

令和 4 年 4 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H03976

研究課題名(和文)セラミド多様性を創出・維持する代謝経路とその破綻に起因する病態の分子機構の解明

研究課題名(英文) Metabolic pathways creating and maintaining ceramide diversity, and molecular mechanism of the pathology due to their impairment

研究代表者

木原 章雄 (Kihara, Akio)

北海道大学・薬学研究院・教授

研究者番号：50333620

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究において我々はセラミドの分析系を確立し、様々な組織におけるセラミド組成を明らかにした。セラミド分解過程で働くアルデヒドデヒドロゲナーゼALDH3A2の変異はシェーグレン・ラルソン症候群(SLS)を引き起こす。我々はSLSモデルマウスとモデルケラチノサイトを作成し、SLSの病態発症の分子機構を解明した。フィトセラミドは分解過程において脂肪酸アルファ酸化を受ける。これまでその分子機構はほとんど不明であったが、本課題において解明した。スフィンガジエン型セラミドの産生の分子機構は不明であったが、本課題において我々はその産生に働く不飽和化酵素を同定し、酵素学的な性質を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

セラミドはスフィンゴ脂質の疎水性骨格をなす。スフィンゴ脂質は多機能脂質であり、セラミドの多様性はスフィンゴ脂質の多機能性を生み出している。本研究では世界最高水準のセラミド測定技術を確立し、これまで不明であった哺乳類の様々な組織中でのセラミドの多様性を明らかにした。また、それらの多様性を生み出す分子機構や病態との関連についても多くの知見を得た。本研究で確立したセラミド測定技術と知見は神経疾患や皮膚疾患をはじめとした疾患の診断と今後の治療薬開発の基盤となることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have established an analytical system for ceramides and clarified ceramide composition in various tissues. Mutations in ALDH3A2, an aldehyde dehydrogenase that acts in the ceramide degradation pathway, cause Sjogren-Larsson syndrome (SLS). We generated SLS model mice and keratinocytes and elucidated the molecular mechanisms underlying the pathogenesis. Phytoceramides undergo fatty acid alpha-oxidation in their degradation pathway. Although the molecular mechanism of the fatty acid alpha-oxidation had been unknown, we have revealed it in this project. To date, the mechanism of sphingadiene-containing ceramide production had been unknown. However, we have identified the desaturase responsible for the production and clarified its enzymatic properties.

研究分野：脂質生化学

キーワード：脂質 セラミド スフィンゴ脂質 アルファ酸化 代謝

1. 研究開始当初の背景

スフィンゴ脂質はすべての真核生物に存在する生体膜脂質の1つであり、他の脂質では代替できない多様な機能(皮膚バリア形成, 神経機能, 免疫機能, 血管形成, 精子形成など)を有する。これらの多様な機能を発揮するためには、それぞれの機能に特化したスフィンゴ脂質が必要であり、そのため多様なスフィンゴ脂質が生体内に存在する。スフィンゴ脂質は極性基(ホスホコリンや糖鎖)と疎水骨格セラミドから構成され、極性基の違いだけでも哺乳類で数百種類存在する。セラミドは長鎖塩基と脂肪酸から構成され、哺乳類における長鎖塩基は少なくとも5種類、すなわち飽和型のジヒドロスフィンゴシン, 1価不飽和型のスフィンゴシン, 水酸化型のフィトスフィンゴシン, 1価不飽和/水酸化型の6-ヒドロキシスフィンゴシン, 2価不飽和型のスフィンガジエン, 脂肪酸は3種類, すなわち非水酸化脂肪酸, α -水酸化脂肪酸, ω 位リノール酸エステル化脂肪酸が存在している。つまり、これら長鎖塩基と脂肪酸の組み合わせの少なくとも15種類のクラスのセラミドが哺乳類に存在する。また、それぞれのセラミドクラスには脂肪酸鎖長の異なった分子種も存在するため、哺乳類には数百種類以上のセラミド分子種が存在すると考えられる。しかし、本研究の開始当初、すべてのセラミド分子種を分離し、定量する測定系は存在していなかった。

我々はこれまで多様なセラミドクラスのうち、皮膚バリア形成に必須な役割を果たすアシルセラミド(ω 位リノール酸エステル化脂肪酸をもつセラミド)の生合成経路の解明と合成遺伝子の同定を行ってきた。また、セラミドに特徴的な極長鎖脂肪酸含有セラミドの産生と機能についても解明してきた。一方で、6-ヒドロキシスフィンゴシンやスフィンガジエン含有セラミドの生合成経路/生合成酵素遺伝子は不明なままであった。また、フィトスフィンゴシン含有セラミド(フィトセラミド)の産生酵素遺伝子(*DEGS2*)はすでに同定されているが、ノックアウト(KO)マウスの解析はなされておらず、フィトセラミドの生理機能は不明であった。

生体分子は一般に合成と分解のバランスは保たれており、合成または分解の異常は多くの場合疾患に結びつく。スフィンゴ脂質に関しても、生合成あるいは分解遺伝子の変異に起因する先天性疾患が数多く知られているが、その中でもスフィンゴリピドーシスと呼ばれるスフィンゴ糖脂質からセラミドへの分解に至る経路の異常による疾患は昔から数多く(ニーマンピック病やファブリー病など約10の疾患)知られている。我々はこれまでスフィンゴシンやフィトスフィンゴシンなどの長鎖塩基の分解経路の解明と代謝遺伝子の同定を行ってきた。これらの代謝遺伝子には先天性疾患(皮膚神経疾患シェーグレン・ラルソン症候群; SLS)の原因遺伝子(*ALDH3A2*)が含まれており、セラミドの分解系の異常と病態の関連が初めて明らかとなった。一方で、どのような機構でセラミド分解異常がSLSを引き起こすのかについての分子機構は不明であり、今後の課題として残っていた。

2. 研究の目的

本研究では、生体内に存在する多様なセラミド分子種を分離・定量する分析系を確立し、哺乳類におけるセラミドの多様性の全体像を解明する。また、それぞれのセラミドクラス/分子種あるいはセラミド代謝物の産生・分解・動態の分子機構を解明する。さらに、各セラミドの合成・分解に関わる遺伝子の欠損マウスあるいは欠損細胞を用いて、各セラミドの生理機能、病態の関わり、病態発症の分子機構を解明する。

3. 研究の方法

(1) セラミド分析系

セラミドの定量は液体クロマトグラフィー(LC)連結タンデム質量分析(MS/MS)法(LC-MS/MS)によって行った。液体クロマトグラフィー連結型三連四重極質量分析計はXevo TQ-S(Waters社製, 米国)を用いた。LCには逆相カラム(AQUITY UPLC CSH C18カラム)を用い、イオン化はエレクトロスプレーイオン化法により行った。MS/MSでは多重反応モニタリングモードで行った。各セラミド量は内部標準として加えた重水素セラミドとのピーク面積の比から算出した。データの解析にはMassLynx software(Waters)を使用した。

(2) 遺伝子欠損

遺伝子KOマウスおよびKO細胞はCRISPR/Cas9システムによるゲノム編集技術を用いて作成した。

4. 研究成果

(1) セラミド分析系の確立と各種臓器におけるセラミドの多様性

多様なセラミドを分離・定量できる質量分析法(LC-MS/MS)を確立した。この解析系を用いて、様々なマウス組織におけるセラミドクラスを測定し、組織毎に特異的なセラミドが存在することを見出した。例えば、フィトセラミドは小腸, 胃, 大腸, 表皮, 腎臓に多く、スフィンガジエン含有セラミドは全身に存在するものの、腎臓, 脳, 肺に多く存在した。また、分岐鎖脂肪酸を含有したセラミドは、マイボーム腺, 表皮, 肝臓に比較的多く存在していた。さらに、これま

で表皮特異的に存在すると考えられていた超長鎖セラミドやアシルセラミドが、口腔、食道、前胃にも存在していた。

(2) セラミド分解経路異常と SLS

SLS は皮膚神経疾患であり、皮膚では魚鱗癬、神経系では精神遅滞と痙性対麻痺を示す。SLS の原因遺伝子は脂肪酸アルデヒドデヒドロゲナーゼ *ALDH3A2* であり、SLS の病態発症のメカニズムとして、蓄積した脂肪酸アルデヒドが脳および皮膚で重要な役割を果たす酵素を攻撃して機能低下を引き起こすということが考えられている。しかし、具体的にどの酵素が障害され、その結果としてどの生体分子の量に異常が生じているかといった病態の分子機構は不明であった。これらを解明するために我々は *Aldh3a2* KO マウスの解析を行った。*ALDH3A2* は脳において神経細胞とオリゴデンドロサイトに発現していた。様々な行動解析を行った結果、*Aldh3a2* KO マウスは光に対する不安様行動の増加、うつ様行動の低下、運動機能の低下を示した。一方 *Aldh3a2* KO マウスの皮膚では魚鱗癬様の表現型や皮膚バリア異常は観察されなかった。脂肪酸アルデヒドデヒドロゲナーゼの活性測定を行った結果、脳では *Aldh3a2* 欠損によって活性が3割に低下していたものの、表皮では活性が低下していなかった。この原因はマウスでは *ALDH3A2* と重複した機能をもつ *ALDH3B2* がマウスで発現していたためであった。ヒトでは *ALDH3B2* は偽遺伝子である。したがって、*Aldh3a2* KO マウスは皮膚においては SLS のモデルマウスとなりえないことが明らかとなった。そこで、真の SLS モデルマウスを作成するため、*Aldh3a2 Aldh3b2* 二重 KO (DKO) マウスを作成した。このマウスは、経皮水分蒸散量の亢進、色素の浸透の亢進、過角化など SLS の皮膚症状に類似した魚鱗癬様の表現型を示した。*Aldh3a2 Aldh3b2* DKO マウスの表皮では、脂肪酸アルデヒドデヒドロゲナーゼ活性の大幅な低下と皮膚バリア機能に重要なアシルセラミド量の減少、非アシル化セラミドおよび結合型セラミド量の増加が観察された。また、DKO マウス由来ケラチノサイトにおいてセラミド分解経路異常(長鎖塩基代謝)を調べたところ、長鎖塩基からグリセロリン脂質への代謝が損なわれていた。さらに、これらの結果をヒトの細胞でも確認するために、*ALDH3A2* が欠損したヒト不死化ケラチノサイト作成し、角質細胞に分化後、セラミド量を測定した。その結果、*Aldh3a2 Aldh3b2* DKO マウスの結果と一致して、*ALDH3A2* KO ケラチノサイトでもアシルセラミド量が低下していることが明らかとなった。このことはアシルセラミド産生経路中の最終ステップであるトランスアシレーション反応が SLS 中で障害されていることを示唆していた。また、本研究結果によって SLS の皮膚病態の発症がアシルセラミド量の低下によって引き起こされることが明らかとなった。

(3) 脂肪酸 α 酸化の分子機構の解明

我々は以前、フィトセラミドの代謝過程で生じる 2-水酸化(2-OH)脂肪酸が脂肪酸 α 酸化と呼ばれる反応によって1炭素を失い、奇数鎖酸に変換されることを見出した。この脂肪酸 α 酸化の分子機構はほとんど不明であったため、本課題で解明を行った。本研究で、我々は酵母において以前同定していた脂肪酸 α 酸化に関わる酵素 Mpo1 の酵素学的性質を調べた。その結果、Mpo1 は鉄イオンを補酵素とする新規ジオキシゲナーゼであることが明らかとなった。また、Mpo1 の基質はフィトスフィンゴシン由来の長鎖 2-OH 脂肪酸だけでなく、極長鎖の 2-OH 脂肪酸も含まれることが明らかとなった。さらに、Mpo1 の触媒残基に関して知見を得るために、Mpo1 ファミリーで高度に保存されている残基の変異体を作成して酵素活性を測定した。その結果、His19、His28、His115 残基の変異体で大幅な活性低下が観察され、これらの3つのヒスチジン残基が鉄イオンとの結合に関与していることが示された。また、Mpo1 の生理機能として、炭素飢餓時の生育に重要であることが明らかになった。

哺乳類には Mpo1 のホモログは存在せず、別の酵素ファミリーに属する 2-OH アシル CoA リアーゼ HACL2 が哺乳類における脂肪酸 α 酸化に関与することを我々は以前に明らかにしていた。本研究において、我々は哺乳類 HACL2 の生理機能を明らかにするために、*Hacl2* KO マウスを作成した。このマウスは正常に生まれ、成獣にまで成長した。*Hacl2* KO マウス中でのセラミドおよびセラミド代謝物の量を調べた結果、脳において 2-OH 脂肪酸の増加と奇数鎖脂肪酸を含有するセラミドとガラクトシルセラミドの減少が明らかとなった。また、2-OH 脂肪酸量は小腸や顎下腺などの一部の組織で増加していた。一方、組織学的解析あるいは血液を用いた生化学的検査で *Hacl2* KO マウスに異常は観察されなかった。

2-OH 脂肪酸だけでなく、分岐鎖脂肪酸(フィタン酸など)も脂肪酸 α 酸化を受けることが知られている。また、哺乳類には HACL2 と相同性の高い別の 2-OH アシル CoA リアーゼ HACL1 が存在している。これら HACL1 と HACL2 の 2-OH 脂肪酸と分岐鎖脂肪酸に対する脂肪酸 α 酸化の寄与を調べるために、*Hacl1* KO、*Hacl2* KO、*Hacl1 Hacl2* DKO 細胞を用いて解析を行った。その結果、2-OH 脂肪酸の脂肪酸 α 酸化には HACL2 が高い寄与を示す一方、分岐鎖脂肪酸の脂肪酸 α 酸化には HACL1 が主に関わっていた。これらのことから、2つの 2-OH アシル CoA リアーゼの基質特異性の違いが明らかとなった。

(4) フィトセラミドの組織分布と生理機能

上述の通り、フィトセラミドは小腸、胃、大腸、表皮、腎臓に多く存在していた。フィトセラミドの生理機能を解明するため、フィトセラミド産生遺伝子 *Degs2* の KO マウスを解析したところ、明らかな表現型は観察されなかった。これまでにフィトセラミドと乾癬との関連が示唆され

ていたことから、イミキミド誘発性乾癬モデルを用いて解析したが、乾癬で増加する IL-17 などのサイトカインの産生量に野生型マウスと *Degs2* KO マウスの間に差は見られなかった。また、*Degs2* KO マウスにおいてフィトセラミド以外にも減少するピークが LC-MS/MS での解析中に認められたが、このピークはグルコシルフィトセラミドのインソース分解であることが判明した。

(5) スフィンガジエン型セラミドの代謝と生理機能

長鎖塩基としてスフィンガジエンを有するセラミド(スフィンガジエン型セラミド)を産生する酵素はこれまで不明であった。そこで、この酵素を同定するため、細胞に脂肪酸不飽和化酵素ファミリー FADS1 から FADS8 をそれぞれ過剰発現し、産生されるスフィンガジエン型セラミドを測定した。その結果、FADS3 のみがスフィンガジエン含有セラミド量を増加させた。また、重水素標識スフィンゴシンのスフィンガジエン含有セラミドへの変換のタイムコースを測定し、FADS3 がセラミドを基質としてスフィンガジエンに特徴的なシス二重結合を導入することが明らかとなった。この結果は、FADS3 がセラミド C14 不飽和化酵素であることを示していた。FADS3 はセラミドだけでなく、ジヒドロセラミド、フィトセラミドに対しても活性を示したが、セラミドに対する活性が最も高かった。さらに、スフィンガジエン型セラミドはセラミドよりもスフィンゴミエリンやヘキサシルセラミドへ代謝されづらいことが明らかとなった。

次に、長鎖塩基としてのスフィンゴジエンの代謝について調べたところ、スフィンゴジエンは哺乳類で最も多く存在するスフィンゴシンと同程度の効率でセラミド、長鎖塩基 1-リン酸に代謝されることが明らかとなった。また、長鎖塩基 1-リン酸の分解に関しては、スフィンガジエン 1-リン酸はスフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) と同程度の効率で脱リン酸化されるものの、リアーゼによる開裂は受けづらいことが明らかとなった。このことは、スフィンガジエンがグリセロリン脂質へ代謝されづらいことを示していた。

S1P は生理活性脂質として、受容体を介して細胞増殖、細胞運動制御などを引き起こす。スフィンガジエン 1-リン酸のリガンド活性を測定したところ、S1P と同程度の活性を示した。

スフィンガジエン型セラミドの生理機能を調べるために、*Fads3* KO マウスを作成した。*Fads3* KO マウス中では調べたすべての組織でスフィンガジエン型セラミドがほぼ消失していた。この結果は FADS3 が哺乳類における唯一のセラミド C14 不飽和化酵素であることを示している。また、*Fads3* の欠損が与える影響を組織学的、行動学的な観点から調べたが、現段階で明確な影響は見られていない。一方、*Fads3* KO マウスに対して腎機能に負荷をかけた場合、腎臓機能障害を示す予備的な結果を得ているので、今後さらに検証を進めていく。

(6) S1P を細胞に取り込むトランスポーターの同定

セラミドの前駆体である長鎖塩基は細胞内で新規合成されるか、細胞外から取り込まれる。我々は細胞外からのセラミド、長鎖塩基(スフィンゴシン)、長鎖塩基 1-リン酸(S1P)の取り込みを調べた結果、セラミドはほとんど取り込まれないものの、スフィンゴシンは効率よく取り込まれて主にセラミドに代謝されることが明らかとなった。また、S1P のほとんどは細胞表面のホスファターゼ(PLPP1-3)によって脱リン酸化後、細胞内に取り込まれてセラミドに代謝された。一方、一部の S1P は脱リン酸化を受けずにそのまま細胞内に取り込まれることも明らかとなった。これまで、S1P を排出するトランスポーターとして SPNS2 または MFSD2B が知られていたが、細胞内に取り込むトランスポーターは不明であった。我々は SPNS2 あるいは MFSD2B がチャネル型トランスポーターとして細胞膜を介した両方向の S1P 輸送に関与している可能性を調べた。その結果、SPNS2 あるいは MFSD2B を過剰発現した細胞では S1P の取り込みが増加した。また、SPNS2 と MFSD2B がそれぞれ高発現している血管内皮細胞と赤血球様細胞は高い S1P 取り込み活性を示した。さらに S1P の高い取り込み活性を示す PLPP 欠損 HAP1 細胞中で MFSD2B を欠損させると S1P 取り込み活性が低下した。これらのことから、これまで知られていた SPNS2 と MFSD2B の S1P 排出トランスポーターとしての役割に加えて、取り込みトランスポーターとしての機能をもつこと、つまりこれらがチャネル型トランスポーターであることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Goto Hiroataka, Miyamoto Masatoshi, Kihara Akio	4. 巻 296
2. 論文標題 Direct uptake of sphingosine-1-phosphate independent of phospholipid phosphatases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100605 ~ 100605
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100605	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 Nojiri Koki, Fudetani Shuhei, Arai Ayami, Kitamura Takuya, Sassa Takayuki, Kihara Akio	4. 巻 41
2. 論文標題 Impaired skin barrier function due to reduced -0-acylceramide levels in a mouse model of Sjogren-Larsson syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e0035221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mcb.00352-21	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 Kawana Momoko, Miyamoto Masatoshi, Ohno Yusuke, Kihara Akio	4. 巻 61
2. 論文標題 Comparative profiling and comprehensive quantification of stratum corneum ceramides in humans and mice by LC/MS/MS	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Lipid Research	6. 最初と最後の頁 884 ~ 895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1194/jlr.RA120000671	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 Mori Keisuke, Obara Takashi, Seki Naoya, Miyamoto Masatoshi, Naganuma Tatsuro, Kitamura Takuya, Kihara Akio	4. 巻 61
2. 論文標題 Catalytic residues, substrate specificity, and role in carbon starvation of the 2-hydroxy FA dioxygenase Mpo1 in yeast	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Lipid Research	6. 最初と最後の頁 1104 ~ 1114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1194/jlr.RA120000803	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 Tanno Honoka, Sassa Takayuki, Sawai Megumi, Kihara Akio	4. 巻 1866
2. 論文標題 Production of branched-chain very-long-chain fatty acids by fatty acid elongases and their tissue distribution in mammals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids	6. 最初と最後の頁 158842 ~ 158842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbalip.2020.158842	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 Isokawa Masashi, Sassa Takayuki, Hattori Satoko, Miyakawa Tsuyoshi, Kihara Akio	4. 巻 1
2. 論文標題 Reduced chain length in myelin sphingolipids and poorer motor coordination in mice deficient in the fatty acid elongase Elovl1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB BioAdvances	6. 最初と最後の頁 747 ~ 759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fba.2019-00067	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 Jojima Keisuke, Edagawa Mai, Sawai Megumi, Ohno Yusuke, Kihara Akio	4. 巻 34
2. 論文標題 Biosynthesis of the anti lipid microdomain sphingoid base 4,14 sphingadiene by the ceramide desaturase FADS3	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 3318 ~ 3335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201902645R	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 木原章雄	4. 巻 269
2. 論文標題 極長鎖脂質による表皮および涙液における透過性バリア形成	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 983 ~ 988
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 木原章雄	4. 巻 30
2. 論文標題 スフィンゴ脂質クオリティによる生体防御	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Lipid	6. 最初と最後の頁 28 ~ 34
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 木原章雄	4. 巻 82
2. 論文標題 小胞体における新たな脂肪酸 酸化経路	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 酵素工学ニュース	6. 最初と最後の頁 22 ~ 25
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 Seki Naoya, Mori Keisuke, Kitamura Takuya, Miyamoto Masatoshi, Kihara Akio	4. 巻 39
2. 論文標題 Yeast Mpo1 is a novel dioxygenase that catalyzes the -oxidation of a 2-hydroxy fatty acid in an Fe ²⁺ -dependent manner	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00428-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mcb.00428-18	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 Kanetake Tsukasa, Sassa Takayuki, Nojiri Koki, Sawai Megumi, Hattori Satoko, Miyakawa Tsuyoshi, Kitamura Takuya, Kihara Akio	4. 巻 33
2. 論文標題 Neural symptoms in a gene knockout mouse model of Sjogren-Larsson syndrome are associated with a decrease in 2-hydroxygalactosylceramide	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 928 ~ 941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201800291R	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 木原章雄	4. 巻 30
2. 論文標題 スフィンゴ脂質長鎖塩基の代謝と脂肪酸 酸化	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Plant Morphology	6. 最初と最後の頁 5~14
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 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 木原章雄	4. 巻 36
2. 論文標題 スフィンゴ脂質代謝と疾患制御	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 46~52
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 -

〔学会発表〕 計33件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 丹野歩乃佳, 佐々貴之, 澤井恵, 木原章雄
2. 発表標題 極長鎖分岐鎖脂肪酸の伸長と代謝及び組織分布の解明
3. 学会等名 第19回次世代を担うファーマ・バイオフィォーラム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 城島啓佑, 枝川茉生, 澤井恵, 大野祐介, 木原章雄
2. 発表標題 シス二重結合を有するスフィンガジエン含有スフィンゴ脂質の生合成と機能
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 太田愛, 城島啓佑, 宮本政宗, 木原章雄
2. 発表標題 ジヒドロセラミドの水酸化と不飽和化を担う二機能酵素DEGS2の反応に依存した鎖長の特異性
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 木原章雄
2. 発表標題 セラミドの多様性と皮膚透過性バリア機能
3. 学会等名 第13回セラミド研究会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 丹野歩乃佳, 佐々貴之, 木原章雄
2. 発表標題 分岐鎖脂肪酸の伸長と組織分布の解明
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部146回例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 城島啓佑, 枝川茉生, 澤井恵, 大野祐介, 木原章雄
2. 発表標題 スフィンガジエンの組織分布, 代謝, 機能及び, 生合成経路の解明
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部146回例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sassa T, Isokawa M, Kihara A
2. 発表標題 Very long-chain lipids produced by the fatty acid elongase ELOVL1 are important for myelin formation and motor coordination
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nojiri K, Fudetani S, Sassa T, Kihara A
2. 発表標題 Establishment of Sjogren-Larsson syndrome model mouse leading to elucidation of the skin pathogenesis mechanism
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 城島啓佑, 枝川茉生, 澤井恵, 大野祐介, 木原章雄
2. 発表標題 シス二重結合をもつ長鎖塩基4,14-スフィンガジエンの広範な哺乳類組織分布と代謝
3. 学会等名 第61回日本脂質生化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野尻光希, 筆谷周平, 佐々貴之, 木原章雄
2. 発表標題 シェーグレン・ラルソン症候群皮膚病態モデルマウスの確立と病態発症機構の解明
3. 学会等名 第61回日本脂質生化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sassa T, Isokawa M, Kihara A
2. 発表標題 Decreases in chain lengths and level of myelin sphingolipids are associated with hypomyelination and deficient motor coordination in mice lacking fatty acid elongase ELOVL1
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 / 第62回日本神経化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丹野歩乃佳, 佐々貴之, 木原章雄
2. 発表標題 分岐鎖脂肪酸の伸長酵素および組織分布の解明
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 川名桃子, 宮本政宗, 大野祐介, 木原章雄
2. 発表標題 LC-MS/MSを用いた測定によるヒトおよびマウス角質層セラミドプロファイルのアップデート
3. 学会等名 第12回セラミド研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤大空, 宮本政宗, 木原章雄
2. 発表標題 スフィンゴシン1-リン酸のリン脂質ホスファターゼ非依存的な取り込み機構
3. 学会等名 第12回セラミド研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 枝川茉生, 城島啓佑, 澤井恵, 大野祐介, 木原章雄
2. 発表標題 スフィンガジエン含有スフィンゴ脂質の生合成経路の解明
3. 学会等名 第12回セラミド研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木原章雄
2. 発表標題 哺乳類セラミドの多様性を生み出す分子機構
3. 学会等名 第14回スフィンゴセラピ研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kanetake T, Sassa T, Nojiri K, Kihara A
2. 発表標題 A decrease in 2-hydroxygalactosylceramide in the brain of the Sjogren-Larsson syndrome gene knockout mice
3. 学会等名 59th International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sassa T, Kanetake T, Nojiri K, Kihara A
2. 発表標題 Impaired fatty aldehyde oxidation in a gene knockout mouse model of Sjogren-Larsson syndrome is associated with behavioral abnormalities and reduced myelin 2-hydroxygalactosylceramide levels
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 城島啓佑, 枝川茉生, 澤井恵, 大野祐介, 木原章雄
2. 発表標題 哺乳類におけるスフィンガジエン含有スフィンゴ脂質の組織分布と代謝
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 枝川茉生, 城島啓佑, 澤井恵, 大野祐介, 木原章雄
2. 発表標題 スフィンガジエン含有スフィンゴ脂質の組織分布と代謝の解明
3. 学会等名 第11回セラミド研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々貴之, 金武司, 野尻光希, 澤井恵, 北村拓也, 木原章雄
2. 発表標題 シェーグレン・ラルソン症候群モデルマウスの神経症状とミエリンにおける2-水酸化ガラクトシルセラミドの減少
3. 学会等名 第11回セラミド研究会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 木原章雄	4. 発行年 2019年
2. 出版社 食品化学新聞社	5. 総ページ数 12
3. 書名 セラミド研究の新展開 ～基礎から応用へ～	

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学大学院薬学研究院生化学研究室
<http://www.pharm.hokudai.ac.jp/seika/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
研究協力者	佐々 貴之 (Sassa Takayuki) (20342793)	北海道大学・薬学研究院・准教授 (10101)	
研究協力者	大野 祐介 (Ohno Yusuke) (50611498)	北海道大学・薬学研究院・助教 (10101)	

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		
ドイツ	Heidelberg University Hospital		