

令和 2 年 4 月 13 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08303

研究課題名(和文) 脂質代謝異常症の病態制御におけるセラミドキナーゼの役割解析と創薬への応用

研究課題名(英文) Analysis of the role of ceramide kinase in dyslipidemia and its application to drug discovery

研究代表者

中村 浩之 (Nakamura, Hiroyuki)

千葉大学・大学院薬学研究院・准教授

研究者番号：20447311

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究で着目している脂質代謝異常症は細胞内にコレステロールやスフィンゴ脂質が蓄積し、中枢神経系障害(特にプルキンエ細胞の脱落)を呈する難病である。本研究では脂質代謝異常症の病態制御におけるセラミドキナーゼの役割を細胞・マウス・疾患特異的iPS細胞を用いて解析した。その結果、セラミドキナーゼの阻害は脂質代謝異常症の発症を抑制する事が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で着目している脂質代謝異常症は遺伝病であるため、根本的な治療には遺伝子治療が必要である。しかしながら、遺伝子治療の実用化は容易ではない。本研究により脂質蓄積症の病態発症機構の一端が明らかになり、さらに、セラミドキナーゼが創薬標的となることが明らかになった。今後、新規セラミドキナーゼ阻害剤を開発することで、本病態の革新的治療薬を創出できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The dyslipidemia focused in this study is an intractable disease in which cholesterol and sphingolipids accumulate in cells and cause central nervous system disorders (particularly, Purkinje cell loss). In this study, we analyzed the role of ceramide kinase in dyslipidemia using cell, mouse, disease-specific iPS cells. The results showed that inhibition of ceramide kinase suppressed the onset of dyslipidemia.

研究分野：薬理学、脂質生化学

キーワード：セラミドキナーゼ セラミド-1-リン酸 脂質代謝異常症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究で着目している脂質代謝異常症は細胞内にコレステロールやスフィンゴ脂質が蓄積し、中枢神経系障害 (特にプルキンエ細胞の脱落) を呈する難病である。研究代表者のこれまでの研究により、スフィンゴ脂質のセラミドをリン酸化するセラミドキナーゼが脂質蓄積症の治療標的となる可能性を見出していた。具体的には、病態モデル細胞のセラミドキナーゼを阻害すると、脂質の蓄積が軽減することを見出していた。

2. 研究の目的

脂質代謝異常症におけるセラミドキナーゼの役割を細胞・動物レベルで詳細に解析し、脂質代謝異常症の病態メカニズムを解明する。さらに、新規セラミドキナーゼ阻害薬の開発を試み、脂質代謝異常症の革新的治療薬を創出する。

3. 研究の方法

(1) セラミド-1-リン酸産生の測定

蛍光標識セラミド (NBD-セラミドまたは BODIPY-セラミド) を細胞に取り込ませてインキュベートし、脂質抽出後、薄層クロマトグラフィーで分離し、NBD または BODIPY の蛍光をイメージアナライザーにて検出した。内在性セラミド-1-リン酸の定量は高速液体クロマトグラフ質量分析装置 (LC/MS/MS) にて測定した。

(2) セラミドキナーゼ及びセラミドの細胞内局在の観察

HA を付加したセラミドキナーゼを細胞に一過性発現させ、抗 HA 抗体を用いた免疫染色法によりセラミドキナーゼの細胞内局在を観察した。また、NBD-セラミドあるいは BODIPY-セラミドを細胞に取り込ませ、その細胞内局在を観察した。内在性セラミドの細胞内局在は抗セラミド抗体を用いた免疫染色法により観察した。細胞内局在の観察は共焦点レーザー顕微鏡 (Zeiss, LSM780) にて行った。

(3) 2重欠損マウス (DKO マウス) の作製

脂質代謝異常症の原因遺伝子を欠損したマウスとセラミドキナーゼを欠損したマウスを交配し、DKO マウスを作製した。

4. 研究成果

(1) 病態細胞におけるセラミド-1-リン酸産生機構の解析

脂質代謝異常症の原因遺伝子を欠損した病態モデル細胞および正常細胞に蛍光セラミドを取り込ませ、セラミド代謝を比較解析した。その結果、正常細胞に比べて病態細胞においてセラミド-1-リン酸の産生が上昇していることが判明した。その他のセラミド代謝物の産生に大きな違いは観察されなかった。セラミド-1-リン酸はセラミドキナーゼがセラミドをリン酸化することで産生される。病態細胞において観察されるセラミド-1-リン酸の産生上昇がセラミドキナーゼに依存するかどうか検証するために、セラミドキナーゼ阻害剤 (NVP-231) を用いて解析を行った。その結果、NVP-231 の処理によりセラミド-1-リン酸の産生上昇が抑制された。従って、病態細胞ではセラミドキナーゼに依存するセラミド-1-リン酸の産生が上昇していることが明らかになった。また、内在性セラミド-1-リン酸を LC/MS/MS にて定量したところ、正常細胞に比べて病態細胞においてセラミド-1-リン酸の量が上昇していることが明らかになった。

次に、病態細胞においてセラミド-1-リン酸の産生が上昇するメカニズムの解析を行った。セラミドキナーゼの mRNA 量を定量的 PCR 法により測定したところ、正常細胞と病態細胞との間には違いは見られなかった。また、両細胞のホモジネートを NBD-セラミドとインキュベートすることで、セラミドキナーゼの活性を測定した。その結果、セラミドキナーゼ活性は両細胞間で同程度であった。そこで、セラミドキナーゼ及びセラミドの細胞内局在を観察した。それぞれの細胞内局在を各種オルガネラマーカー (初期エンドソーム: EEA1、後期エンドソーム: LBPA または Rab9、リソソーム: LysoTracker、ゴルジ体: RFP-Golgi) との 2重染色により観察した。その結果、セラミドキナーゼの細胞内局在は両細胞において主に初期エンドソーム及び後期エンドソームに観察された。BODIPY-セラミドの細胞内局在を観察したところ、正常細胞においては主にゴルジ体に観察され、病態細胞においては主に初期エンドソーム及び後期エンドソームに観察された。そこで、セラミドキナーゼと BODIPY-セラミドの 2重染色を行った。その結果、セラミドキナーゼと BODIPY-セラミドが正常細胞においては異なる局在を示し、病態細胞においては初期エンドソーム及び後期エンドソームで共局在する様子が観察された。また、内在性セラミドの細胞内局在を観察したところ、正常細胞においては細胞質全体に分布していたが、病態細胞においてはドット状の局在が観察された。さらに、病態細胞においてセラミドキナーゼとセラミドが共局在する様子が観察された。これらの結果から、病態細胞においてセラミドキナーゼとセラミドが共局在することでセラミド-1-リン酸の産生が上昇していることが明らかになった。

(2) 疾患特異的 iPS 細胞を用いた解析

脂質蓄積症の患者に由来する皮膚線維芽細胞および健常人由来皮膚線維芽細胞に Oct3/4、Sox2、Klf4、c-Myc を遺伝子導入し、iPS 細胞を樹立した。これら iPS 細胞を神経幹細胞に分化しやすくするために、TGFβ 阻害剤 (SB431542)、GSK3β 阻害剤 (CHIR99021)、AMPK 阻害剤 (Dorsomorphin) を含む iPS 維持培地において 5 日間培養した。その後 FGF を含む培地で 1 週間以上培養することで神経幹細胞に分化させた。神経幹細胞が凝集して形成されたニューロスフェアを分散し、ニューロン分化培地にて脳内環境に近い低酸素条件 (4% O₂、5% CO₂) で 2 週間以上培養することでニューロンに分化させた。これらニューロンにおける脂質蓄積を観察したところ、患者由来ニューロンでは健常人由来ニューロンに比べて脂質が蓄積していた。さらに、セラミドキナーゼ阻害剤の NVP-231 を処理したところ、脂質の蓄積が軽減した。

(3) 病態モデル動物の発症におけるセラミドキナーゼの役割

脂質代謝異常症の原因遺伝子を欠損した病態モデルマウスの脳におけるセラミド-1-リン酸量を LC/MS/MS にて定量したところ、野生型マウスに比べて病態モデルマウスではセラミド-1-リン酸量が上昇していることが明らかになった。また、病態モデルマウスのセラミドキナーゼを欠損させた DKO マウスを作製し、病態発症におけるセラミドキナーゼの関与を検証した。病態モデルマウスは生後、中枢神経系障害を伴い振戦を発症し、その後、体重が減少し、死亡する。本研究では病態モデルマウスと DKO マウスにおけるこれら表現型を比較した。マウスの小脳組織切片を作製し、脂質蓄積の程度を観察したところ、病態モデルマウスに比べて DKO マウスでは脂質蓄積が軽減されていた。また、小脳組織切片のプルキンエ細胞をニッスル染色および抗 Calbindin 抗体を用いた免疫染色法により観察した。その結果、病態モデルマウスでは顕著にプルキンエ細胞の脱落が観察されたが、DKO マウスではプルキンエ細胞の脱落が抑制されていた。これに伴い、DKO マウスでは病態モデルマウスに比べて振戦の発症が遅延した。体重を比較したところ、DKO マウスでは病態モデルマウスに比べて最大体重が高かった。また、DKO マウスでは病態モデルマウスに比べて体重が減少するタイミングが遅延した。体重の減少が観察された後の体重減少ペースは病態モデルマウスと DKO マウスの間で顕著な差は見られなかった。興味深い事に、DKO マウスは病態モデルマウスに比べて生存期間が延長した。

病態モデルマウスの脳において神経脱落が生じる要因として、アストロサイトやミクログリアなどグリア細胞の活性化、ミエリン鞘の脱髄、オートファジー異常などが知られている。これらの現象を病態モデルマウスと DKO マウスで比較した。小脳組織切片を作製し、アストロサイト及びミクログリアを免疫染色法により観察したところ、病態モデルマウスで観察されたグリア細胞の活性化が DKO マウスで抑制されていることが明らかになった。グリア細胞を活性化するサイトカインであるインターロイキン (IL)-6 及び IL-1β の mRNA 量を定量的 PCR 法により定量したところ、何れのサイトカイン量も DKO マウスで減少していた。また、ミエリン鞘マーカーの抗 MBP 抗体を用いたウェスタンブロット法により、小脳における脱髄を比較したところ、病態モデルマウスで観察される脱髄が DKO マウスでは抑制されていた。また、オートファジーマーカーである抗 LC3 抗体を用いたウェスタンブロット法により小脳におけるオートファジーを比較したところ、病態モデルマウスで観察されるオートファジーの異常が DKO マウスでは抑制されていた。これらの結果から、脂質代謝異常症の発症にセラミドキナーゼが関与することが明らかになった。

(4) 病態モデル動物におけるセラミドキナーゼ阻害剤の効果検証

セラミドキナーゼ阻害剤 (NVP-231) を病態モデルマウスに経鼻投与し、阻害剤の効果を検証した。経鼻投与は血液脳関門を介さずに脳まで薬剤を届けことが知られている。31 日齢の病態モデルマウスに NVP-231 を 1 日 1 回、14 日間投与し、45 日齢の小脳において解析した。その結果、NVP-231 の投与により、プルキンエ細胞の脱落、グリア細胞の活性化、脱髄、及びオートファジーの異常が抑制された。さらに、NVP-231 の投与により振戦の発現が遅延し、生存期間が延長した。これらの結果から、セラミドキナーゼの阻害は脂質代謝異常症の発症を抑制する事が明らかになった。

(5) 新規セラミドキナーゼ阻害薬の探索

化合物ライブラリーからセラミドキナーゼ阻害作用を有する化合物を探索するためのハイスループットスクリーニング (HTS) 系の構築を試みた。HTS 系はなるべく低コストで単純な実験系が望まれる。そこで、ADP を直接定量する実験系の構築を試みた。具体的には、セラミドキナーゼ、セラミド、ATP をインキュベートし、産生された ADP を酵素カップリング反応により蛍光物質レゾルフィンへと変換した。レゾルフィンの蛍光強度を指標として ADP を定量することで、キナーゼ活性を測定することができた。また、HTS でヒットした化合物のセラミドキナーゼ阻害作用の特異性を評価するためのカウンターアッセイ系を構築した。具体的には、セラミド、蛍光

標識セラミド（NBD-セラミド）をインキュベートし、産生された NBD-セラミド-1-リン酸の産生量を指標にして評価する系を構築した。今後、病態モデル細胞や本研究で樹立した疾患特異的 iPS 細胞を用いたスクリーニング系も構築する。これらスクリーニング系を用いてセラミドキナーゼ阻害作用を有する化合物を探索したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Wang Y, Kasahara J, Yamagata K, Nakamura H, Murayama T, Suzuki N, Nishida A	4. 巻 28
2. 論文標題 Development of a new doubly-labeled fluorescent ceramide probe for monitoring the metabolism of sphingolipids in living cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioorg Med Chem Lett	6. 最初と最後の頁 3222-3226
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bmcl.2018.08.013	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 Seira N, Yamagata K, Fukushima K, Araki Y, Kurata N, Yanagisawa N, Mashimo M, Nakamura H, Regan JW, Murayama T, Fujino H	4. 巻 6
2. 論文標題 Cellular density-dependent increases in HIF-1 compete with c-Myc to down-regulate human EP4 receptor promoter activity through Sp-1-binding region	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pharmacol Res Perspect	6. 最初と最後の頁 e00441-e00441
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/prp2.441	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 Takahashi H, Ashikawa H, Nakamura H, Murayama T	4. 巻 54
2. 論文標題 Phosphorylation and inhibition of ceramide kinase by protein kinase C- δ : Their changes by serine residue mutations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Signal	6. 最初と最後の頁 59-68
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cellsig.2018.11.008	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 Nishino S, Yamashita H, Tamori M, Mashimo M, Yamagata K, Nakamura H, Murayama T	4. 巻 120
2. 論文標題 Translocation and activation of sphingosine kinase 1 by ceramide-1-phosphate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cell Biochem	6. 最初と最後の頁 5396-5408
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jcb.27818	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 Suzuki S, Tanaka A, Nakamura H, Murayama T	4. 巻 41
2. 論文標題 Knockout of ceramide kinase aggravates pathological and lethal responses in mice with experimental colitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biol. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 797-805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00051	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 Yamazaki R, Kasuya Y, Fujita T, Umezawa H, Yanagihara M, Nakamura H, Yoshino I, Tatsumi K, Murayama T	4. 巻 31
2. 論文標題 Antifibrotic effects of cyclosporine A on TGF- 1-treated lung fibroblasts and lungs from bleomycin-treated mice: role of hypoxia-inducible factor-1	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 FASEB J.	6. 最初と最後の頁 3359-3371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201601357R	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 Nakamura H, Moriyama Y, Watanabe K, Tomizawa S, Yamazaki R, Takahashi H, Murayama T	4. 巻 118
2. 論文標題 Lactosylceramide-Induced Phosphorylation Signaling to Group IVA Phospholipase A2 via Reactive Oxygen Species in Tumor Necrosis Factor- -Treated Cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Cell. Biochem.	6. 最初と最後の頁 4370-4382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcb.26091	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29件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 橋本真美, 中村浩之, 村山俊彦
2. 発表標題 ニーマン・ピック病C型におけるセラミド-1-リン酸産生機構の解明
3. 学会等名 第2回下総薬理学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内海直也, 中村浩之, 村山俊彦
2. 発表標題 ニーマン・ピック病C型におけるセラミドキナーゼの関与と病態制御機構の解明
3. 学会等名 第2回下総薬理学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tanaka A, Nakamura H, Murayama T
2. 発表標題 The role of ceramide kinase in the pathophysiology of multiple sclerosis
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakamura H, Wanikawa M, Emori S, Hashimoto N, Murayama T
2. 発表標題 Sphingomyelin disrupts vesicular trafficking of cholesterol in Niemann-Pick disease type C
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hori M, Gokita M, Nakamura H, Murayama T
2. 発表標題 The involvement of ceramide kinase/ceramide-1-phosphate in NGF-induced differentiation and neurotransmission in PC12 cells
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村浩之
2. 発表標題 ニーマン・ピック病C型の病態解明と創薬
3. 学会等名 Open Discussion for Orphan Drug Discovery (ODOD 2018) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Seira N, Yamagata K, Fukushima K, Araki Y, Kurata N, Yanagisawa N, Mashimo M, Nakamura H, Regan J.W, Murayama T, Fujino H
2. 発表標題 Hypoxia inducible factor-1 regulates human EP4 receptor expression by binding to specificity protein-1
3. 学会等名 The 3rd Joint Seminar between Faculty of Pharmacy, Mahidol University and Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ashikawa H, Nakamura H, Murayama T
2. 発表標題 Effects of antiepileptic drugs on Niemann-Pick disease type C
3. 学会等名 International Conference on the Bioscience of Lipids 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakamura H, Tomizawa S, Murayama T
2. 発表標題 Role of ceramide kinase on lamellipodia formation and cell migration
3. 学会等名 International Conference on the Bioscience of Lipids 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田森 瑞貴, 成岡 詩織, 中村 浩之, 村山 俊彦
2. 発表標題 チロシンキナーゼ内在化型受容体であるEphA2のエンドサイトーシスにおけるセラミド-1-リン酸の役割
3. 学会等名 第3回トランスポーター研究会関東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山形 一行, 清良 尚史, 福島 圭穂, 荒木 裕美, 倉田 直希, 柳澤 直樹, 間下 雅士, 中村 浩之, REGAN W. John, 村山 俊彦, 藤野 裕道
2. 発表標題 HIF-1 and c-Myc oppositely regulate human EP4 receptor promoter activity in human colon cancer HCA-7 cells
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村 浩之, 富澤 智史, 村山 俊彦
2. 発表標題 セラミドキナーゼによるアクチン細胞骨格と細胞遊走制御機構の解明
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 穴田 幸平, 中村 浩之, 村山 俊彦
2. 発表標題 セラミドキナーゼノックアウトマウスを用いた行動学的解析
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本田 拓也, 笠原 潤也, 元吉 海星, 山形 一行, 中村 浩之, 村山 俊彦
2. 発表標題 SrcIによるチロシンリン酸化を介したグルコシルセラミド合成酵素活性化
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村 浩之, 芦川 仁美, 高橋 宏昌, 村山 俊彦
2. 発表標題 リン酸化シグナルによるセラミドキナーゼ活性制御機構の解明
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林今日太, 山崎璃沙, 中村浩之, 粕谷善俊, 村山俊彦
2. 発表標題 TGF- β 1線維化シグナルのスフィンゴ糖脂質による制御
3. 学会等名 第1回下総薬理研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 芦川仁美, 中村浩之, 村山俊彦
2. 発表標題 ニーマン・ピック病C型における抗てんかん薬の有用性の検討
3. 学会等名 第136回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田森瑞貴, 成岡詩織, 中村浩之, 西野将平, 山下尚大, 村山俊彦
2. 発表標題 セラミド-1-リン酸によるEphA2動態制御機構の解明
3. 学会等名 第136回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 芦川仁美, 中村浩之, 村山俊彦
2. 発表標題 ニーマン・ピック病C型における抗てんかん薬の有用性の検討
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 芦川仁美, 中村浩之, 村山俊彦
2. 発表標題 Effects of Antiepileptic drugs on Niemann-Pick disease type C
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田森瑞貴, 成岡詩織, 中村浩之, 西野将平, 山下尚大, 村山俊彦
2. 発表標題 セラミド-1-リン酸によるEphA2動態制御機構の解明
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nakamura H, Wanikawa M, Emori S, Hashimoto N, Murayama T
2. 発表標題 Accumulation of sphingomyelin in Niemann-Pick disease type C disrupts vesicular trafficking of cholesterol
3. 学会等名 International Conference on the Bioscience of Lipids 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamazaki R, Watanabe K, Hayashi K, Nakamura H, Murayama T
2. 発表標題 Glucosylceramide synthase plays critical roles in TGF- β 1-driven fibroblasts-myofibroblasts differentiation in human lung fibroblasts
3. 学会等名 International Conference on the Bioscience of Lipids 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村浩之
2. 発表標題 セラミド1-リン酸の生理機能と病態への関与
3. 学会等名 セラミド研究会10周年記念大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 富澤智史, 中村浩之, 村山俊彦
2. 発表標題 セラミドキナーゼによるアクチン細胞骨格制御機構の解明
3. 学会等名 セラミド研究会10周年記念大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田森瑞貴, 中村浩之, 村山俊彦
2. 発表標題 セラミド-1-リン酸によるEphA2動態制御機構の解明
3. 学会等名 セラミド研究会10周年記念大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 五木田緑, 堀真悠子, 中村浩之, 村山俊彦
2. 発表標題 セラミドキナーゼによる神経機能制御機構の解明
3. 学会等名 第138回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木智美, 中村浩之, 村山俊彦
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎におけるセラミドキナーゼの役割-ノックアウトマウスを用いた解析
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笠原潤也, 山形一行, 中村浩之, 村山俊彦
2. 発表標題 Srcによるグルコシルセラミド合成酵素活性化機構の解明
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 中村浩之	4. 発行年 2019年
2. 出版社 株式会社 食品化学新聞社	5. 総ページ数 337
3. 書名 セラミド研究の新展開～基礎から応用へ～	

1. 著者名 中村浩之、花田賢太郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 310
3. 書名 脂質解析ハンドブック	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 抗線維症剤およびリン酸化Smad核内移行阻害剤	発明者 中村浩之、村山俊彦	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-131587	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 THERAPEUTIC AGENT FOR FIBROSIS AND INHIBITOR OF NUCLEAR TRANSLOCATION OF PHOSPHORYLATED SMAD	発明者 Nakamura H, Murayama T	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、15/641,805	出願年 2017年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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
---------	---------------------------	-----------------------	----