

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 8 月 30 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K07357

研究課題名(和文) CRISPRライブラリーを用いたグルコシルセラミドの脂質二重膜間輸送因子の探索

研究課題名(英文) Exploration of Glucosylceramide Transport Factors Using CRISPR Library

研究代表者

山地 俊之 (Yamaji, Toshiyuki)

国立感染症研究所・細胞化学部・室長

研究者番号：50332309

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、CRISPRノックアウトスクリーニングを用いて、スフィンゴ糖脂質輸送に影響を及ぼす新規因子の探索を行った。Vero細胞を用いたスクリーニングにおいて、ゴルジ体に局在する複数回膜貫通タンパクSYS1の同定に成功した。SYS1の遺伝子ノックアウトにより、志賀毒素受容体糖脂質Gb3の低下と、グルコシルセラミドの大幅な増加が見られた。またSYS1のノックアウト細胞においてゴルジ体の形態変化、及びトランスゴルジネットワークマーカーのTGN46の局在変化を示した。このことからSYS1はゴルジ体及びトランスゴルジネットワークの輸送に関与することで、糖鎖生合成を制御することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

スフィンゴ糖脂質は、高次機能や疾患に深く関与することが知られており、生体に欠かせない脂質である。スフィンゴ糖脂質の生合成酵素はほぼ同定されているものの、細胞内輸送因子に関しては未解明な点が残されており、代謝・輸送に関する因子の同定は重要な課題である。本研究により、ゴルジ体における糖鎖生合成の制御に関して重要な知見を得ており、糖鎖生物学及び細胞生物学的分野における学術的意義を示すものである。

研究成果の概要(英文)：In this study, we used CRISPR knockout library to search for novel factors affecting glycolipid transport. We succeeded in identifying genes involved in glycolipid metabolisms with high coverage. We succeeded in identifying SYS1, a multi-spanning transmembrane protein localized in the Golgi apparatus, in Vero cells. Knockout of SYS1 gene reduced Gb3 and instead remarkably increased GlcCer. The SYS1 knockout cells also showed a change in the morphology of the Golgi apparatus from an elongated lamina to an aggregated form, and dot-like structures of a trans-Golgi network marker TGN46 around the Golgi apparatus. This indicates that SYS1 regulates glycan biosynthesis through its involvement in the Golgi apparatus and trans-Golgi network trafficking.

研究分野：糖鎖生物学 脂質生物学 感染症学

キーワード：スフィンゴ糖脂質 ゲノム編集 スクリーニング ゴルジ体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

スフィンゴ糖脂質は、高次機能や疾患に深く関与することが知られている。スフィンゴ糖脂質の生合成酵素はほぼ同定されているものの、細胞内輸送因子に関しては未解明な点が残されている。糖脂質の大部分はセラミドにグルコースが付加したグルコシルセラミド (GlcCer) から始まる。この GlcCer は主にゴルジ体の細胞質側で生合成されるが、一方 GlcCer にガラクトースを付加して出来るラクトシルセラミド (LacCer) はゴルジ体内腔側で生合成される。そのため、GlcCer は細胞質側から内腔側へフロップする必要があるが、その分子機構 (フロッパーゼ) は不明である。

以前 CRISPR 遺伝子ノックアウトライブラリーを用いて、糖脂質 Gb3 を受容体とする志賀毒素が引き起こす細胞死に対して、ノックアウトで耐性を示す遺伝子のスクリーニングを行った。その結果糖脂質の生合成に関する遺伝子の網羅的な同定に成功している。ただしこの遺伝子群の中にフロッパーゼが存在しているかは不明である。

2. 研究の目的

本研究目的は、上記の以前行ったスクリーニング、及び新たに行う遺伝学的スクリーニングにより、糖脂質フロッパーゼを念頭に、糖脂質生合成に関与する新規因子の同定を目的とする。

3. 研究の方法

(1) CRISPR ノックアウトライブラリーを用いたスクリーニング

- Feng Zhang 研究室の CRISPR ノックアウトライブラリー-GeCKO v2 を用いた。プラスミドをパッケージング細胞である 293FT 細胞 にトランスフェクションし、レンチウイルス粒子を得た。
- レンチウイルスライブラリーを CAS9 発現 HeLa 細胞 (以前行った) 及び CAS9 発現 Vero C1008 細胞 (今回行った) に感染させ、遺伝子ノックアウト細胞群を作製した。
- 志賀毒素で処理し、ライブラリー導入により生存してきた細胞群のゲノム DNA を単離した。
- 染色体に組み込まれているガイド RNA 配列を PCR で増幅し、次世代シーケンサーを用いて、網羅的に解読した (感染研・病原体ゲノム解析センターとの共同研究)。

(2) 志賀毒素耐性候補遺伝子の解析

- 個々の遺伝子解析のため、プラスミドによるノックアウト細胞を作製した。
- 志賀毒素耐性の再現性を確認した。
- 受容体 Gb3 の発現を志賀毒素 B サブユニットによる FACS 解析及びガラクトースやセリンのパルスラベル実験による糖脂質解析を行った。

4. 研究成果

(1) HeLa 細胞を用いた CRISPR スクリーニングで単離された志賀毒素耐性因子の解析

以前スクリーニングにおいて、ノックアウトで志賀毒素に耐性を示す遺伝子群を同定している。その中の 2 つ TM9SF2 及び LAPTM4A に関しては、Gb3 生合成に影響する因子としてすでに解析を行っている。今回、他の因子群に関して、ノックアウトによる糖脂質生合成の変化について検討した。もし糖脂質のフロッパーゼとして機能している場合、GlcCer の蓄積と LacCer 以降の糖脂質の減少が見られると想定される。残念ながら GlcCer と LacCer の両者が蓄積するようなパターンはあるものの、GlcCer のみ蓄積するような細胞は見られなかった。このことから、これらのタンパクがフロッパーゼである可能性は低いと考えている。

(2) Reticulon の糖脂質生合成に対する影響

GlcCer 合成酵素との結合が知られている Reticulon ファミリーのうち HeLa 細胞に発現している Reticulon3 及び 4 の二重破壊株を作製し、糖脂質生合成に影響を及ぼすか検討したが、親株と比較し目立った変化は見られなかった。

(3) Vero 細胞を用いた CRISPR スクリーニングで単離された志賀毒素耐性因子の解析

Vero 細胞亜株の Vero C1008 細胞を用いて、HeLa 細胞と同様の志賀毒素耐性 CRISPR 遺伝子ノックアウトスクリーニングを行った。その結果 HeLa 細胞ほどでないものの、糖脂質生合成に関与する遺伝子が網羅的に単離された。その中に HeLa 細胞を用いたスクリーニングで単離されなかった遺伝子が存在しており、それらの遺伝子に関してさらに解析を行った。

- 4 つの遺伝子 SYS1, ARNT, MED12, DPY30 において、ガイド RNA 発現レンチウイルスを VeroC1008 細胞に発現させた。程度の差はあれ、これらの細胞は志賀毒素に耐性を示した。一方 HeLa 細胞に発現させたところ、顕著な耐性は見られなかった。

(b) SYS1 の糖脂質解析

複数回膜タンパクの SYS1 に関して、VeroC1008 においてノックアウト細胞を作製したところ、志賀毒素に対して非常に強い耐性を示した。糖脂質解析を行ったところ、受容体 Gb3 の低下と共に、GlcCer の大幅な蓄積が見られた (図 1)。またレクチン染色と β インテグリンのウエスタンブロットにより、糖タンパク糖鎖に関しても糖鎖不全を起こしていた。

(c) ゴルジ体の形態変化

SYS1 のノックアウト細胞においてゴルジ体が細長い層状から凝集したような形態に変化した (図 2)。またトランスゴルジネットワークマーカーの TGN46 が、ゴルジ層のマーカー GM130 の近傍だけでなく、そこから離れたドット上の局在を示した。このことから SYS1 はゴルジ体及びトランスゴルジネットワークの輸送に関与することで、糖鎖生合成を制御することを明らかにした。

(4) 糖脂質挙動を見るための遺伝子改変細胞の作製

スフィンゴ糖脂質の挙動を見やすくするために、スフィンゴ脂質の多くを占めるスフィンゴミエリンの合成酵素 1 及び 2 の二重破壊株を作成した (図 3)。この細胞を用いることで、蛍光セラミドのパルスラベルによる糖脂質の動態の追跡が容易になった。

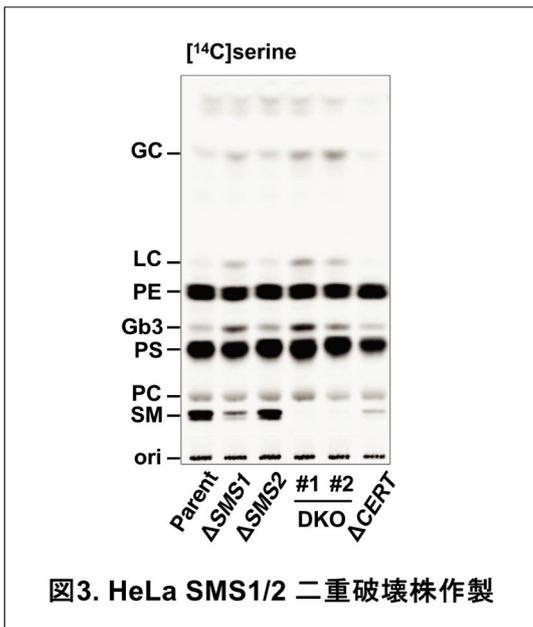


図3. HeLa SMS1/2 二重破壊株作製

(5) 糖脂質改変細胞のトランスクリプトーム

GlcCer の発現量 (過剰発現及び KO) により、スフィンゴ脂質関連遺伝子の変動することを想定して、GlcCer の発現を変化させた複数の細胞群のトランスクリプトーム解析を行った。

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 11 件)

Tóth EA, Oszvald Á, Péter M, Balogh G, Osteikoetxea-Molnár A, Bozó T, Szabó-Meleg E, Nyitrai M, Derényi I, Yamaji T, Hanada K, Vigh L, Matko J. Nanotubes connecting B lymphocytes: High

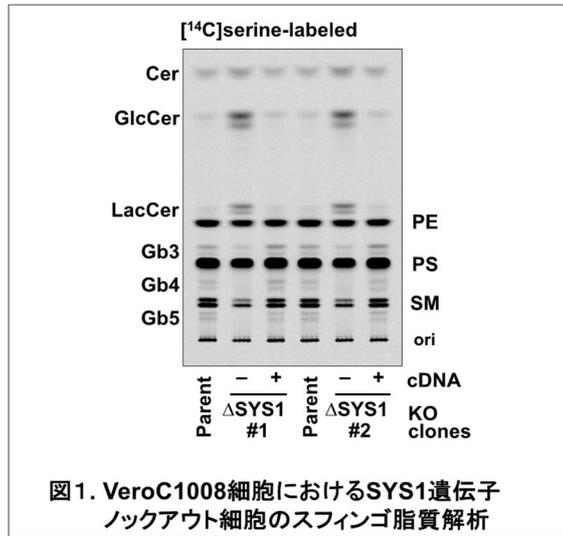


図1. VeroC1008細胞におけるSYS1遺伝子ノックアウト細胞のスフィンゴ脂質解析

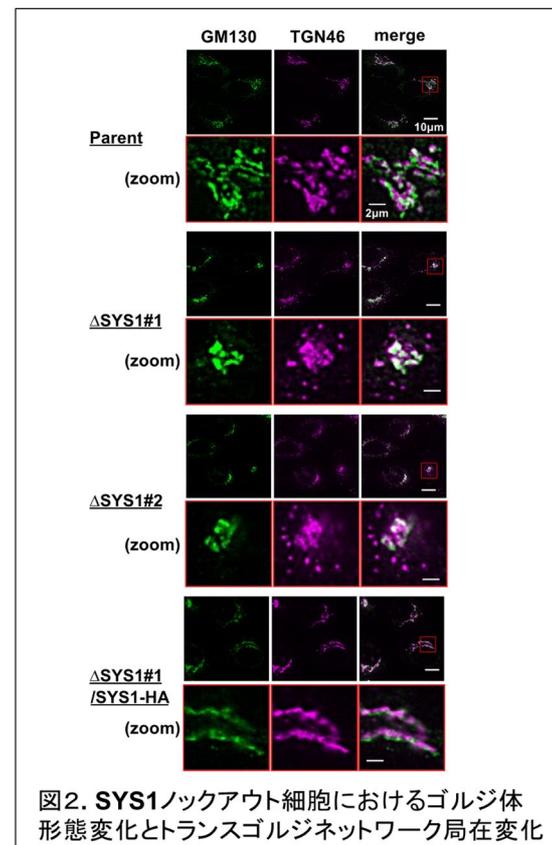


図2. SYS1ノックアウト細胞におけるゴルジ体形態変化とトランスゴルジネットワーク局在変化

impact of differentiation-dependent lipid composition on their growth and mechanics. *Biochim Biophys Acta*, 1862: 991-1000 (2017) 査読有

Yamaji T, Sekizuka T, Tachida Y, Sakuma C, Morimoto K, Kuroda M, Hanada K. A CRISPR Screen Identifies LAPT4A and TM9SF Proteins as Glycolipid-Regulating Factors. *iScience*, 11: 409-424 (2019) 査読有

Yamaji T, Hanamatsu H, Sekizuka T, Kuroda M, Iwasaki N, Ohnishi M, Furukawa J-i, Yahiro K, Hanada K. A CRISPR screen Using Subtilase Cytotoxin Identifies SLC39A9 as a Glycan-Regulating Factor. *iScience*, 15, 407-420 (2019) 査読有

Tachida Y, Kumagai K, Sakai S, Ando S, Yamaji T, Hanada K. Chlamydia trachomatis-infected human cells convert ceramide to sphingomyelin without sphingomyelin synthases 1 and 2. *FEBS Lett*, 594: 519-529 (2020) 査読有

Yamaji T. Preparation of Fluorescent Recombinant Shiga Toxin B-Subunit and its Application to Flow Cytometry. *Methods Mol Biol*, 2132: 463-474 (2020) 査読有

Morimoto K, Suzuki N, Tanida I, Kakuta S, Furuta Y, Uchiyama Y, Hanada K, Suzuki Y, Yamaji T. Blood group P1 antigen-bearing glycoproteins are functional but less efficient receptors of Shiga toxin than conventional glycolipid-based receptors. *J Biol Chem*, 295: 9490-9501 (2020) 査読有

山地 俊之, 哺乳動物細胞のセラミド関連脂質合成. セラミド研究の新展開～基礎から応用へ～, 22-31 (2020) 査読無

Farabi K, Manabe Y, Ichikawa H, Miyake S, Tsutsui M, Kabayama K, Yamaji T, Tanaka K, Hung S-C, Fukase K. Concise and reliable syntheses of glycodendrimers via self-activating click chemistry: robust strategy for mimicking multivalent glycan-pathogen interactions. *J Org Chem*, 85: 16014-16023 (2020) 査読有

Akiyama H, Ide M, Yamaji T, Mizutani Y, Niimi Y, Mutoh T, Kamiguchi H, Hirabayashi Y. Galabiosylceramide is present in human cerebrospinal fluid. *Biochem Biophys Res Commun*, 536, 73-79 (2021) 査読有

Rizzo R, Russo D, Kurokawa K, Sahu P, Lombardi B, Supino D, Zhukovsky MA, Vocat A, Pothukuchi P, Kunnathully V, Capolupo L, Boncompain G, Vitagliano C, Zito Marino F, Aquino G, Montariello D, Henklein P, Mandrich L, Botti G, Clausen H, Mandel U, Yamaji T, Hanada K, Budillon A, Perez F, Parashuraman S, Hannun YA, Nakano A, Corda D, D'Angelo G, Luini A. Golgi maturation-dependent glycoenzyme recycling controls glycosphingolipid biosynthesis and cell growth via GOLPH3. *EMBO J*, 40: e107238 (2021) 査読有

Sakuma C, Sekizuka T, Kuroda M, Hanada K, Yamaji T. Identification of SYS1 as a host factor required for Shiga toxin-mediated cytotoxicity in Vero cells. *Int J Mol Sci*, 22: 4936 (2021) 査読有

[学会発表](計 16 件)

山地俊之、立田由里子、佐久間智理、関塚剛史、黒田誠、花田賢太郎：CRISPR ライブラリーを用いた志賀毒素の細胞障害作用に対するゲノムワイドスクリーニング、第 59 回日本脂質生化学会、2017.6.15-16、京都

山地俊之、関塚剛史、佐久間智理、立田由里子、黒田誠、花田賢太郎：CRISPR ライブラリーを用いた糖脂質合成に影響を及ぼす因子の探索、2017 年度生命科学系学会合同年次大会 第 40 回日本分子生物学会年会・第 90 回日本生化学会大会、2017.12.6-9、神戸

Yamaji T：Genome-wide CRISPR screening for identifying genes involved in glycolipid metabolism, The 15th Gordon Research Conference on Glycolipid and Sphingolipid Biology, 2018.2.11-16, Galveston, USA

立田由里子、熊谷圭悟、酒井祥太、山地俊之、花田賢太郎：Chlamydia trachomatis は細胞内寄生に宿主のスフィンゴミエリン合成を必要としない、第 60 回日本脂質生化学会、2018.5.31-6.1、八王子

立田由里子、熊谷圭悟、酒井祥太、山地俊之、花田賢太郎：Chlamydia trachomatis は細胞内寄生に宿主のスフィンゴミエリン合成を必要としない、第 11 回セラミド研究会、2018.10.26-27、東京

山地俊之：遺伝子編集法を用いた宿主細胞因子の探索及び糖鎖合成研究への応用、第 16 回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム、2018.11.26、東京

山地俊之：ゲノム編集法を用いた糖鎖・脂質代謝関連因子の探索、第 2 回オルガネラゾーン研究会、2018.12.18、東京

山地俊之、関塚剛史、花松久寿、黒田誠、古川潤一、八尋錦之助、花田賢太郎：ゲノムワイドスクリーニングによって同定された糖鎖発現制御因子の解析、第 38 回日本糖質学会年会、2019.8.19-21、名古屋

Yamaji T, Sekizuka T, Hanamatsu H, Kuroda M, Furukawa J-i, Yahiro K, Hanada K. Genome-wide CRISPR screens identify novel glycan regulators. 25th International Symposium on Glycoconjugates, 2020.8.25-31, Milan, Italy

Yamaji T, Application of genome editing technologies to studies on sphingolipid and glycan

metabolisms, 1st Japan-Europe Workshop on Glycosphingolipids and Membrane homeostasis, 2019.9.2-4, Strasbourg, France

森本貫太、鈴木詔子、花田賢太郎、鈴木佑典、山地俊之：P1 糖鎖エピトープを有した糖タンパク質の志賀毒素受容体としての機能解析、第 92 回日本生化学会大会、2019.9.18-20、横浜

山地俊之：糖鎖結合性細菌毒素を用いたゲノムワイド CRISPR スクリーニング、第 93 回日本細菌学会総会、2020.2.19-21、名古屋

森本貫太、鈴木詔子、谷田以誠、角田宗一郎、古田陽子、内山安男、花田賢太郎、鈴木佑典、山地俊之：P1 糖鎖エピトープを有する糖タンパク質の志賀毒素受容体としての機能解析、第 39 回日本糖質学会年会、2020.11.21-23、誌上開催

山地俊之：志賀毒素の効率的な輸送に受容体糖脂質の脂質部位は重要である、AMED-CREST、PRIME 研究開発領域 令和 2 年度 PRIME 会議、2020.11.18-19 大阪 (On line)

山地俊之：ゲノム編集法を用いた生体膜脂質や糖鎖の代謝及び感染症研究、東京医科歯科大学大学院特別セミナー、2021.1.18 On line

山地俊之：Application of genome editing technologies to studies on sphingolipid biology、第 141 回日本薬学会、2021.3.26-29、広島 (On line)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

山地 俊之 (TOSHIYUKI YAMAJI)

国立感染症研究所細胞化学部・室長

研究者番号：5 0 3 3 2 3 0 9

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 10件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Rizzo R et al., (Yamaji T 22番目/31人)	4. 巻 40
2. 論文標題 Golgi maturation dependent glycoenzyme recycling controls glycosphingolipid biosynthesis and cell growth via GOLPH3	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EMBO J	6. 最初と最後の頁 e107238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2020107238	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 Okemoto-Nakamura Y, Someya K, Yamaji T, Saito K, Takeda M, Hanada K	4. 巻 11
2. 論文標題 Poliovirus-nonsusceptible Vero cell line for the World Health Organization global action plan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 6746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86050-3	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 Akiyama H, Ide M, Yamaji T, Mizutani Y, Niimi Y, Mutoh T, Kamiguchi H, Hirabayashi Y.	4. 巻 536
2. 論文標題 Galabiosylceramide is present in human cerebrospinal fluid	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 73-79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.12.051	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 Farabi K, Manabe Y, Ichikawa H, Miyake S, Tsutsui M, Kabayama K, Yamaji T, Tanaka K, Hung S-C, Fukase K.	4. 巻 85
2. 論文標題 Concise and Reliable Syntheses of Glycodendrimers via Self-Activating Click Chemistry: A Robust Strategy for Mimicking Multivalent Glycan?Pathogen Interactions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Org Chem	6. 最初と最後の頁 16014-16023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c01547	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 Kawamoto M#, Yamaji T#, Saito K, Shirasago Y, Satomura K, Endo T, Fukasawa M, Hanada K, Osada N.	4. 巻 11
2. 論文標題 Identification of Characteristic Genomic Markers in Human Hepatoma HuH-7 and Huh7.5.1-8 Cell Lines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Genet	6. 最初と最後の頁 546106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fgene.2020.546106	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 Gewaid H, Aoyagi H, Arita M, Watashi K, Suzuki R, Sakai S, Kumagai K, Yamaji T, Fukasawa M, Kato F, Hishiki T, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Hanada K, Muramatsu M, Wakita T, Aizaki H.	4. 巻 94
2. 論文標題 Sphingomyelin Is Essential for the Structure and Function of the Double-Membrane Vesicles in Hepatitis C Virus RNA Replication Factories	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Virol	6. 最初と最後の頁 e01080-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01080-20	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 Morimoto K, Suzuki N, Tanida I, Kakuta S, Furuta Y, Uchiyama Y, Hanada K, Suzuki Y, Yamaji T.	4. 巻 295
2. 論文標題 Blood group P1 antigen-bearing glycoproteins are functional but less efficient receptors of Shiga toxin than conventional glycolipid-based receptors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 9490-9501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.013926	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 Saito K, Fukasawa M, Shirasago Y, Suzuki R, Osada N, Yamaji T, Wakita T, Konishi E, Hanada K.	4. 巻 15
2. 論文標題 Comparative characterization of flavivirus production in two cell lines: Human hepatoma-derived Huh7.5.1-8 and African green monkey kidney-derived Vero	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0232274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0232274	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 Yamaji T	4. 巻 2132
2. 論文標題 Preparation of Fluorescent Recombinant Shiga Toxin B Subunit and Its Application to Flow Cytometry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol,	6. 最初と最後の頁 463-474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-0430-4_45	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 Yamaji Toshiyuki, Hanamatsu Hisatoshi, Sekizuka Tsuyoshi, Kuroda Makoto, Iwasaki Norimasa, Ohnishi Makoto, Furukawa Jun-ichi, Yahiro Kinnosuke, Hanada Kentaro	4. 巻 15
2. 論文標題 A CRISPR Screen Using Subtilase Cytotoxin Identifies SLC39A9 as a Glycan-Regulating Factor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 407 ~ 420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2019.05.005	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 Tachida Yuriko, Kumagai Keigo, Sakai Shota, Ando Shuji, Yamaji Toshiyuki, Hanada Kentaro	4. 巻 594
2. 論文標題 Chlamydia trachomatis infected human cells convert ceramide to sphingomyelin without sphingomyelin synthases 1 and 2	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 519 ~ 529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13632	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 山地俊之	4. 巻 0
2. 論文標題 哺乳動物のセラミド関連脂質生成	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 セラミド研究の新展開 ~ 基礎から応用へ ~	6. 最初と最後の頁 22-31
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 Yamaji T, Sekizuka T, Tachida Y, Sakuma C, Morimoto K, Kuroda M, Hanada K	4. 巻 11
2. 論文標題 A CRISPR screen identifies LAPT4A and TM9SF proteins as glycolipid-regulating factors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 409-424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2018.12.039	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 Toth EA, Oszvald A, Peter M, Balogh G, Osteikoetxea- Molnar A, Bozo T, Szabo-Meleg E, Nyitrai M, Derenyi I, Yamaji T, Hanada K, Vigh L, Matko J	4. 巻 1862
2. 論文標題 Nanotubes connecting B lymphocytes: High impact of differentiation-dependent lipid composition on their growth and mechanics	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta	6. 最初と最後の頁 991-1000
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbailip.2017.06.011	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

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 水池彩、酒井祥太、山地俊之、花田賢太郎
2. 発表標題 小胞体-ゴルジ体連携ゾーンにおけるCERTの機能制御に関する因子の探索
3. 学会等名 第62回脂質生化学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋山央子、井出三津子、山地俊之、植田晃広、新美芳樹、武藤多津郎、上口裕之、平林義雄
2. 発表標題 ヒト脳脊髄液にはガラビオシルセラミド (Gb2) が存在する
3. 学会等名 第62回脂質生化学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 相崎英樹、青柳東代、若江亨祥、有田峰太郎、渡士幸一、鈴木亮介、熊谷圭悟、山地俊之、深澤征義、村松正道、脇田隆字、花田賢太郎
2. 発表標題 スフィンゴ脂質のC型肝炎ウイルス複製における役割の解析
3. 学会等名 第62回脂質生化学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森本貴太、鈴木詔子、谷田以誠、角田宗一郎、古田陽子、内山安男、花田賢太郎、鈴木佑典、山地俊之
2. 発表標題 P1糖鎖エピトープを有する糖タンパク質の志賀毒素受容体としての機能解析
3. 学会等名 第39回日本糖質学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 花房慶、中山仁志、山地俊之、岩淵和久
2. 発表標題 ヒトマクロファージの免疫応答における極長鎖脂肪酸鎖を含むスフィンゴ脂質の役割
3. 学会等名 第39回日本糖質学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山地俊之
2. 発表標題 ゲノム編集法を用いた生体膜脂質や糖鎖の代謝及び感染症研究
3. 学会等名 東京医科歯科大学大学院特別セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Brown M, Cerone J, Ogbamikael S, Yager E, Yamaji T, Barroso M, Hanada K, Konan K
2. 発表標題 8.Modulation of Zika virus replication via glucosylceramide 1 synthase and glycosphingolipids
3. 学会等名 Eastern Society for Pediatric Research Annual Meeting ESPR2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山地俊之
2. 発表標題 Application of genome editing technologies to studies on sphingolipid biology
3. 学会等名 第141回日本薬学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山地俊之、関塚剛史、花松久寿、黒田誠、古川潤一、八尋錦之助、花田賢太郎
2. 発表標題 ゲノムワイドスクリーニングによって同定された糖鎖発現制御因子の解析
3. 学会等名 第38回日本糖質学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshiyuki Yamaji, Tsuyoshi Sekizuka, Hisatoshi Hanamatsu, Makoto Kuroda, Jun-ichi Furukawa, Kinnosuke Yahiro, Kentaro Hanada
2. 発表標題 Genome-wide CRISPR screens identify novel glycan regulators
3. 学会等名 25th International Symposium on Glycoconjugates (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshiyuki Yamaji
2. 発表標題 Application of genome editing technologies to studies on sphingolipid and glycan metabolisms
3. 学会等名 1st Japan-Europe Workshop on Glycosphingolipids and Membrane homeostasis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森本貴太、鈴木詔子、花田賢太郎、鈴木佑典、山地俊之
2. 発表標題 P1糖鎖エピトープを有した糖タンパク質の志賀毒素受容体としての機能解析
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 八尋錦之助、大西真、花田賢太郎、山地俊之
2. 発表標題 CRISPRライブラリーを用いたSubtilase cytotoxinによる致死に耐性を示す細胞の樹立と受容体認識機構の解明
3. 学会等名 第23回腸管出血性大腸菌研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 関塚剛史、佐久間智理、糸川健太郎、花田賢太郎、黒田誠、山地俊之
2. 発表標題 ゲノムワイドCRISPR/Cas9スクリーニングシステムのin silico解析webアプリケーション
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山地俊之
2. 発表標題 糖鎖結合性細菌毒素を用いたゲノムワイドCRISPRスクリーニング
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立田由里子, 熊谷圭悟, 酒井祥太, 山地俊之, 花田賢太郎
2. 発表標題 Chlamydia trachomatisは細胞内寄生に宿主のスフィンゴミエリン生合成を必要としない
3. 学会等名 第60回日本脂質生化学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 立田由里子, 熊谷圭悟, 酒井祥太, 山地俊之, 花田賢太郎
2. 発表標題 Chlamydia trachomatisは細胞内寄生に宿主のスフィンゴミエリン生合成を必要としない
3. 学会等名 第11回セラミド研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山地俊之
2. 発表標題 遺伝子編集法を用いた宿主細胞因子の探索及び糖鎖生合成研究への応用
3. 学会等名 第16回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山地俊之
2. 発表標題 ゲノム編集法を用いた糖鎖・脂質代謝関連因子の探索
3. 学会等名 第2回オルガネラゾーン研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山地俊之、立田由里子、佐久間智理、関塚剛史、黒田誠、花田賢太郎
2. 発表標題 CRISPRライブラリーを用いた志賀毒素の細胞障害作用に対するゲノムワイドスクリーニング
3. 学会等名 第59回日本脂質生化学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山地俊之、関塚剛史、佐久間智理、立田由里子、黒田誠、花田賢太郎
2. 発表標題 CRISPRライブラリーを用いた糖脂質生合成に影響を及ぼす因子の探索
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 第40回日本分子生物学会年会・第90回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamaji T, Hanada K
2. 発表標題 Genome-Wide CRISPR Screening for Identifying Genes Involved in Glycolipid Metabolism
3. 学会等名 Gordon Research Conference on Glycolipid and Sphingolipid Biology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018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
---------	---------