

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：12602  
研究種目：基盤研究(B) (一般)  
研究期間：2020～2022  
課題番号：20H03433  
研究課題名(和文)ホスホイノシタイド分子種の多様性と機能の解明

研究課題名(英文)Phosphoinositides' diversity and function

## 研究代表者

佐々木 雄彦 (Sasaki, Takehiko)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号：50333365

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：細胞膜のホスホイノシタイド群(PIPs)は、ヘッドグループのリン酸化状態に依存して多様な生理機能をもち、その代謝異常は様々な疾患に関与している。我々は最近、包括的PIPs測定方法を開発し、不明な点が多いPIPsアシル基多様性の生物学的意義の解明に取り組んでいる。本研究で、膵臓がんPI(3)Pレベルを制御するホスファターゼMTMR3を同定し、MTMR3によって制御されるPI(3)P分子種が膵臓がん細胞の増殖を促進していることを見出した。PI(3)Pの下流分子の探索を行い、PI(3)P結合ドメインを持つWDFY1が膵臓がん細胞の増殖に関わることを解明した。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

新たに膵臓がん細胞で増加したPI(3)Pの下流分子の探索を行い、PI(3)P結合ドメインを持つWDFY1が膵臓がん細胞の増殖に関わることを明らかにした。MTMR3/PI(3)P/WDFY1という新規シグナル経路が、膵臓がん細胞の増殖・悪性化に寄与することを見出した。さらに、MTMR3ノックアウトマウスががんを好発することを初めて見出した。今後、PI(3)P分子種レベルの計測および発がん表現型の解析を進め、難治性がんの代表である膵臓がんの発症メカニズム解明と、新規治療標的を提示できる。

研究成果の概要(英文)：Phosphoinositides of cell membranes have diverse physiological functions depending on the phosphorylation state of the head group, and their metabolic aberrations are implicated in various diseases. We have recently developed a comprehensive phosphoinositide measurement method to elucidate the biological significance of their acyl group diversity, which remains largely unknown. In this study, we identified MTMR3, a phosphatase that regulates PI(3)P levels in pancreatic cancer, and found that the PI(3)P molecular species regulated by MTMR3 promotes pancreatic cancer cell growth.

研究分野：細胞生物学

キーワード：リン脂質 疾患モデル

### 1. 研究開始当初の背景

細胞膜のホスホイノシタイド群は親水性ヘッドグループのリン酸化パターンによって 8 つのクラスに分類されている。各ホスホイノシタイドクラスの相互変換反応は約 50 の遺伝子にコードされるホスホイノシタイド変換酵素によって触媒されている。ホスホイノシタイドは幅広い生命現象に関わることから多様な専門分野の研究者により研究が進められ、特定の生命現象における特定のホスホイノシタイド変換酵素の関与を示す分子生物学的な解析結果が蓄積している。ホスホイノシタイド変換酵素と生命現象を結びつける機構としては、ホスホイノシタイド結合タンパク質の研究が進んでいる。ホスホイノシタイドのリン酸化パターンを識別して形質膜やオルガネラ膜に移行し、活性調節を受けるタンパク質がこれまでに数百種類報告されている。

### 2. 研究の目的

ホスホイノシタイドは多様な生理機能をもち、その代謝異常は様々な疾患に関与している。申請者は最近、包括的ホスホイノシタイド測定方法を開発し、不明な点が多いホスホイノシタイドアシル基多様性の生物学的意義の解明に取り組んでいる。本研究では、PI(3)P 分子種測定技術を、膵臓がん細胞、マウスがん組織に適用する。PI(3)P 分解酵素の遺伝学的解析と PI(3)P 結合タンパク質の生化学的解析もあわせて、膵臓がんの進展に関与する特定の PI(3)P 分子種の同定を目指す。ホスホイノシタイド分子種特異的機能の解明は、生物学、医学、薬学の幅広い研究に新しい視座を与えるものと期待できる。

### 3. 研究の方法

Capan-1 細胞と Panc-1 細胞 (高分化型と低分化型膵臓がん細胞株) にて、Mtmr3 等のホスホイノシタイド代謝酵素を shRNA により発現抑制する。PI(3)P による制御が報告されている EGF 受容体の局在と分解を解析する。Mtmr3 を中心に膵臓がん細胞におけるアイソザイム特有の役割を見出す。膵臓がん細胞の増殖制御に関与する PI(3)P 結合タンパク質の機能を、遺伝子操作によって解析する。Mtmr3 遺伝子欠損マウスの表現型を解析する。

#### 4 . 研究成果

膵臓がん細胞株を用いた解析から、膵臓がんで PI(3)P レベルを制御するホスファターゼ Mtmr3 を同定し、Mtmr3 によって制御される PI(3)P 分子種が膵臓がん細胞の増殖を促進していることを見出した。膵臓がん細胞で増加した PI(3)P の下流分子の探索を行い、PI(3)P 結合ドメインを持つ WDFY1 が膵臓がん細胞の増殖に関わることを明らかにした。Mtmr3 / PI(3)P / WDFY1 という新規シグナル経路が、膵臓がん細胞の増殖・悪性化に寄与することを見出した。さらに、Mtmr3 ノックアウトマウスががんを好発することを初めて見出した。膵臓がんモデルマウスと Mtmr3 欠損マウスの多重変異マウスの表現型解析については、期間内に終了することができず、継続中である。興味深いことに、我々の *in vitro* の知見は、悪性度の低いヒト膵臓がんの分子シグネチャーと相関している。すなわち、MTMR3 mRNA が高く、WDFY1 mRNA が低い腫瘍を持つ患者さんは、他の膵臓がん患者サブセットに比べ予後が非常に良く、5 年全生存率は 80% と高い値を示すことを見出した。これらの成果は、難治性がんの代表である膵臓がんの新しい進展メカニズムを示しており、新しい治療標的の同定に結び付く可能性を秘めている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Morioka Shin, Nakanishi Hiroki, Yamamoto Toshiyoshi, Hasegawa Junya, Tokuda Emi, Hikita Tomoya, Sakihara Tomoko, Kugii Yuuki, Oneyama Chitose, Yamazaki Masakazu, Suzuki Akira, Sasaki Junko, Sasaki Takehiko	4. 巻 13
2. 論文標題 A mass spectrometric method for in-depth profiling of phosphoinositide regioisomers and their disease-associated regulation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-27648-z	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 Kawasaki Asami, Sakai Akiko, Nakanishi Hiroki, Hasegawa Junya, Taguchi Tomohiko, Sasaki Junko, Arai Hiroyuki, Sasaki Takehiko, Igarashi Michihiro, Nakatsu Fubito	4. 巻 221
2. 論文標題 PI4P/PS countertransport by ORP10 at ER?endosome membrane contact sites regulates endosome fission	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 e202103141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.202103141	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 Hashimoto Daiki, Hirashima Tsuyoshi, Yamamura Hisao, Kataoka Tomoya, Fujimoto Kota, Hyuga Taiju, Yoshiaki Atsushi, Kimura Kazunori, Kuroki Shunsuke, Tachibana Makoto, Suzuki Kentaro, Yamamoto Nobuhiko, Morioka Shin, Sasaki Takehiko, Yamada Gen	4. 巻 104
2. 論文標題 Dynamic erectile responses of a novel penile organ model utilizing TP63	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biology of Reproduction	6. 最初と最後の頁 875 ~ 886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biolre/iaob011	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 Huang Mingguo, Koizumi Atsushi, Narita Shintaro, Nakanishi Hiroki, Sato Hiromi, Kashima Soki, Nara Taketoshi, Kanda Sohei, Numakura Kazuyuki, Saito Mitsuru, Satoh Shigeru, Nanjo Hiroshi, Sasaki Takehiko, Habuchi Tomonori	4. 巻 2
2. 論文標題 Altering phosphoinositides in high fat diet associated prostate tumor xenograft growth	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 MedComm	6. 最初と最後の頁 756 ~ 764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mco2.89	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 Hasegawa Junya, Tokuda Emi, Yao Yao, Sasaki Takehiko, Inoki Ken, Weisman Lois S.	4. 巻 33
2. 論文標題 PP2A-dependent TFEB activation is blocked by PIKfyve-induced mTORC1 activity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Biology of the Cell	6. 最初と最後の頁 ar26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1091/mbc.E21-06-0309	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 Hasegawa Junya, Tokuda Emi, Yao Yao, Sasaki Takehiko, Inoki Ken, Weisman Lois S.	4. 巻 33
2. 論文標題 PP2A-dependent TFEB activation is blocked by PIKfyve-induced mTORC1 activity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Biology of the Cell	6. 最初と最後の頁 ar26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1091/mbc.E21-06-0309	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 Huang Mingguo, Koizumi Atsushi, Narita Shintaro, Nakanishi Hiroki, Sato Hiromi, Kashima Soki, Nara Taketoshi, Kanda Sohei, Numakura Kazuyuki, Saito Mitsuru, Satoh Shigeru, Nanjo Hiroshi, Sasaki Takehiko, Habuchi Tomonori	4. 巻 2
2. 論文標題 Altering phosphoinositides in high fat diet associated prostate tumor xenograft growth	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 MedComm	6. 最初と最後の頁 756 ~ 764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mco2.89	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 Hashimoto Daiki, Hirashima Tsuyoshi, Yamamura Hisao, Kataoka Tomoya, Fujimoto Kota, Hyuga Taiju, Yoshiaki Atsushi, Kimura Kazunori, Kuroki Shunsuke, Tachibana Makoto, Suzuki Kentaro, Yamamoto Nobuhiko, Morioka Shin, Sasaki Takehiko, Yamada Gen	4. 巻 104
2. 論文標題 Dynamic erectile responses of a novel penile organ model utilizing TP63 <sup>+</sup>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biology of Reproduction	6. 最初と最後の頁 875 ~ 886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biolre/iaob011	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 Kawasaki Asami, Sakai Akiko, Nakanishi Hiroki, Hasegawa Junya, Taguchi Tomohiko, Sasaki Junko, Arai Hiroyuki, Sasaki Takehiko, Igarashi Michihiro, Nakatsu Fubito	4. 巻 221
2. 論文標題 PI4P/PS countertransport by ORP10 at ER?endosome membrane contact sites regulates endosome fission	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 e202103141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.202103141	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 Kanemaru Kaori, Shimozawa Makoto, Kitamata Manabu, Furuishi Rikuto, Kayano Hinako, Sukawa Yui, Chiba Yuuki, Fukuyama Takatsugu, Hasegawa Junya, Nakanishi Hiroki, Kishimoto Takuma, Tsujita Kazuya, Tanaka Kazuma, Itoh Toshiki, Sasaki Junko, Sasaki Takehiko, Fukami Kiyoko, Nakamura Yoshikazu	4. 巻 13
2. 論文標題 Plasma membrane phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate is critical for determination of epithelial characteristics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-30061-9	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 Hashimoto Daiki, Fujimoto Kota, Morioka Shin, Ayabe Shinya, Kataoka Tomoya, Fukumura Ryutaro, Ueda Yuko, Kajimoto Mizuki, Hyuga Taiju, Suzuki Kentaro, Hara Isao, Asamura Shinichi, Wakana Shigeharu, Yoshiki Atsushi, Gondo Yoichi, Tamura Masaru, Sasaki Takehiko, Yamada Gen	4. 巻 21
2. 論文標題 Establishment of mouse line showing inducible priapism like phenotypes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 875-886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12472	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 Shiraishi Yusuke, Maehama Tomohiko, Nishio Miki, Otani Junji, Hikasa Hiroki, Mak Tak Wah, Sasaki Takehiko, Honma Teruki, Kondoh Yasumitsu, Osada Hiroyuki, Yoshida Minoru, Fujisawa Masato, Suzuki Akira	4. 巻 27
2. 論文標題 <i>N</i> (3,4 dimethoxyphenethyl) 6 methyl 2,3,4, <sc>9</sc> tetrahydro 1</sc> <i>H</i> carbazol 1 amine inhibits bladder cancer progression by suppressing <sc>YAP1</sc> / <sc>TAZ</sc>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 602 ~ 612
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12979	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 Ayukawa Tomonori, Akiyama Masakazu, Hozumi Yasukazu, Ishimoto Kenta, Sasaki Junko, Senoo Haruki, Sasaki Takehiko, Yamazaki Masakazu	4. 巻 40
2. 論文標題 Tissue flow regulates planar cell polarity independently of the Frizzled core pathway	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 111388 ~ 111388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.111388	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 Kiyoki Yusuke, Kato Takayasu, Kito Sakura, Matsuzaka Takashi, Morioka Shin, Sasaki Junko, Makishima Kenichi, Sakamoto Tatsuhiro, Nishikii Hidekazu, Obara Naoshi, Sakata-Yanagimoto Mamiko, Sasaki Takehiko, Shimano Hitoshi, Chiba Shigeru	4. 巻 37
2. 論文標題 The fatty acid elongase Elovl6 is crucial for hematopoietic stem cell engraftment and leukemia propagation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 910 ~ 913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-023-01842-y	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 Miyake Takahito, Inoue Yuichi, Shao Xinyan, Seta Takehito, Aoki Yuto, Nguyen Pham Khanh Tien, Shichino Yuichi, Sasaki Junko, Sasaki Takehiko, Ikawa Masahito, Yamaguchi Yoshiaki, Okamura Hitoshi, Iwasaki Shintaro, Doi Masao	4. 巻 42
2. 論文標題 Minimal upstream open reading frame of Per2 mediates phase fitness of the circadian clock to day/night physiological body temperature rhythm	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 112157 ~ 112157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2023.112157	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 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 植原彩奈、盛田大輝、佐々木雄彦、中村浩之
2. 発表標題 リゾホスファチジルイノシトール (4,5) ビスリン酸の合成と生理活性評価
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高鳥 翔, 井口 明優, 木村 新伍, 堀 由起子, 佐々木 純子, 斉藤 貴志, 西道 隆臣, 池津 庸哉, 高井 俊行, 佐々木 雄彦, 富田 泰輔
2. 発表標題 アルツハイマー病におけるアミロイド およびタウ蓄積病態形成とミクログリアの関与
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黄 明国, 佐々木 雄彦, 沼倉 一幸, 齋藤 満, 成田 伸太郎, 羽淵 友則
2. 発表標題 高脂肪食摂取による前立腺癌増殖とホスファチジルイノシトールの関連
3. 学会等名 第80回日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高須賀 俊輔, 海老原 敬, 佐々木 雄彦
2. 発表標題 肝特異的ホスファチジルグリセロールリン酸ホスファターゼ遺伝子欠損によるラロン型低身長症様疾患モデルマウス
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 植原彩奈, 盛田大輝, 佐々木雄彦, 中村浩之
2. 発表標題 リゾホスファチジルイノシトール(4,5)ピスリン酸の合成と生理活性評価
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 高鳥 翔, 井口 明優, 木村 新伍, 堀 由起子, 佐々木 純子, 斉藤 貴志, 西道 隆臣, 池津 庸哉, 高井 俊行, 佐々木 雄彦, 富田 泰輔
2. 発表標題 アルツハイマー病におけるアミロイド およびタウ蓄積病態形成とミクログリアの関与
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黄 明国, 佐々木 雄彦, 沼倉 一幸, 齋藤 満, 成田 伸太郎, 羽淵 友則
2. 発表標題 高脂肪食摂取による前立腺癌増殖とホスファチジルイノシトールの関連
3. 学会等名 第80回日本癌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高須賀 俊輔, 海老原 敬, 佐々木 雄彦
2. 発表標題 肝特異的ホスファチジルグリセロールリン酸ホスファターゼ遺伝子欠損によるラロン型低身長症様疾患モデルマウス
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 Takehiko Sasaki
2. 発表標題 Acyl chain diversity contributes to the fidelity of PtdIns(3,4,5)P3-mediated signal transduction
3. 学会等名 EMBO Workshop "Inositol lipids: Signaling platforms for organizing cellular architecture and physiology" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takehiko Sasaki
2. 発表標題 Elaborate regulation of phosphoinositide lipids by phosphatases
3. 学会等名 FASEB Conference "The Protein Phosphatases Conference" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Shiro Suetsugu	4. 発行年 2022年
2. 出版社 ELSEVIER	5. 総ページ数 451
3. 書名 Plasma Membrane Shaping	

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究室ホームページ <a href="https://sites.google.com/view/byoutaiseirikagaku-university/home">https://sites.google.com/view/byoutaiseirikagaku-university/home</a>
--

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

英国	Babraham Institute			
----	--------------------	--	--	--