方向に流動性を示しつつ、様々な局所分化を呈し、また同時に三次元方向の分化(非対称性)を示す。膜脂質組成の局所的な違いは膜の電荷や曲率などを変化させ、膜脂質結合タンパク質との相互作用を介して膜の形態と機能を制御する。

脂質タンパク質相互作用の既知の様式

図 3



様々な条件や病態がもたらすリポクオリティの変化は、膜脂質組成の変動を通じて膜脂質の諸性質に影響を及ぼし、それがさらに細胞現象・機能の変化を引き起こすと考えられる。しかし実際に生体膜の局所で膜脂質にどのような変化が生じているのかを解析できる方法はほとんどない。本研究では、藤本の開発した膜脂質分布をナノレベルで高精度に可視化できる QF-FRL 法を基盤的技術として用い、リポクオリティと生体膜の構造・機能の関連を追究する。QF-FRL 法で可視化できる膜脂質のレポートリーを拡張するだけでなく、1枚の生体膜の内葉・外葉を相補的に解析する方法など、さらに高度な脂質解析技術の開発を進める。膜脂質組成の局所的变化は、脂質分子を認識するタンパク質によって様々なシグナルに変換され、細胞機能の変化をもたらす。しかし、リポクオリティの多様性に比して、脂質分子を認識する「既知」のタンパク質ドメインの数は限られている。末次は脂質膜の形態を認識するドメインとして BAR ドメインスーパーファミリーを同定し、新たな脂質結合ドメインの同定にも成功している。さらに脂質結合ドメインの探索を進め、膜脂質のリポクオリティの変化と細胞機能を連結する分子機構について明らかにする。同定された脂質結合ドメインは、藤本の QF-FRL 法のプローブとしての使用も期待できる。現時点で QF-FRL 法以上の空間分解能で膜脂質局在を捉える方法はない。QF-FRL 法は、脂質結合タンパク質ドメイン研究と共同し、またリポクオリティの変化を異なる手法で解析する他の研究班と連携することにより、リポクオリティが生体膜の構造・機能にどのような変化をもたらす、さらにそれがいかにして細胞機能に影響を与えるのかについての理解を飛躍的に高めることができると考える。

3. 研究の方法

1. 新たな脂質標識法の確立と応用

QF-FRL 法でホスファチジルセリン(PS)、ホスファチジルイノシトール 3,5-2 燐酸[PI(3,5)P₂] など特異的に標識する方法を確立する。それぞれ Evectin-2 PH ドメイン、Atg18p をプローブとして用いた予備的実験で標識を確認しているので、今後リポソーム、対象脂質を欠損する酵母（ホスファチジルセリンでは *cho1Δ* など）やアミノ酸置換で結合性を失った変異体プローブなどを用いて標識特異性と定量性を確認する。急速凍結後に凍結置換した試料の標識可能性についても検討する。ホスファチジルセリン、PI(3,5)P₂ はそれぞれ東北大学・生命科学研究所・田口友彦教授（反町班）、東京大学・薬学研究科・高鳥翔助教との共同研究である。

他のイノシトール燐脂質のうち PI(3,4)P₂、PI4P についても、特異的な標識を可能にするプローブを探索し、方法を確立する。プローブ候補として、生化学実験で結合が報告されているタンパク質を検討する。PS などと同様の実験で標識特異性、定量性を検討する。

既存の方法と上記の新たな標識法を駆使して、様々な実験条件で膜脂質分布にどのような変化が生じるかを調べる。

2. 新たな脂質結合ドメインの同定とその作用機序の解析

研究分担者である末次が解析を行ってきた BAR ドメインはおよそ 70 種、ARD はおよそ 500 種に及ぶタンパク質に存在するにもかかわらず、そのほとんどは機能未解明のまま残されている。Endophilin などに含まれる BAR ドメインの一部は、脂質膜に挿入される疎水性アミノ酸をタンパク質表面に持つが、その脂質分子の脂肪酸との相互作用機序は不明である（図 3）。ARD をもつタンパク質は、それぞれに異なる ARD の数や組み合わせをもつことから、タンパク質ごとに異なるリン脂質分子種に結合する可能性が想定される。

ARD を持つタンパク質には mRNA の発現量がアクチンなどの細胞骨格関連タンパクに匹敵するほど非常に多いにもかかわらず機能未解明の分子が多数ある。リポクオリティの維持には脂質分子の恒常的な代謝が不可欠であると予想されることから、このような ARD 含有タンパク質を候補として組み替えタンパク質を発現精製した。結合する脂質分子が不明なことから、組織の全脂質抽出液との脂質結合を検討したところ、実際に多くの ARD 含有タンパク質に脂質結合が見られた。これらの ARD 含有タンパク質の結合脂質種を同定したところ、脂肪酸の組成に依存して結合するものや、ある特定のリン脂質に結合するものが同定された。平成 27 年度の研究においては、これらの ARD や BAR ドメインの結合する脂質分子種を同定する

（佐々木班との共同研究）。さらに、脂質膜の形態と結合能の相関を試験管内で再構成した脂質膜の電子顕微鏡観察により調べる。

これらのドメインを持つタンパク質の細胞機能を、局在する細胞のオルガネラを蛍光抗体染色により同定することで調べる。さらに脂質結合を担うアミノ酸の変異体の作成などを通じて結合特性や細胞機能を検証する。また、これらのタンパク質が、脂質分子に対するプローブとして機能するかどうか、調べる。

4. 研究成果

1. 新たな脂質標識法の確立と応用

細胞内物質輸送など多様な現象に関与する PI(3,5)P₂ の局在を QF-FRL 法で解析するための方法を新たに開発した。プローブとして出芽酵母 ATG18 に GST, 4xFLAG のタグを付加したリコンビナント蛋白質を精製し、抗 FLAG 抗体、プロテイン A 標識金コロイドを用いて可視化した。上記プローブは PI3P にも結合を示すが、過剰量の p40phox の PX ドメインを共存させて PI3P との反応を無視できる程度まで抑制することができた。この方法を用いることにより、出芽酵母では高浸透圧処理した際に形成される液胞膜のラフト様ドメインに PI(3,5)P₂ が集中すること、一方、哺乳類細胞では PI(3,5)P₂ は管・小胞状構造を示すエンドソームの小胞部分に集まり、管状部分にはほとんど存在しないことなどが明らかになった。PI(3,5)P₂ はイノシトール燐脂質の中でも特に含量が少なく、蛍光バイオセンサー法でも分布を可視化することが困難な状況が続いている。今回確立した方法は PI(3,5)P₂ の生理的意義を解析する有力な手法となると考えられる。

主要な酸性リン脂質であり、生体膜へのタンパク質のリクルートなどに関与する PS の分布を QF-FRL 法で可視化する方法を確立した。異なる燐脂質で作製したリポソームの凍結切断レプリカを用いることにより、evectin-2 の PH ドメインをタンデムに連結した GST 融合タンパク質(GST-evectin-2 2xPH)が PS を特異的に標識し、PS 含量に依存して標識強度が変化することを確認した。この方法をマウス胎仔線維芽細胞 (MEF) と出芽酵母細胞に用いることにより、出芽酵母では小胞体膜、内外核膜に差がなく、いずれも膜の両葉にほぼ同レベルの PS があるのに対し、MEF では小胞体膜の細胞質側膜葉にほぼ限局して高レベルの PS があり、その一方、内外核膜では両葉とも低レベルで非対称性がないことが分かった。これらの結果は哺乳類細胞と出芽酵母の PS 分布に差があること、哺乳類細胞では連続する小胞体膜と核膜の間で PS の拡散を妨げる何らかの機構があることが示唆された。

上記の PS 標識法を用いて細胞内膜系に分布する TMEM16 ファミリーの分子 TMEM16K の PS 分布への影響を検討した。正常 MEF にカルシウムイオン存在下で A23187 を作用させると、小胞体膜の内腔側膜葉の PS 増加とともに、核膜の非内腔側膜葉の PS が著しく増加したが、TMEM16K を欠損させた MEF では、A23187 による変化はほとんど見られなくなり、TMEM16K を再導入すると回復した。細胞膜に存在する TMEM16F は細胞内カルシウム濃度の増加で活性化されるスクランブラーゼであることが分かっている。これまで細胞内に存在するスクランブラーゼの候補分子の機能を調べる方法がなかったが、新たに開発した方法により TMEM16K がカルシウム依存性に活性化し、小胞体の PS をスクランブリングする機能を持つ可能性が強く示唆された。

PI(3,4)P₂, PI4P について、それぞれに特異的に結合するリコンビナントタンパク質を得ることに成功し、QF-FRL 標識法を確立した。PS, PI4P に対するプローブおよび以前に確立した PI(4,5)P₂ に対するプローブを用いて、酵母細胞膜を詳細に解析し、PI(4,5)P₂ が eisosome で裏打ちされた陥凹構造 [membrane compartment of Can1 (MCC)] に高度に集中することを見出した。頻用されている蛍光バイオセンサー(GFP-PLCδ1-2xPH)ではこのようなドメインごとに異なる PI(4,5)P₂ 分布を見ることができず、QF-FRL 法の有用性が示された。

2. 新たな脂質結合ドメインの同定とその作用機序の解析

BAR タンパク質の中から、脂質膜への挿入部位を持つと推定されるタンパク質としてエンドフィリンに注目した。BAR ドメインは、ダイマーとして機能するが、ほとんどの BAR ドメインと脂質膜の相互作用は、塩基性アミノ酸残基と酸性脂質の間の静電的な相互作用によっている。BAR ドメインの中でも陥入膜形成とエンドサイトーシスに関与するエンドフィリンは、その両端及び中央部に両親媒性部位を持つ。この両親媒性部位は、二重層からなる脂質膜の一層に挿入されることから、脂肪酸の多様性を認識できる可能性がある。様々な組織より抽出された脂質とエンドフィリンの結合を調べたところ、脂質膜との結合や、結合の結果生じる脂質膜の形態の違いを見出した。エンドフィリンは、脂質膜の間隙を増大させると考えられる不飽和度の高い脂肪酸を持つリン脂質に選択性を持って、脂質膜の変形、切断することを見出した。

[反町班・田口友彦博士との共同研究]

ついで、突起膜の形成に関与する BAR ドメインのサブタイプである I-BAR ドメインを持つ MTSS1 は両親媒性ヘリックスを持つことから、同様の脂肪酸に選択性を持つ可能性を検討した。突起膜は、陥入膜とは逆の形状を持つ。このことに対応するように MTSS1 は、脂質膜の間隙を減少させる不飽和度の低いリン脂質に選択的に脂質膜の切断を誘導することを見出した。[有田班・佐々木班との共同研究]

また、F-BAR ドメインのほとんどは、陥入膜形成に関与しているが、GAS7 の F-BAR ドメインは、その特徴的なループ構造により、脂質膜表面で、平面状に重合し、脂質膜の電荷に依存して、ファゴサイトーシス構造を形成することを見出した。

さらに、ARD を含むタンパク質の中にも、ANKHD1 などの脂質の組成により異なる結合を示すものを見出した。ANKHD1 の両親媒性ヘリックスに注目し、変異を導入し、両親媒性ヘリックス依存的な膜変形活性を見出した。すなわち、エンドフィリン、MTSS1、GAS7 などの BAR ドメインを含むタンパク質や ARD を含むタンパク質は、組織により異なるリポクオティの違いを認識できる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計36件（うち査読付論文 32件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Tsuji Takuma, Cheng Jinglei, Tatematsu Tsuyako, Ebata Aoi, Kamikawa Hiroki, Fujita Akikazu, Gyobu Sayuri, Segawa Katsumori, Arai Hiroyuki, Taguchi Tomohiko, Nagata Shigekazu, Fujimoto Toyoshi	4. 巻 116
2. 論文標題 Predominant localization of phosphatidylserine at the cytoplasmic leaflet of the ER, and its TMEM16K-dependent redistribution	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 13368-13373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1822025116	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 Kawai Takafumi, Miyata Haruhiko, Nakanishi Hiroki, Sakata Souhei, Morioka Shin, Sasaki Junko, Watanabe Masahiko, Sakimura Kenji, Fujimoto Toyoshi, Sasaki Takehiko, Ikawa Masahito, Okamura Yasushi	4. 巻 116
2. 論文標題 Polarized PtdIns(4,5)P2distribution mediated by a voltage-sensing phosphatase (VSP) regulates sperm motility	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 26020-26028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1916867116	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 Tsuji Takuma, Takatori Sho, Fujimoto Toyoshi	4. 巻 57
2. 論文標題 Definition of phosphoinositide distribution in the nanoscale	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Opinion in Cell Biology	6. 最初と最後の頁 33-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ceb.2018.10.008	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 Schafer Jasmin A, Schessner Julia P, Bircham Peter W, Tsuji Takuma, Funaya Charlotta, Pajonk Oliver, Schaeff Katharina, Ruffini Giulia, Papagiannidis Dimitrios, Knop Michael, Fujimoto Toyoshi, Schuck Sebastian	4. 巻 39
2. 論文標題 ESCRT machinery mediates selective microautophagy of endoplasmic reticulum in yeast	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e102586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2019102586	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 Hanawa-Suetsugu K, Itoh Y, Ab Fatah M, Nishimura T, Takemura K, Takeshita K, Kubota S, Miyazaki N, Wan Mohamad N W N I, Inaba T, Nguyen N T, Hamada-Nakahara S, Oono-Yakura K, Tachikawa M, Iwasaki K, Kohda D, Yamamoto M, Kitao, Shimada A, Suetsugu S	4. 巻 10
2. 論文標題 Phagocytosis is mediated by two-dimensional assemblies of the F-BAR protein GAS7	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Commun	6. 最初と最後の頁 4763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-12738-w	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 Kitamata Manabu, Hanawa-Suetsugu Kyoko, Maruyama Kohei, Suetsugu Shiro	4. 巻 17
2. 論文標題 Membrane-Deformation Ability of ANKHD1 Is Involved in the Early Endosome Enlargement	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101-118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2019.06.020	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 Nguyen Lap P., Tran Si C., Suetsugu Shiro, Lim Yun-Sook, Hwang Soon B.	4. 巻 94
2. 論文標題 PACSIN2 Interacts with Nonstructural Protein 5A and Regulates Hepatitis C Virus Assembly	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e01531-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01531-19	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 Kitamata Manabu, Hotta Mitsukuni, Hamada Nakahara Sayaka, Suetsugu Shiro	4. 巻 25
2. 論文標題 The membrane binding and deformation property of vaccinia virus K1 ankyrin repeat domain protein	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 187-196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12749	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 Soltysik Kamil, Ohsaki Yuki, Tatematsu Tsuyako, Cheng Jinglei, Fujimoto Toyoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Nuclear lipid droplets derive from a lipoprotein precursor and regulate phosphatidylcholine synthesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-08411-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 -

1. 著者名 Tsuji Takuma, Fujimoto Toyoshi	4. 巻 46
2. 論文標題 Lipids and lipid domains of the yeast vacuole	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical Society Transactions	6. 最初と最後の頁 1047-1054
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BST20180120	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 Sobol Margarita, Krausova Alzbeta, Yildirim Sukriye, Kalasova Ilona, Faberova Veronika, Vrkoslav Vladimir, Philimonenko Vlada, Marasek Pavel, Pastorek Lukas, Capek Martin, Lubovska Zuzana, Ulicna Livia, Tsuji Takuma, Lisa Miroslav, Cvacka Josef, Fujimoto Toyoshi, Hozak Pavel	4. 巻 131
2. 論文標題 Nuclear phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate islets contribute to efficient RNA polymerase II-dependent transcription	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs211094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.211094	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 Kimura Hana, Arasaki Kohei, Ohsaki Yuki, Fujimoto Toyoshi, Ohtomo Takayuki, Yamada Junji, Tagaya Mitsuo	4. 巻 59
2. 論文標題 Syntaxin 17 promotes lipid droplet formation by regulating the distribution of acyl-CoA synthetase 3	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Lipid Research	6. 最初と最後の頁 805-819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1194/jlr.M081679	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 Yang Long, Wang Leilei, Ketkar Harshada, Ma Jinzhu, Yang Guang, Cui Shuang, Geng Tingting, Mordue Dana G., Fujimoto Toyoshi, Cheng Gong, You Fuping, Lin Rongtuan, Fikrig Erol, Wang Penghua	4. 巻 9
2. 論文標題 UBXN3B positively regulates STING-mediated antiviral immune responses	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-04759-8	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 該当する

1. 著者名 Sugo Masashi, Kimura Hana, Arasaki Kohei, Amemiya Toshiki, Hirota Naohiko, Dohmae Naoshi, Imai Yuzuru, Inoshita Tsuyoshi, Shiba Fukushima Kahori, Hattori Nobutaka, Cheng Jinglei, Fujimoto Toyoshi, Wakana Yuichi, Inoue Hiroki, Tagaya Mitsuo	4. 巻 37
2. 論文標題 Syntaxin 17 regulates the localization and function of PGAM5 in mitochondrial division and mitophagy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e98899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.201798899	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 Tsuji Takuma, Takatori Sho, Fujimoto Toyoshi	4. 巻 57
2. 論文標題 Definition of phosphoinositide distribution in the nanoscale	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Opinion in Cell Biology	6. 最初と最後の頁 33-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ccb.2018.10.008	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 Tsuji Takuma, Fujita Akikazu, Fujimoto Toyoshi	4. 巻 1804
2. 論文標題 Immunoelectron Microscopy of Gangliosides	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 231-239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-8552-4_11	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 辻琢磨、藤本豊士	4. 巻 36
2. 論文標題 膜リン脂質クオリティの可視化	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 89-96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yosuke Senju and Shiro Suetsugu	4. 巻 -
2. 論文標題 Spatiotemporal analysis of caveolae dynamics using total internal reflection fluorescence microscopy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	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) なし	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 Dyaningtyas Dewi Pamungkas Putri, Takumi Kawasaki, Motoya Murase, Takuya Sueyoshi, Tomoya Deguchi, Daisuke Ori, Shiro Suetsugu, and Taro Kawai	4. 巻 294
2. 論文標題 PtdIns3P phosphatases MTMR3 and MTMR4 negatively regulate innate immune responses to DNA through modulating STING trafficking	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Biol. Chem	6. 最初と最後の頁 8412-8423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.005731	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 Aktar, S., Takatori, S., Tsuji, T., Orii, M., Ohsaki, Y., Cheng, J., and Fujimoto, T	4. 巻 50
2. 論文標題 A New Electron Microscopic Method to Observe the Distribution of Phosphatidylinositol 3,4-bisphosphate	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Histochem Cytochem	6. 最初と最後の頁 141-147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1267/ahc.17025	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 Imai, N., Suzuki, M., Ishizu, Y., Kuzuya, T., Honda, T., Hayashi, K., Ishigami, M., Hirooka, Y., Ishikawa, T., Goto, H., and Fujimoto, T.	4. 巻 148
2. 論文標題 Hepatocyte-specific depletion of ubiquitin regulatory X domain containing protein 8 accelerates fibrosis in a mouse non-alcoholic steatohepatitis model	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Histochem Cell Biol	6. 最初と最後の頁 219-227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-017-1572-6	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 Oku, M., Maeda, Y., Kagohashi, Y., Kondo, T., Yamada, M., Fujimoto, T., and Sakai, Y	4. 巻 216
2. 論文標題 Evidence for ESCRT- and clathrin-dependent microautophagy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Cell Biol	6. 最初と最後の頁 3263-3274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.201611029	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 Tsuji, T., Fujimoto, M., Tatematsu, T., Cheng, J., Orii, M., Takatori, S., and Fujimoto, T	4. 巻 6
2. 論文標題 Niemann-Pick type C proteins promote microautophagy by expanding raft-like membrane domains in the yeast vacuole	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e25960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.25960	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 Tsuji, T., and Fujimoto, T	4. 巻 7
2. 論文標題 Freeze-fracture-etching electron microscopy for facile analysis of yeast ultrastructure	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bio-Protoc	6. 最初と最後の頁 e2556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21769/BioProtoc2556	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 Ohsaki, Y., Soltysik, K., and Fujimoto, T	4. 巻 997
2. 論文標題 The lipid droplet and the endoplasmic reticulum	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol	6. 最初と最後の頁 111-120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Tachikawa M, Morone N, Senju Y, Sugiura T, Hanawa-Suetsugu K, Mochizuki A, Suetsugu S	4. 巻 7
2. 論文標題 Measurement of caveolin-1 densities in the cell membrane for quantification of caveolar deformation after exposure to hypotonic membrane tension	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 7794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-08259-5	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 Takemura K, Hanawa-Suetsugu K, Suetsugu S, Kitao A	4. 巻 7
2. 論文標題 Salt Bridge Formation between the I-BAR Domain and Lipids Increases Lipid Density and Membrane Curvature	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 6808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-06334-5	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 Dumont V, Tolvanen TA, Kuusela S, Wang H, Nyman TA, Lindfors S, Tienari J, Nisen H, Suetsugu S, Plomann M, Kawachi H, Lehtonen S	4. 巻 31
2. 論文標題 PACSIN2 accelerates nephrin trafficking and is up-regulated in diabetic kidney disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 3978-3990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201601265R	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 Nishimura, T., Morone, N. Suetsugu, S	4. 巻 46
2. 論文標題 Membrane re-modelling by BAR domain superfamily proteins via molecular and non-molecular factors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Soc Trans	6. 最初と最後の頁 379-389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BST20170322	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 Fujimoto T, Parmryd I	4. 巻 4
2. 論文標題 Interleaflet coupling, pinning and leaflet asymmetry -major players in plasma membrane nanodomain formation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Frontier Cell Dev Biol	6. 最初と最後の頁 155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2016.00155	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 Suetsugu S	4. 巻 65
2. 論文標題 Higher-order assemblies of BAR domain proteins for shaping membranes	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Microscopy	6. 最初と最後の頁 201-210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jmicro/dfw002	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 Senju Y, Suetsugu S	4. 巻 5
2. 論文標題 Possible regulation of caveolar endocytosis and flattening by phosphorylation of F-BAR domain protein PACSIN2/Syndapin II	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Bioarchitecture	6. 最初と最後の頁 70-77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/19490992.2015.1128604	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 Senju Y, Rosenbaum E, Shah C, Hamada-Nakahara S, Itoh Y, Yamamoto K, Hanawa-Suetsugu K, Daumke O, Suetsugu S	4. 巻 128
2. 論文標題 Phosphorylation of PACSIN2 by protein kinase C triggers the removal of caveolae from the plasma membrane	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 J Cell Sci	6. 最初と最後の頁 2766-2780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.167775	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 Itoh Y, Kida K, Hanawa-Suetsugu K, Suetsugu S	4. 巻 41
2. 論文標題 Yeast Ivy1p Is a Putative I-BAR-domain Protein with pH-sensitive Filament Forming Ability in vitro	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Cell Struct Funct	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.15014	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 Takatori S, Tatematsu T, Cheng J, Matsumoto J, Akano T, Fujimoto T	4. 巻 17
2. 論文標題 Phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate-rich membrane domains in endosomes and lysosomes	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Traffic	6. 最初と最後の頁 154-167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/tra.12346	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 Takatori S, Fujimoto T	4. 巻 9
2. 論文標題 A novel imaging method revealed phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate-rich domains in the endosome/lysosome membrane	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Commun Integr Biol	6. 最初と最後の頁 e1145319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/19420889	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23件(うち招待講演 23件/うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Toyoshi Fujimoto
2. 発表標題 Nuclear lipid droplets
3. 学会等名 EuroCellNet Workshop “Nuclear architecture, lipids, and phase separation” (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toyoshi Fujimoto
2. 発表標題 Phospholipid landscape in cellular membranes
3. 学会等名 60th ICBL LipoQuality Satellite Symposium (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiro Suetsugu
2. 発表標題 The mode switch of endophilin membrane deformation based on packing-defects and electrostatic charge
3. 学会等名 60th ICBL LipoQuality Satellite Symposium (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiro Suetsugu
2. 発表標題 The role of the lipid composition on the membrane deformation by the BAR domain proteins
3. 学会等名 EMBO Workshop of Caveolae and Nanodomains: Translating Structural Principles and Dynamics Into Function (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤本豊士
2. 発表標題 脂肪滴：多様な機能を持つオルガネラ
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toyoshi Fujimoto
2. 発表標題 Nuclear lipid droplets: how they form and what they do in hepatocytes.
3. 学会等名 59th International Conference on the Bioscience of Lipids（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toyoshi Fujimoto
2. 発表標題 Nuclear lipid droplets in hepatocytes: Implications for hepatic steatosis
3. 学会等名 FASEB Science Research Conference “Lipid Droplets on the Move from Health to Disease”（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toyoshi Fujimoto
2. 発表標題 A new look at subcellular distribution of phosphatidylserine
3. 学会等名 Membrane Lipid Transporter Symposium 2018 “Flippases, Floppases and Scramblases”（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 辻琢磨、藤本豊士
2. 発表標題 電子顕微鏡によるホスファチジルセリンの細胞内分布解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 辻琢磨、藤本豊士
2. 発表標題 スクランブラーゼによる細胞内ホスファチジルセリン分布の変化
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 末次志郎
2. 発表標題 F-BARタンパク質GAS7の細胞内高次構造形成
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 辻琢磨、藤本萌、立松律弥子、程晶磊、藤本豊士
2. 発表標題 膜ミクロドメインとリポファジー
3. 学会等名 第69回日本細胞生物学会大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤本豊土
2. 発表標題 膜脂質・膜ドメインの可視化解析
3. 学会等名 第7回名古屋大学医学系研究科・生理学研究所 合同シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toyoshi Fujimoto
2. 発表標題 Analysis of lipid domains and lipid droplets
3. 学会等名 Academia Sinica (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小笠原裕太、藤本豊土
2. 発表標題 オートファゴソームへの膜脂質供給機構の解析
3. 学会等名 ConBio2017 (2017年度生命科学系合同年次大会) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤本豊土
2. 発表標題 膜脂質・膜ドメインの可視化解析
3. 学会等名 京都大学学際融合教育推進センター 生理化学研究ユニット第6回シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 末次志郎
2. 発表標題 ドメインタンパク質の超解像解析
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 末次志郎
2. 発表標題 The spatial distribution of the BAR domain proteins on the membrane
3. 学会等名 第55回日本生物物理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 末次志郎
2. 発表標題 ドメインとリボクオリティによる細胞膜の形態制御
3. 学会等名 第69回日本細胞生物学会大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shiro Suetsugu
2. 発表標題 Measurement of caveolin-1 densities in the cell membrane for quantification of caveolar deformation after exposure to hypotonic membrane tension
3. 学会等名 EMBO Meeting Minisymposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toyoshi Fujimoto
2. 発表標題 Freeze-fracture Electron Microscopy to Define Distribution of Lipids and Lipid Domains at the Nanoscale
3. 学会等名 Keystone Symposium, Lipidomics and Bioactive Lipids in Metabolism and Disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toyoshi Fujimoto
2. 発表標題 Looking at the nano-level membrane lipid distribution by electron microscopy
3. 学会等名 The 12th Multinational Congress on Microscopy (MCM2015) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Toyoshi Fujimoto
2. 発表標題 Electron Microscopy to observe the nano-scale distribution of membrane lipids
3. 学会等名 The 7th Asia-Pacific Congress of Anatomy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>新学術領域LipoQualityホームページ https://sites.google.com/site/lipoqualityjpn/outline 奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 分子医学細胞生物学 (末次研究室) http://bsw3.naist.jp/suetsugu/</p>
--

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	末次 志郎 (Suetsugu Shiro) (70345031)	奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・教授 (14603)	
連携研究者	大崎 雄樹 (Ohsaki Yuki) (00378027)	名古屋大学・医学系研究科・准教授 (13901)	
連携研究者	辻 拓磨 (Tsuji Takuma) (40725628)	順天堂大学・医学研究科・特任助教 (32620)	
連携研究者	小笠原 裕太 (Ogasawara Yuta) (00773524)	順天堂大学・医学研究科・博士研究員 (32620)	