

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 8 月 31 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07088

研究課題名(和文)細胞内ホスホリパーゼA1の“ワールブルグ効果”の解除と制がんへの応用

研究課題名(英文) Cancellation of Warburg effect and anti cancer effect of pancreatic cancer cells by intracellular phospholipase A1.

研究代表者

山下 純 (Yamashita, Atsushi)

帝京大学・薬学部・教授

研究者番号：80230415

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：細胞内PLA1のDDHD1の膵臓がんの細胞死との関連を検討した。培養膵臓がん細胞にDDHD1を導入すると細胞死が亢進して、膵臓がんの抗がん剤に対する感受性が増大した。DDHD1の発現はミトコンドリア呼吸を亢進させた。がん細胞は必要なエネルギー(ATP)を解糖系で産生すること、逆にミトコンドリア呼吸が低く保たれており、その特徴的な代謝変化は“ワールブルグ効果”と呼ばれている。ミトコンドリア呼吸が低いことが、不利な環境で生存すること、がん細胞の抗がん剤耐性と関連する。DDHD1発現による“ワールブルグ効果”を解除は、難治がんの制圧の緒になることが考えられる。また、DDHD1の活性調節機構も調べた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵臓がんは抗がん剤が効きにくく、5年生存率が極めて低い。本研究は、細胞内ホスホリパーゼA1(PLA1)のDDHD1を発現させると、がん細胞の“ワールブルグ効果”を解除し、抗がん剤の感受性が亢進することを見出した。DDHD1の“ワールブルグ効果”解除のメカニズムを明らかにすることは、難治がんの制圧の緒になることが考えられる。メカニズム解明のひとつとしてDDHD1のリン酸化と細胞内局在変化を調べた。

研究成果の概要(英文)：The effect of intracellular phospholipase A1 on the survival of pancreatic cancer cells was examined. The expression of DDHD1/PA-PLA1 reduced the cell growth and survival of PACN-1 cells through the arrest in the G2 in the cell cycle. The expression of DDHD1 also increased the respiration of mitochondria. DDHD1 also increased the sensitivity of anti-cancer drug. In cancer cells including pancreatic cancer cells, the glycolysis produces ATP for growth but respiration in mitochondria is lowered. This metabolic change is termed the “Warburg effect”. The cancellation of the “Warburg effect” by the expression of DDHD1 caused the reduced survival of PACN-1 cells. The pharmacological agent sodium dichloroacetate also canceled the “Warburg effect” and reduced the survival and increased the sensitivity of anti-cancer drug. The elucidation of the mechanism of cancellation of the “Warburg effect” by DDHD1 phospholipase A1 will read to a novel strategy against intractable cancer.

研究分野：生化学、分子生物学

キーワード：DDHD1 ホスホリパーゼA1 ワールブルグ効果 ミトコンドリア呼吸 細胞生存 抗がん剤 リン酸化修飾 細胞内局在変化

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

ホスホリパーゼ A1 (PLA1) はリン脂質の sn-1 位の脂肪酸を加水分解する酵素である。PLA1 には細胞外に分泌されて働く分泌型 (細胞外) 酵素と、細胞内 (細胞質) に存在する細胞内酵素がある (図 1A)。細胞内 PLA1 は現在 3 つの酵素が知られている。図 1 に細胞内酵素の構造と命名をまとめた。いずれも分子の中央にリパーゼのコンセンサス配列を持つセリン酵素である。また C 末端側に DDHD ドメインが存在するので、私たちは DDHD1~3 と命名して併記している。DDHD ドメインは N-terminal domain interacting-receptor/Drosophila retinal degeneration B (Nir/rdgB) に存在する機能未知のドメインである (図 1B)。私たちは PA-PLA1/DDHD1 が新規カンナビノイド受容体 GPR55 の内在性アゴニストの 2-アシル型リゾホスファチジルイノシトール (LPI) の産生に関与することを報告した。また、DDHD1 の変異が遺伝性痙性対麻痺 (hereditary spastic paraplegia) の亜種の SPG28 の原因となること同定した (図 1C)。

2. 研究の目的

遺伝性痙性対麻痺は、臨床的には緩徐進行性の下肢痙縮と筋力低下を主徴とし、病理学的には脊髄の錐体路、後索、脊髄小脳路の系統変性を主病変とする神経変性症候群である。DDHD1 の変異がどのように神経変性・神経細胞死につながるかはわかっていない。本研究は DDHD1 と細胞死の関係が神経細胞以外にもみられるか、特にがん細胞の細胞死と DDHD1 の関係を調べた。さかんに増殖するがん細胞は、必要なエネルギー (ATP) を解糖系により産生していることが知られている。逆に、クエン酸サイクル、電子伝達系・酸化リン酸化などミトコンドリアを介する呼吸が低く保たれていることも知られており、その特徴的な代謝変化は“ワーブルグ効果”と呼ばれている。また、がん細胞のミトコンドリアの活性が低いことが、がんが不利な環境で生存することにつながるが想定されている。本研究では DDHD1 が膵臓がん細胞の細胞増殖や生存に与える影響について検討した。エネルギー産生をミトコンドリア呼吸にシフトさせた場合の細胞周期への影響を調べた。また、DDHD1 の活性調節機構は分かっていないので DDHD1 のリン酸化を調べた。

3. 研究の方法

(1) 組換えレトロウイルスベクター発現系を用いて、FLAG-DDHD1/PA-PLA1 を発現した膵臓がん細胞 (PANC-1) を樹立した。また、DDHD1 の活性セリン残基をアラニンに置換した変異

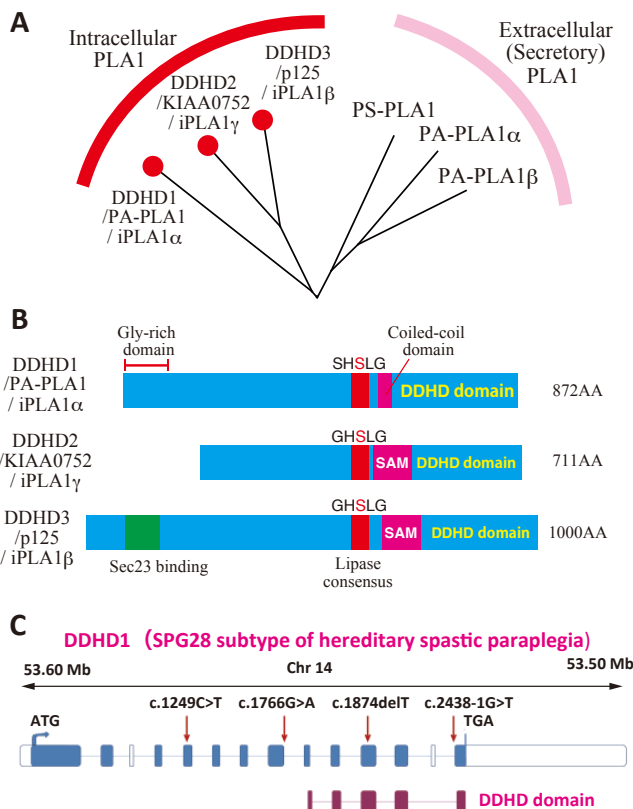


図 1 ホスホリパーゼ A1 の分類と構造および DDHD1 の変異と遺伝性痙性対麻痺

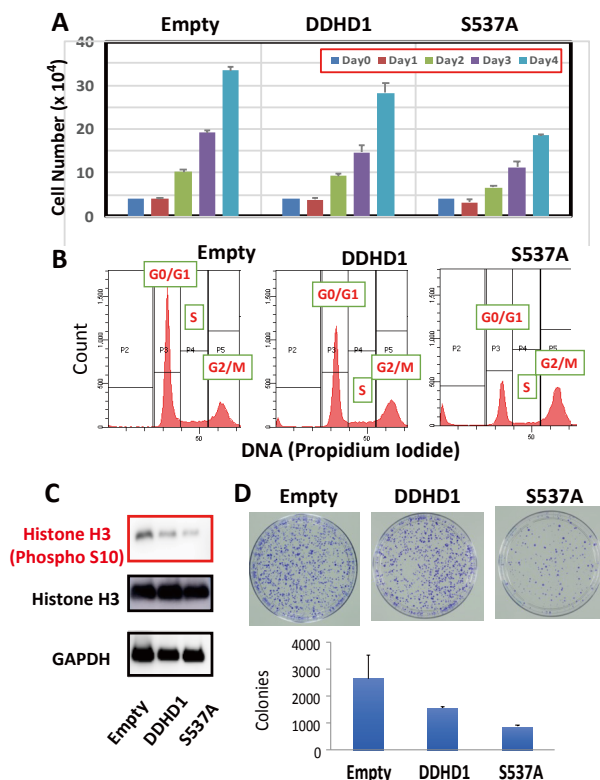


図 2 DDHD1 とその変異体の細胞増殖、生存に対する影響

酵素 S537A を発現した PANC-1 細胞も樹立した。これらの細胞の増殖および生存に対する DDHD1 の影響を調べた。また、ワールブルグ効果を検討するため、これらの細胞のミトコンドリア呼吸活性を調べた。さらに生存活性を評価するため、抗がん剤エトポシドに対する感受性に関して調べた。

(2) DDHD1 のリン酸化の解析を行う際は、FLAG-DDHD1 を発現させた HEK293 細胞を増殖培地で培養して FLAG-DDHD1 を精製した。精製タンパク質を消化した後、MALDI-TOF-MS/MS を用いてリン酸化プロテオミクスを行った。セリン残基をアラニンに置換したリン酸化を受けない変異酵素や、セリン残基をグルタミン酸に置換したリン酸化模倣酵素を用いて、リン酸化の機能を調べた。

4. 研究成果

(1) DDHD1 の細胞増殖に対する影響

増殖性の細胞すなわち膵臓がん細胞に DDHD1/PA-PLA1 または活性変異体 (S537A) を導入して、細胞増殖に対する影響を調べた。

DDHD1 および S537A 変異体の発現により、細胞増殖が低下することが示された (図 2 A)。特に S537A 変異体を導入した際に、増殖の低下効果が大きかった。ヨウ化プロピジウムで DNA を染色し細胞周期を解析すると、DDHD1 または S537A 変異体の導入により、細胞周期が G2/M 期で停止すること (G2/M アレスト) が示唆された (図 2 B)。ヒストン H3 の S10 残基のリン酸化は有糸分裂期に上昇することが知られているが、Western blotting でリン酸化を検出すると、DDHD1 および S537A 変異体の発現により H3 S10 のリン酸化が低下し、細胞周期が G2 期で停止していることが示唆された (図 2 C)。

細胞を低密度で播種しコロニーの形成を調べると、DDHD1 発現細胞はコロニー形成の低下が見られた (図 2 D)。また、S537A 変異酵素を発現した細胞で、コロニー形成の顕著な低下が観察された。DDHD1 または S537A 変異酵素の発現により、膵臓がん細胞の増殖および生存が低下することを示唆した。

(2) DDHD1 のミトコンドリア呼吸に対する影響

DDHD1 の変異 (SPG28) 患者のリンフォブラストはミトコンドリア呼吸が低下していたので、DDHD1 の発現により、ミトコンドリアの呼吸活性が変化するかどうかを調べた。MitoTracker は呼吸に依存したミトコンドリア染色プローブである。MitoTracker の取り込みを測定することにより、呼吸活性を評価すると、プローブの取り込みは、DDHD1 および S537A 変異体の発現により増加し、ミトコンドリアの呼吸が亢進することが示された (図 3 A)。ミトコンドリア外膜タンパク質の Tom20 の発現を Western blotting で調べると、DDHD1 および S537A の発現により変化が無く、ミトコンドリアの量的な変化は無いことが示唆された (図 3 B)。ミトコンドリア呼吸活性の増大はミトコンドリア量の増加ではなく、呼吸活性自身が増加することが考えられた。

PANC-1 細胞をジクロロ酢酸ナトリウムで処理してミトコンドリア呼吸を促進すると、G0/G1 期の細胞が減少し G2/M 期の細胞が増加した (図 4)。ジクロロ酢酸ナトリウムはピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼを阻害し、その結果、ピルビン酸デヒドロゲナーゼの阻害を解除することで、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ活性を亢進する。ミトコンドリア呼吸が亢進することになる。ミトコンドリアの呼吸が亢進すると、細胞周期が G2 期で一部停止することが考

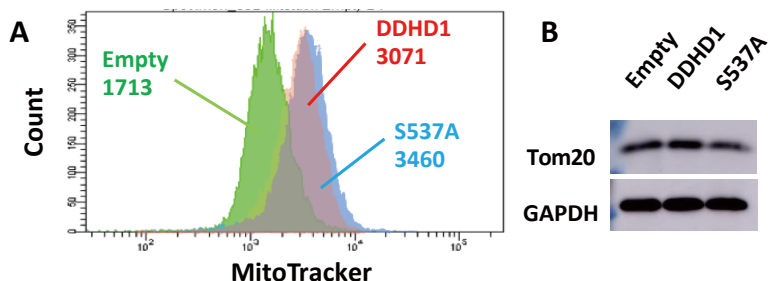


図 3 DDHD1 とその変異体のミトコンドリア呼吸活性に対する影響

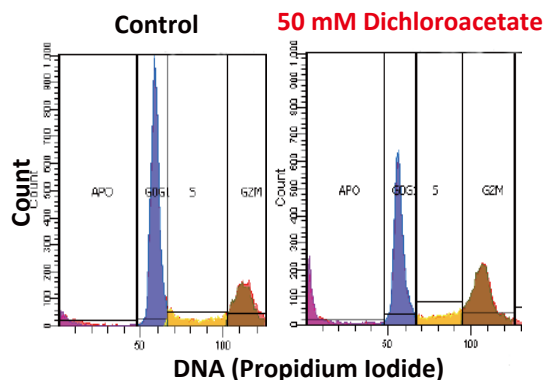


図 4 ジクロロ酢酸ナトリウムによる細胞周期への影響

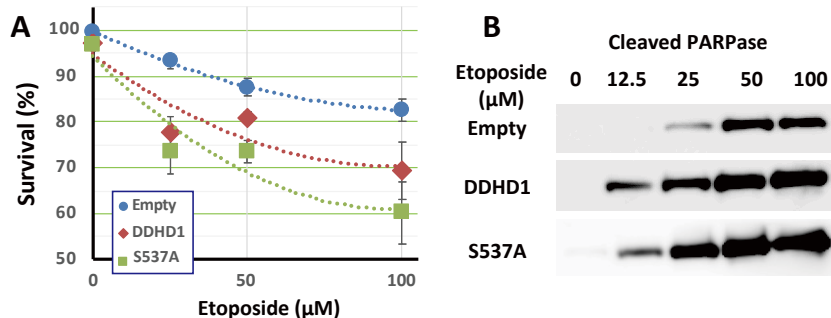


図 5 DDHD1 とその変異体の抗がん剤感受性に対する影響

えられた。また、ジクロロ酢酸ナトリウムは細胞死も誘導した。これらの結果は、DDHD1 および S537A の発現により、細胞周期が変化したこと、細胞死が亢進したことを示し、これにはミトコンドリアの呼吸亢進が起因することが考えられた。

(3) DDHD1 および S537A 変異体の抗がん剤感受性に対する影響

空ベクター、DDHD1 および S537A 活性変異体を導入した PANC-1 細胞をエトポシドで処置して細胞の生存を解析した。PANC-1 細胞は培養臓器がん細胞で、抗がん剤に耐性を示し、高濃度のエトポシドで処置しても大部分の細胞が生存していた (図 5A)。DDHD1 または S537A 変異体を導入すると、エトポシドの感受性が増加した。PolyADP リボシルポリメラーゼ (PARP) はカスパーゼにより切断されて活性化されるので、Cleaved PARP はアポトーシスの進行を表す。Western blotting で Cleaved PARP の検出を行うと、DDHD1 および S537A 変異体の導入により、より低濃度のエトポシドでアポトーシスが誘導されることが分かった (図 5B)。DDHD1 と S537A 変異体は、抗がん剤の感受性を増大することが示された。

がん細胞は解糖系により必要なエネルギー (ATP) を産生しており、クエン酸サイクル、電子伝達系-酸化的リン酸化などミトコンドリア呼吸が低く保たれている。その特徴的な代謝変化は“ワールブルグ効果”と呼ばれている。がん細胞のミトコンドリアの活性が低いことが、がんが不利な環境で生存することにつながるということが想定され、がん細胞が抗がん剤に耐性になる機序のひとつである可能性がある。

PANC-1 細胞に DDHD1 や S537A 変異体を発現させると、抗がん剤のエトポシドに対する感受性が増大し、細胞死が誘導された。DDHD1 や活性変異体 S537A の発現だけでなく、薬理学的にピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼを阻害して、ミトコンドリア呼吸を亢進しても、細胞周期を G2 期に停止させ細胞死を亢進した。本研究で明らかとなった「DDHD1 による“ワールブルグ効果”の解除」は、がん細胞のミトコンドリア呼吸を亢進させることで、細胞周期を変化させ細胞死に導くことは、難治がんの抗がん作用の制がんへ応用への緒になることが考えられる (図 6)。

(4) DDHD1 のリン酸化による調節

FLAG-DDHD1 を発現させた HEK293 細胞から得た細胞抽出物を、リン酸基と親和性がある Phos-tag アクリルアミドを用いた Phos-tag SDS-PAGE により解析した。通常の増殖培地で培養した場合でも、DDHD1 は複数のバンドとして観察され、血清刺激下で複数の部位でリン酸化されていることが示された (図 7A)。抽出物をアルカリホスファターゼで処理すると、

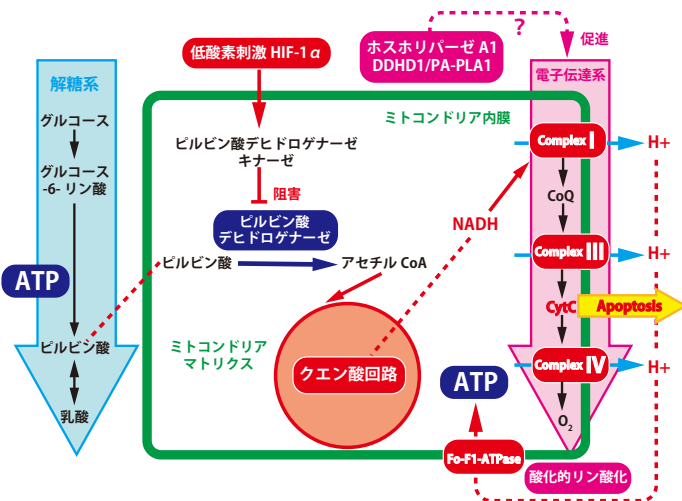


図 6 がん細胞のワールブルグ効果と DDHD1 による解除

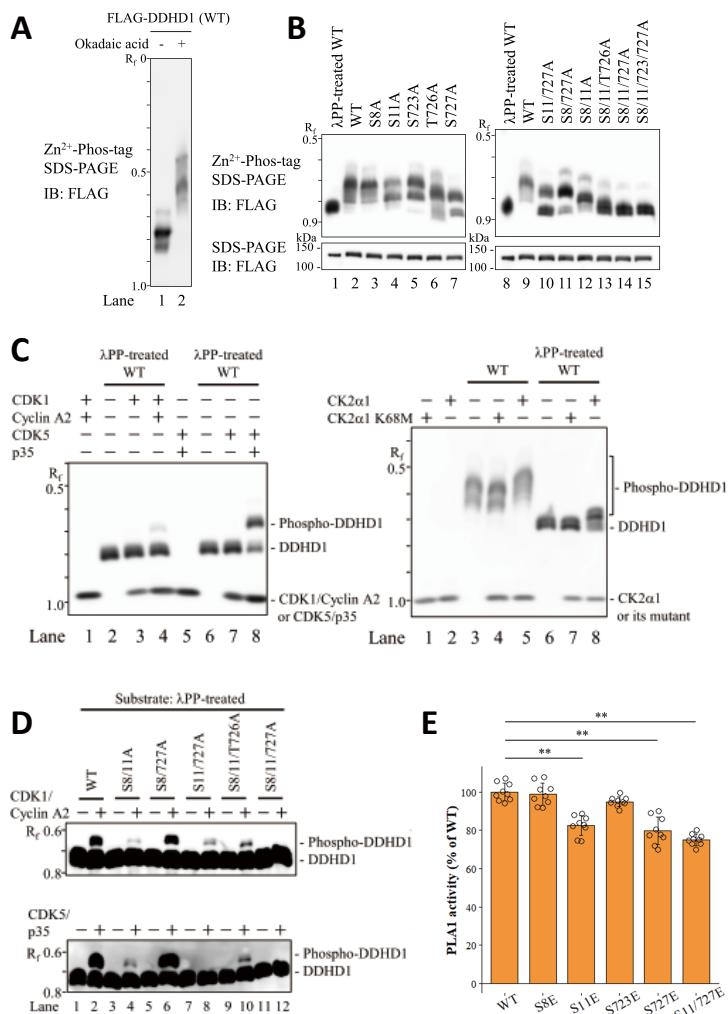


図 7 DDHD1 のリン酸化とその責任キナーゼおよび PLA1 活性に対する影響

Phos-tag SDS-PAGE による移動度が増加し、リン酸化 DDHD1 が脱リン酸化されたことが示された。細胞をオキサダ酸（プロテインホスファターゼの阻害剤）で処理すると、さらに移動度が低くなり高度にリン酸化されることが示された（図 7A）。DDHD1 由来のリン酸化ペプチドを MALDI-TOF MS/MS に供すると、10 以上のリン酸化アミノ酸の同定され、通常の増殖培地での培養条件下で 4 つのセリン残基（S8、S11、S723、S727）が強くリン酸化されることを確認した。リン酸化されるアミノ酸残基をアラニンに置換した変異体を Phos-tag SDS-PAGE により解析すると、アラニンに置換しない酵素と比較して移動度が増加し、置換アミノ酸残基がリン酸化されることが確かめられた（図 7B）。

DDHD1 のアミノ酸配列をもとにリン酸化に関与するキナーゼを予測した。組換えプロテインキナーゼと DDHD1 を ATP とともにインキュベートし、*in vitro* kinase assay を行った（図 7C）。3 種類のキナーゼ（CDK1、CDK5、CK2 α 1）で反応の進行に伴う Phos-tag SDS-PAGE での移動度の低下が観察され、これらのキナーゼによりリン酸化されることが示された。そのうち細胞増殖に関与する CDK1/cyclin A2 が DDHD1 の S8、S11、S727 残基をリン酸化すること、細胞周期や神経変性疾患と関わりが深い CDK5/p35 が DDHD1 の S11、S727 残基をリン酸化することが示された（図 7D）。

リン酸化されるセリン残基をグルタミン酸残基に置換してリン酸化を模倣した場合の PLA1 活性を測定した（図 7E）。S11/727E などリン酸化模倣体の PLA1 活性は低下したが、活性低下は最大 20% 程度で大きなものではなかった。

ALFA タグを付加した DDHD1 を COS-7 細胞に発現させると、DDHD1 が細胞質に一樣に分布するだけでなく、器壁との接着部位に点状に局在する様子が観察された。点状の構造はパキシリン α と共局在することから、DDHD1 は接着点（Focal adhesion）に存在することが示された（図 8A）。リン酸化模倣変異体（S11/727E）とリン酸化されない変異体（S11/727A）を共発現させたところ、S11/727E 変異体は S11/727A 変異体と比べ明らかに多く接着点へ局在することが確認された（図 8B）。DDHD1 のリン酸化は、PLA1 活性の大きな変化はないものの細胞内局在を変化させ、細胞質から接着点への局在を促進することが明らかになった。

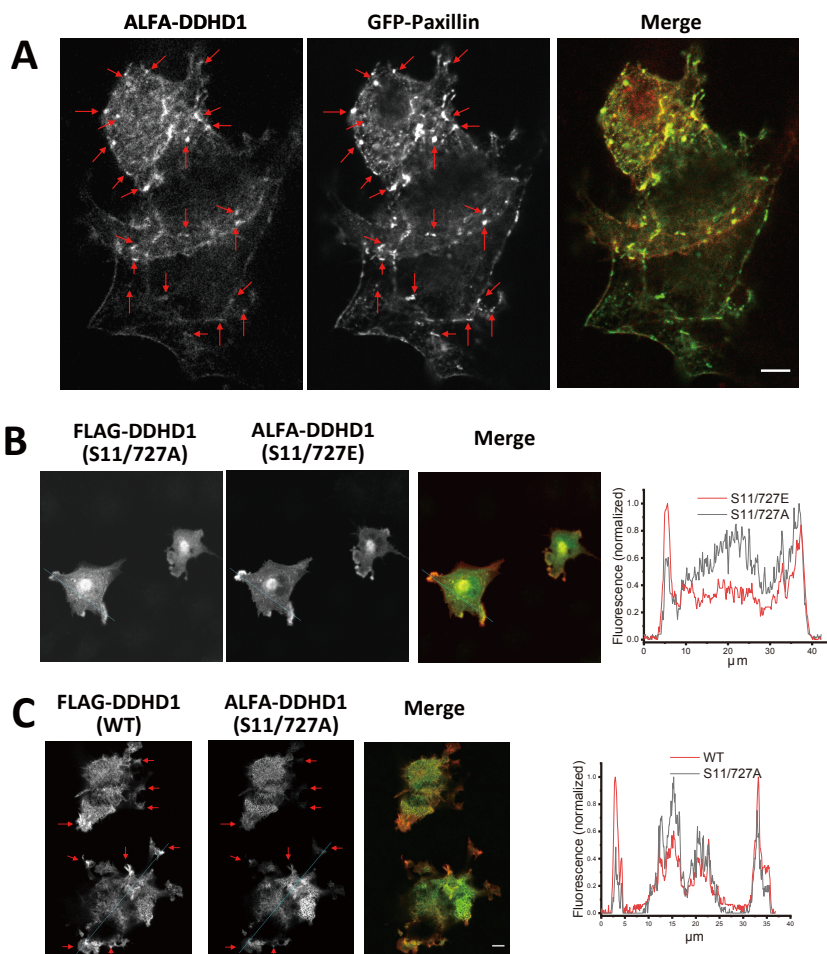


図 8 DDHD1 のリン酸化と接着点への局在

させ、細胞質から接着点への局在を促進することが明らかになった。

まとめ DDHD1 は膵臓がん細胞のミトコンドリアの呼吸を亢進し、細胞の増殖・生存を低下させることが考えられた。がん細胞の“ワールブルグ効果”による代謝変化は抗がん剤への耐性など生存の亢進に関与することが想定されている。DDHD1 および活性変異体による“ワールブルグ効果の解除”は、がん細胞の細胞増殖や生存を低下させるので、難治がんの制がんへ貢献することが考えられる。“ワールブルグ効果の解除”のメカニズムが明らかになれば制がんへ応用も可能となる。以上より学術的独自性・創造性が高く波及効果も期待できる。また、DDHD1 はリン酸化されるタンパク質であることが示された。リン酸化により PLA1 活性は大きく変化しないが、接着点に局在することを示した。接着点は細胞の接着や形態変化、増殖などのシグナル伝達に関与する。接着点でのリン脂質の分解・消去やリゾリン脂質の産生の生理的意義の解明は今後の課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Tanikawa T, Oka S, Nakajima K, Hayashi Y, Nemoto-Sasaki Y, Arata Y, Sugiura T, Yamashita A.	4. 巻 5
2. 論文標題 Expression and distribution of GPR55, a receptor for lysophosphatidylinositol, in mouse tissues and cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BPB Reports	6. 最初と最後の頁 16-20.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpbreports.5.2_16.	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 山下 純	4. 巻 53
2. 論文標題 細胞内ホスホリパーゼA1の変異が神経変性病の原因になる---リン脂質代謝と細胞死	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 月刊「細胞」特集「細胞死機構の新たな生物学」	6. 最初と最後の頁 762-766
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 Hayashi Y, Tsuchiya K, Yamamoto M, Nemoto-Sasaki Y, Tanigawa K, Hama K, Ueda Y, Tanikawa T, Gohda J, Maeda K, Inoue JI, Yamashita A.	4. 巻 95
2. 論文標題 N-(4-Hydroxyphenyl) Retinamide Suppresses SARS-CoV-2 Spike Protein-Mediated Cell-Cell Fusion by a Dihydroceramide 4-Desaturase 1-Independent Mechanism.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Virol.	6. 最初と最後の頁 e0080721.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00807-21.	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 Matsumoto N, Nemoto-Sasaki Y, Oka S, Arai S, Wada I, Yamashita A.	4. 巻 297
2. 論文標題 Phosphorylation of human phospholipase A1 DDHD1 at newly identified phosphosites affects its subcellular localization.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 100851
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100851.	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 Tanigawa K, Hayashi Y, Hama K, Yamashita A, Yokoyama K, Luo Y, Kawashima A, Maeda Y, Nakamura Y, Harada A, Kiriya M, Karasawa K, Suzuki K.	4. 巻 16
2. 論文標題 Mycobacterium leprae promotes triacylglycerol de novo synthesis through induction of GPAT3 expression in human premonocytic THP-1 cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0249184.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0249184	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 Kawaguchi Kosuke, Mukai Emi, Watanabe Shiro, Yamashita Atsushi, Morita Masashi, So Takanori, Imanaka Tsuneo	4. 巻 11
2. 論文標題 Acyl-CoA thioesterase activity of peroxisomal ABC protein ABCD1 is required for the transport of very long-chain acyl-CoA into peroxisomes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-81949-3	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 Yamashita, A.	4. 巻 7
2. 論文標題 Fatty acid remodeling of glycerophospholipids and formation of arachidonic acid-containing bioactive lipid mediators.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ADC Letter for Infectious Disease Control	6. 最初と最後の頁 60-65
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Karasawa K, Tanigawa K, Harada A, Yamashita A.	4. 巻 20(4)
2. 論文標題 Transcriptional Regulation of Acyl-CoA:Glycerol-sn-3-Phosphate Acyltransferases.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci. (Basel)	6. 最初と最後の頁 E964.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20040964.	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 Murakami C, Hoshino F, Sakai H, Hayashi Y, Yamashita A, Sakane F.	4. 巻 295
2. 論文標題 Diacylglycerol kinase and sphingomyelin synthase-related protein functionally interact via their sterile motif domains.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 2932-2947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.012369.	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 Hama K, Fujiwara Y, Takashima S, Hayashi Y, Yamashita A, Shimozawa N, Yokoyama K.	4. 巻 61
2. 論文標題 Hexacosenoyl-CoA is the most abundant very long-chain acyl-CoA in ATP-binding cassette transporter D1-deficient cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Lipid Res.	6. 最初と最後の頁 523-536.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1194/jlr.P119000325.	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38件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 上田 裕介、林 康広、土屋 亮人、山本 瑞生、佐々木 洋子、谷川 和也、濱 弘太郎、合田 仁、前田 賢次、井上 純一郎、山下 純
2. 発表標題 新型コロナウイルスSARS-CoV-2の感染を抑制するスフィンゴ脂質代謝酵素の阻害剤の探索
3. 学会等名 第21回Pharmaco-Hematology シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下 純
2. 発表標題 シンポジウム「感染症と脂質代謝、オルガネラ動態」シンポジウムの企画説明
3. 学会等名 第21回Pharmaco-Hematology シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林 康広、土屋 亮人、山本 瑞生、佐々木 洋子、谷川 和也、濱 弘太郎、上田 裕介、合田 仁、前田 賢次、井上 純一郎、山下 純
2. 発表標題 新型コロナウイルスの感染効率は宿主細胞のスフィンゴイド塩基の質に影響する
3. 学会等名 第63回日本脂質生化学会・研究集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 濱 弘太郎、藤原 優子、林 康広、山下 純、下澤 伸行、横山 和明
2. 発表標題 極長鎖脂肪酸を含有するリン脂質の産生機構の解析
3. 学会等名 第63回日本脂質生化学会・研究集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下 純、花田賢太郎
2. 発表標題 シンポジウム「感染症と脂質代謝、オルガネラ動態」シンポジウムの企画説明
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷川和也、林康広、桐谷光夫、川島晃、Yuqian Luo、中村康宏、山下純、唐澤健、鈴木幸一
2. 発表標題 偏性細胞内寄生細菌であるらい菌は宿主脂質を利用して細胞壁脂質に応用する
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村美幸、山下 純、谷 英樹
2. 発表標題 ルジヨウウイルス細胞侵入におけるカンナビノイド受容体の関与
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 濱弘太郎、藤原優子、林康広、高島茂雄、山下純、下澤伸行、横山和明
2. 発表標題 ABCD1欠損条件下における極長鎖脂肪酸脂肪酸CoA の代謝機構解析
3. 学会等名 第62回日本先天代謝異常学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村美幸、山下 純、谷 英樹
2. 発表標題 カンナビノイド受容体1阻害剤によるルジヨウウイルス細胞融合の抑制
3. 学会等名 第68回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本直樹、佐々木洋子、岡沙織、荒井齊祐、和田郁夫、山下 純
2. 発表標題 ヒト細胞内型ホスホリパーゼA1のリン酸化が細胞内局在に与える影響
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村上 千明, 星野 史規, 堺 弘道, 林 康広, 山下 純, 坂根 郁夫
2. 発表標題 スフィンゴミエリン合成酵素関連タンパク質とジアシルグリセロールキナーゼ はsterile motif domainを介して機能的に連関する
3. 学会等名 第62回日本脂質生化学会・研究集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松本直樹、山下 純
2. 発表標題 シンポジウム 衛生薬学分野における脂質研究の最前線「細胞内型ホスホリパーゼA1 のリン酸化と責任キナーゼの同定」
3. 学会等名 フォーラム2020：衛生薬学・環境トキシコロジー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村上 千明, 星野 史規, 堺 弘道, 林 康広, 山下 純, 坂根 郁夫
2. 発表標題 アシルグリセロールキナーゼ とスフィンゴミエリン合成酵素関連タンパク質は機能的に連関する
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 林康広、土屋亮人、山本瑞生、佐々木洋子、谷川和也、濱弘太郎、井上純一郎、山下純
2. 発表標題 脂質代謝酵素を標的とした新型コロナウイルス感染を抑制する薬剤の探索
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本直樹、遠田由希乃、鈴木健太、瀧本苗、濱野優輝、高橋彩香、浦山和香子、佐々木洋子、山下 純
2. 発表標題 ヒトDDHD1のリン酸化と責任キナーゼの同定
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡沙織、中島 圭佑、谷川 尚、荒田 洋一郎、杉浦 隆之、山下 純
2. 発表標題 GPR55の内在性リガンド・リゾホスファチジルイノシトールの細胞骨格系に及ぼす影響とその意義
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷川和也、林康広、濱弘太郎、山下純、横山和明、Yuqian Luo、川島晃、中村康宏、原田史子、桐谷光夫、唐澤健、鈴木幸一
2. 発表標題 らい菌が宿主マクロファージに蓄積される triacylglycerol を利用している可能性
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本 直樹、林 康広、佐々木 洋子、小泉 昂範、遠田 由希乃、鈴木 健太、瀧本 苗、濱野 優輝、高橋 彩香、山下 純
2. 発表標題 脂質代謝に関わる細胞内型ホスホリパーゼA1の活性を制御するプロテインキナーゼの同定
3. 学会等名 第20回Pharmacology-Hematologyシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi Yamashita, Saori Oka, Takashi Tanikawa, Keisuke Nakajima, Yoko Nemoto-Sasaki, Yasuhiro Hayashi, Naoki Matsumoto, Takanori Koizumi, Takayuki Sugiura
2. 発表標題 Lysophosphatidylinositol, an endogenous agonist for novel cannabinoid receptor GPR55.
3. 学会等名 60th The International Conference on the Bioscience of Lipids (ICBL) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoko Nemoto-Sasaki, Yasuhiro Hayashi, Naoki Matsumoto, Takanori Koizumi, Takafumi Hashimoto, Yuka Kawai, Mayu Yamauchi, Mina Maehara, Tatsuro Irimura, and Atsushi Yamashita
2. 発表標題 Altered expression of lysophospholipid acyltransferases in mouse tumor cell lines with different metastatic properties.
3. 学会等名 60th The International Conference on the Bioscience of Lipids (ICBL) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuhiro Hayashi, Yoko Nemoto-Sasaki, Naoki Matsumoto, Takanori Koizumi, Kotaro Hama, Kazuaki Yokoyama, Atsushi Yamashita
2. 発表標題 Sphingomyelin synthase 1 forms a complex with glucosylceramide synthase that is involved in the regulation of selective ceramide usage.
3. 学会等名 60th The International Conference on the Bioscience of Lipids (ICBL) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kotaro Hama, Yuko Fujiwara, Shigeo Takashima, Atsushi Yamashita, Yasuhiro Hayashi, Nobuyuki Shimozawa and Kazuaki Yokoyama
2. 発表標題 Hexacosenoyl-CoA is the most abundantly accumulated very long chain fatty acyl-CoA and increased by bezafibrate in ABCD1-deficient cells.
3. 学会等名 60th The International Conference on the Bioscience of Lipids (ICBL) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miho Hashimoto, Kimaru Okubo, Tomoaki Inazumi, Toshiko Sugimoto, Soken Tsuchiya, Atsushi Yamashita, Yoshitomo Suhara, Makoto Arita, Yukihiko Sugimoto
2. 発表標題 Effect of dietary omega-3 fatty acids on female reproduction and nursing behavior.
3. 学会等名 60th The International Conference on the Bioscience of Lipids (ICBL) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chiaki Murakami, Hironichi Sakai, Yasuhiro Hayashi, Atushi Yamashita, Fumio Sakane
2. 発表標題 Interaction and functional relationship between diacylglycerol kinase and sphingomyelin synthase-related protein.
3. 学会等名 60th The International Conference on the Bioscience of Lipids (ICBL) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本直樹、小泉昂範、林 康広、佐々木洋子、遠田由希乃、鈴木健太、瀧本苗、濱野優輝、高橋彩香、山下 純
2. 発表標題 細胞内型ホスホリパーゼA1 のリン酸化と責任キナーゼの同定
3. 学会等名 第61回日本脂質生化学会・研究集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井浩孝、平澤星蘭、大矢梨里香、坂本太郎、山下 純、熊谷 剛
2. 発表標題 SMS2によるGPx4欠損新規細胞死 (リポキシトーシス) 抑制機構におけるオルガネラ局在の意義
3. 学会等名 第61回日本脂質生化学会・研究集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上 千明、堺 弘道、林 康広、山下 純、坂根 郁夫
2. 発表標題 ジアシルグリセロールキナーゼ とスフィンゴミエリン合成酵素関連タンパク質の相互作用および機能関連
3. 学会等名 第61回日本脂質生化学会・研究集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上 千明、堺 弘道、林 康広、山下 純、坂根 郁夫
2. 発表標題 ジアシルグリセロールキナーゼ とスフィンゴミエリン合成酵素関連タンパク質の相互作用および機能関連
3. 学会等名 2019年度生化学会関東支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木洋子、林康広、松本直樹、小泉昴範、橋本貴史、河合宥佳、山内眞優、前原美那、入村達郎、山下 純
2. 発表標題 マウスメラノーマおよび大腸がん細胞株におけるリゾリン脂質アシルトランスフェラーゼ発現量の比較
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 小泉昴範、善光由莉、鈴木優一、野島千紘、松本直樹、林 康広、佐々木洋子、山下 純
2. 発表標題 ホスホリパーゼA1によるミトコンドリア呼吸の亢進----膵臓癌細胞のワールブルグ効果の解除との関連
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 松本 直樹、林 康広、佐々木 洋子、小泉 昂範、遠田 由希乃、鈴木 健太、瀧本 苗、濱野 優輝、高橋 彩香、山下 純
2. 発表標題 細胞内型ホスホリパーゼA1の酵素活性に対するサイクリン依存性タンパク質キナーゼの影響
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 千明、堺 弘道、林 康広、山下 純、坂根 郁夫
2. 発表標題 ジアシルグリセロールキナーゼ とスフィンゴミエリン合成酵素関連タンパク質の相互作用および機能関連
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 Toshiki Kurosawa, Yuma Tega, Tomoko Yamaguchi, Tatsuki Mochizuki, Yasuhiro Hayashi, Atsushi Yamashita, Hiroyuki Kusuhara, Kenji Kawabata, Yoshiharu Deguchi
2. 発表標題 Evaluation of Transporter Function in Brain Microvascular Endothelial Cells Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells.
3. 学会等名 The 6th International Symposium on Bioimaging, The 28th Annual meeting of Bioimaging Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木 洋子、入村 達郎、山下 純
2. 発表標題 マウスの低転移性および高転移性がん細胞株におけるリゾリン脂質アシルトランスフェラーゼ発現量の解析
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi Yamashita, Saori Oka, Takashi Tanikawa, Keisuke Nakajima, Yoko Nemoto-Sasaki, Yasuhiro Hayashi, Naoki Matsumoto, Takanori Koizumi, Takayuki Sugiura
2. 発表標題 Lysophosphatidylinositol, an endogenous agonist for novel cannabinoid receptor GPR55.
3. 学会等名 AsCNP 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本 直樹、林 康広、佐々木 洋子、小泉 昂範、遠田 由希乃、鈴木 健太、瀧本 苗、濱野 優輝、高橋 彩香、山下 純
2. 発表標題 細胞内型ホスホリパーゼA1をリン酸化する神経特異的サイクリン依存性キナーゼの酵素活性への影響
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 松本 直樹、林 康広、佐々木 洋子、浦山 和香子、山下 純
2. 発表標題 細胞内型ホスホリパーゼA1の酵素活性に対する金属イオンの影響
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 谷川和也、鈴木幸一、濱弘太郎、林康広、山下純、川島晃、前田百美、横山和明、中村康宏、原田史子、唐澤健
2. 発表標題 偏性細胞内寄生細菌であるらい菌の生存には宿主細胞内GPAT3発現が必要である
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 日本ビタミン学会	4. 発行年 2021年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 672
3. 書名 ビタミン・バイオフィクター総合事典	

1. 著者名 日本薬学会、市川 厚、石崎 幸、伊藤 喬、入江 徹美、奥 直人、田中 智之、長光 亨、花島 邦彦	4. 発行年 2021年
2. 出版社 東京化学同人	5. 総ページ数 512
3. 書名 薬学演習 (スタンダード薬学シリーズ -9)	

1. 著者名 板部洋之、荒田洋一郎、小濱孝士、柴沼質子、竹内智春、山下 純	4. 発行年 2020年
2. 出版社 京都廣川書店	5. 総ページ数 576
3. 書名 詳解 生化学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

帝京大学研究者総覧
<https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.c121ab7d1efef3c0.html>
 帝京大学薬学部ホームページ
<http://www.pharm.teikyo-u.ac.jp/>

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	松本 直樹 (Matsumoto Naoki) (40447834)	帝京大学・薬学部・助教 (32643)	
研究分担者	佐々木 洋子 (Nemoto-Sasaki Yoko) (90324110)	帝京大学・薬学部・講師 (32643)	

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