

令和 6 年 5 月 10 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H04770

研究課題名(和文) スクランブラーゼの作用機構とフリッパーゼの基質特異性の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the molecular mechanism of scramblase, and the substrate specificity of flippase

研究代表者

長田 重一 (NAGATA, Shigekazu)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任教授(常勤)

研究者番号：70114428

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではフリッパーゼ(ATP11AとATP11C)、スクランブラーゼ(TMEM16FとXKR8)の生理作用や作用機構を解明することを目的とし、以下の成果を得た。(1) ATP11A遺伝子欠損マウスの胎盤では合胞体が未発達、マウスは胚発生途上で死滅した。(2) 神経疾患の患者に見出されたATP11Aの変異が基質特異性を変化させることを見出した。(3) XKR8の構造を決定、リン脂質が分子内部の親水性のアミノ酸を踏み台として通過する可能性を指摘した。(4) 炎症組織で高濃度のATPによるPtdSerの暴露過程に、XKR8のparalogであるXKが関与していることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究代表者はリン脂質の非対称性を維持するための酵素、それを崩壊するための分子を同定してきた。本研究ではXKR8スクランブラーゼの3次構造を明らかにし、この分子が親水性の頭部を持つリン脂質に通り道を提供していることを示した。また、フリッパーゼの点変異がリン脂質の基質特異性を変化させ、ヒトに重篤な神経疾患をもたらすこと、その遺伝子欠損は胎盤合胞体の発達不全をもたらすことを示した。これらの成果は難治性神経疾患、不妊症など理解する上でも有用であろう。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to elucidate the physiological function of flippases (ATP11A and ATP11C) and scramblases (TMEM16F and XKR8), as well as their molecular mechanisms of action. The following results were obtained: (1) Syncytiotrophoblasts were underdeveloped in the placentas of ATP11A-deficient mice, leading to embryonic death. (2) We discovered that a point mutation in the ATP11A gene in a Japanese patient with a neurological disorder alters substrate specificity. (3) Using CryoEM techniques, we determined the tertiary structure of human XKR8 and suggested the possibility of phospholipids passing through the lipid bilayer via hydrophilic amino acids inside the XKR8 molecule. (4) We observed the involvement of XK, a paralog of XKR8, in the process of exposing phosphatidylserine in inflamed tissues in response to high concentrations of ATP.

研究分野：生化学

キーワード：フリッパーゼ スクランブラーゼ リン脂質 三次構造 基質特異性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

真核細胞の細胞膜は2層のリン脂質から成り立っている。リン脂質の頭部はホスホコリン (phosphocholine)、ホスホエタノールアミン (phosphoethanolamine)、ホスホセリン (phosphoserine)などの親水性残基からなる。これらに結合した脂肪酸アルキル基は疎水性であることから細胞膜では疎水性の部位が中央に、親水性の頭部が細胞外、あるいは細胞内に配向するように配置されている。細胞膜に配置されているリン脂質は外層と内層で異なっている。すなわち、フォスファチジルセリン (PtdSer) やフォスファチジエタノールアミン (PtdEtn) は全てが内層に存在するのに対し、スフィンゴミエリン (SM) やフォスファチジルコリン (PtdCho) はその大部分が外層に存在する。このリン脂質の非対称的な局在は様々な生物現象で崩壊する。例えば、細胞がアポトーシスに陥ると PtdSer が暴露され、マクロファージへの“eat me”シグナルとして作用する。一方、活性化された血小板で暴露された PtdSer は血液凝固因子の足場として、血液凝固に関与する。

私達は細胞膜を構成する PtdSer を外層から内層へと移送する酵素 (フリッパーゼ) として2個の P4-ATPases (ATP11A および ATP11C) を同定した。そして、これらの分子は高濃度の Ca^{2+} やアポトーシス時に活性化されるカスパーゼによって阻害されることを見出した (Segawa et al. Science 2014)。アポトーシスに陥った細胞や活性化された血小板ではそれぞれ、短時間に PtdSer を細胞表面に暴露する。内層に位置している PtdSer が外層に移動するためには親水性の頭部が疎水性のアルキル基の層を通過する必要がある、何らかの因子 (スクランブラーゼ) の援助なしで速やかに PtdSer を暴露することは不可能と考えられた。私達は TMEM16F を Ca^{2+} によって活性化されるスクランブラーゼ (Suzuki et al. Nature 2010)、XKR8 をカスパーゼによって活性化されるスクランブラーゼ (Suzuki et al. Science 2013) として同定し、TMEM16F は血小板での PtdSer の暴露、XKR8 はアポトーシス細胞での PtdSer の暴露を担う分子であることを証明した (Nagata, Annu. Rev. Immunol. 2018, Sakuragi and Nagata, Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2023)。

2. 研究の目的

スクランブラーゼやフリッパーゼはどのようにしてリン脂質を細胞膜の内層と外層の間で転移させるのであろうか。TMEM16 は10種類のメンバーからなるが、TMEM16A、16B は Ca^{2+} 依存性 Cl^{-} チャネルとして作用する。TMEM16A の立体構造がスイスのグループから報告され (Brunner et al. Nature 2014)、その構造をもとに TMEM16F の構造も報告された。その構造によると、約10万の分子量を持つ TMEM16F はホモ2量体として存在する。その表面に親水性の残基からなる溝が存在し、リン脂質の頭部はこの親水性の領域に頭を差し込み、疎水性の部位を脂質層に向けてターンすると考えられている。一方、フリッパーゼに関しては ATP の結合、リン酸化、ヌクレオチドの解離に伴う構造の変化がその機能に必須であることが東大の濡木ら (Science 2019)、私達との共同研究で名古屋の阿部ら (Nakanishi et al. Cell Rep, 2020) によって報告された。しかし、XKR8 がどのようにリン脂質を転移させるか、ATP11A や 11C がなぜ PtdSer や PtdEtn のみを転移させるか不明である。一方、東北大学小児科では重篤な神経・精神疾患を示す患者さんの *Atp11a* 遺伝子に de novo 点変異を見出した。このような背景をもとに本研究では XKR8 スクランブラーゼや ATP11A フリッパーゼの作用機構や生理作用を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) XKR8 スクランブラーゼの作用機構

ヒト XKR8-Basigin 複合体を SF9/Baculovirus システムを用いて産生、精製し、その構造を Cryo-EM 法を用いて決定したところ、これらタンパク質は 1:1 のヘテロダイマーとして存在し、細胞質側に幾らか広がった長方形の形状をしていた。分子表面には PtdCho を持つ疎水性の溝が存在し、また分子中央側には helix で仕切られた親水性の空間 (10 個の親水性アミノ酸が細胞外側から細胞質側に階段状に配置) が存在した。このことからリン脂質は表面の疎水性の溝に結合し、中央部の空間を通過して転移すると考えられる。XKR8 スクランブラーゼ活性はマウス BaF 細胞でリン酸化に依存しても観察できることから、疎水性の溝や膜貫通領域に存在する親水性残基に変異を導入、変異体を Ba/F3 細胞で発現させ、PtdSer や PtdEtn の暴露、PtdCho の取り込み活性を指標として定量的に測定する。

(2) フリッパーゼの作用機構と生理作用

フリッパーゼとして作用する ATP11A や 11C が属する P4-ATPases はヒトでは14種存在し、そのうち細胞膜に局在する ATP11A と 11C は、ほぼ普遍的に様々な細胞で発現している。しかし、*Atp11a* 遺伝子のノックアウトは胎生致死であることから、この原因を解明する。また最近、東北大学小児科で運動失調症の患者に *Atp11a* の変異が見出された。そこでこの変異を持つ ATP11A を *Atp11a*、*Atp11c* を欠損した細胞で発現、変異体のフリッパーゼ活性を測定する。また対応する変異を持つノックインマウスを作成し、ヒト患者と同様の病気を発症するかどうか検討する。

4. 研究成果

(1) ATP11A フリッパーゼと胎盤合胞体形成

Atp11a ホモ欠損マウスは胚発生の途上 (E14.5-E17.5) 心臓の異常により死滅した。しかし、心筋細胞あるいは胚特異的 *Atp11a* ノックアウトマウスは正常に誕生した(図 1)。一方、ATP11A は胎盤ラビリンス層で非常に強く発現していた。ラビリンス層では栄養膜細胞の融合によって形成される合胞体が母体と胎仔を区切り、母体と胎仔間での栄養や代謝産物などの交換を行う。*Atp11a* 遺伝子欠損マウスの胎盤では合胞体栄養膜細胞が正常に形成されておらず、ラビリンス層の大きさも顕著に減少していた。そこで、ヒト絨毛癌細胞株 (BeWo 細胞) を用いてフリッパーゼ欠損株を樹立した。この細胞をフォルスコリンで処理すると野生型の細胞は融合したがフリッパーゼ欠損細胞では融合がほとんど起こらなかった。以上の結果から、細胞膜フリッパーゼが栄養膜細胞の融合に重要な役割を果たすこと、この欠損は胎盤の成熟不良を通して、個体発生前に致死的に作用することが明らかになった。このことは PtdSer がアポトーシス時の “eat me” シグナルとしてだけでなく、合胞体栄養膜細胞形成においても何らかの作用を持つ可能性を示唆している。

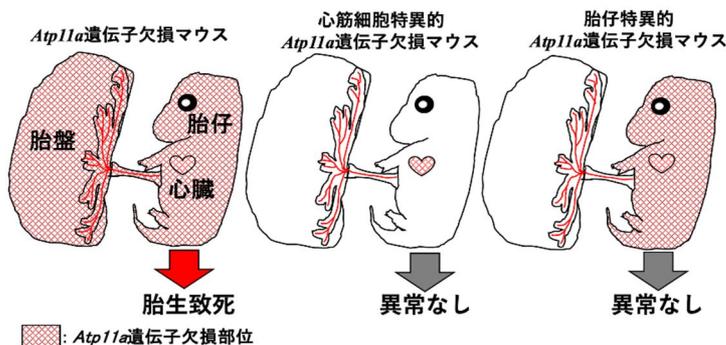


図 1 *Atp11a* 遺伝子欠損マウスは胎生致死となる。一方、心筋細胞特異的・胎仔特異的 *Atp11a* 遺伝子欠損マウスは正常に発生する。

発表論文: [Ochiai, Y., Suzuki, C., Segawa, K., Uchiyama, Y., and Nagata, S.](#): Inefficient development of syncytiotrophoblasts in the *Atp11a*-deficient mouse placenta. **Proc. Nat. Acad. Sci. USA.** 119, e2200582119, 2022

(2) ATP11A の基質特異性

東北大学病院小児科のグループは、発達遅延と精神神経疾患の患者の *Atp11a* 遺伝子に de novo 突然点変異(Q84E)を検出した。そこで対応する変異を持ったノックインマウスを樹立したところ、このマウスは神経障害により周産期に死亡した。この変異体は ATP11A の最初の膜貫通セグメントにアミノ酸置換 (Q84E) を引き起こす。そこで、*Atp11a*、*Atp11c* 欠損細胞にこの変異 ATP11A を導入しそのフリッパーゼ活性を測定したところ、変異型 ATP11A は PtdSer ばかりでなく、PtdCho をも反転させた (図 2)。異常な PtdCho の細胞内側への移送により、細胞膜外葉の PtdCho 濃度が著しく減少したが、これを補うようにスフィンゴミエリン (SM) 濃度が増加した。このリン脂質の分布の変化により、コレステロールの分布、スフィンゴミエリナーゼに対する感受性などの細胞特性が変化していた。これらの結果は、細胞膜フリッパーゼの基質特異性の変化が細胞の生理的特性に大きく影響を与えることを示している。

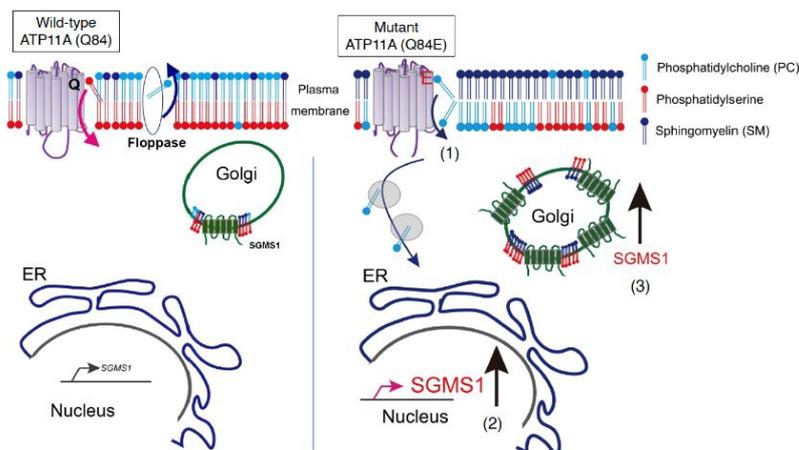


図 2 *Atp11a* 遺伝子の Q84E 変異による脂質代謝異常。

左図：ATP11A フリッパーゼは細胞膜に存在し PtdSer や PtdEtn を特異的に細胞膜外層から内層へ転移させる。右図：神経疾患の患者で見出された Q84E 変異を持つ ATP11A 変異体は PtdSer ばかりでなく PtdCho に対するフリッパーゼ活性も示し、内層へ移動した PtdCho は SM 合成酵素(SGMS1)の遺伝子発現を増加、大量の SM が細胞膜外層に認められた。このため細胞の増殖能が低下するとともに極めて低濃度の SM 分解酵素により細胞は破裂した。

発表論文：Segawa, K., Kikuchi, A., Noji, T., Sugiura, Y., Hiraga, K., Suzuki, C., Haginoya, K., Kobayashi, Y., Matsunaga, M., Ochiai, Y., Yamada, K., Nishimura, T., Iwasawa, S., Shoji, W., Sugihara, F., Nishino, K., Kosako, H., Ikawa, M., Uchiyama, Y., Suematsu, M., Ishikita, H., Kure, S., and Nagata, S.: A sublethal ATP11A mutation associated with neurological deterioration causes aberrant phosphatidylcholine flipping in plasma membranes. *J. Clin. Invest.* 131: e148005 (2021)

(3) XKR8 の 3 次構造とリン脂質のスクランプリング

ヒト XKR8 は Basigin と 1:1 のダイマーを形成する。この複合体を Sf9 細胞で産生・精製し、Cryo-EM 解析によりその構造を決定した。その構造は細胞質側に広がった長方体の形状をしており、その表面には PtdCho が挿入された疎水性の溝が存在した。また、その溝の分子中央側には 10 個の親水性のアミノ酸が階段状に配置された空間が存在し、リン脂質はこの空間を通過して転移すると考えられた。そこで、これら残基に変異を導入して解析した結果、分子中央部の 4 個の親水性アミノ酸は分子の安定性、6 個のアミノ酸はスクランブラーゼ活性に必須であることが判明した。一方、階段状に配置された親水性アミノ酸の上部には Tryptophane (W) が存在し、この残基を変異させると分子は構成的に活性化された。このことからこの残基はスクランブラーゼの gate keeper として作用していると考えられる。さらに、XKR8-Basigin 複合体をナノディスク (脂質二重層をスキャフォールドタンパク質で固定した構造物) に包埋後、Cryo-EM 法によりその構造を解析した。その結果、XKR8 の C-末端部位が分子の底辺にプラグのように結合、分子がスクランブラーゼとして作用することを抑制していることが判明した。実際、このプラグ部位に点変異を導入するとその変異体は構成的にスクランブラーゼ活性を示した。

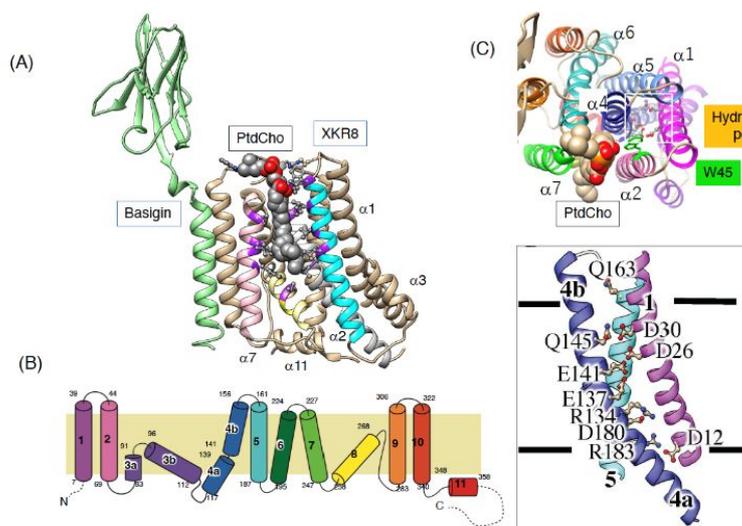


図 3 : XKR8-BSG 複合体の構造

(A) Cryo-EM 法により明らかとなった XKR8-BSG 複合体の 3 次構造。(B) XKR8 に見出された膜貫通領域。(C) XKR8 分子の中央部に認められた親水性アミノ酸からなるトンネル。上面からと側面から見たアミノ酸配置を上部、下部に示した。

発表論文：(1) Sakuragi, T., Kanai, R., Tsutsumi, A., Narita, H., Onishi, E., Nishino, K., Miyazaki, T., Baba, T., Kosako, H., Nakagawa, A., Kikkawa, M., Toyoshima, C., and Nagata, S.: The tertiary structure of the human Xkr8-Basigin complex that scrambles phospholipids at plasma membranes. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 28: 825-834 (2021)

(2) Sakuragi, T., Kanai, R., Otani, M., Kikkawa, M., Toyoshima, C., and Nagata, S.: The role of the C-terminal tail region as a plug to regulate XKR8 lipid scramblase. *J. Biol. Chem.* 300, 105755. (2024)

(4) ATP による PtdSer の暴露と XK スクランブラーゼ

P2X7 を発現するマウス T リンパ球株を高濃度の ATP で処理すると細胞は速やかに、PtdSer を暴露する。この細胞に Cas9 と GECKO sgRNA library を導入、ATP の刺激での PtdSer 暴露が減

少した細胞集団を FACS により分別、その染色体 DNA を次世代 sequencing で解析、*Eros*、*Xk*、*Vps13a* 遺伝子を同定した。*Eros* は P2X7 の細胞膜への局在に必須のシャペロンとして機能した。*Xk* は *XKR8* と同じ family に属するタンパク質である。一方、*VPS13A* は細胞内小器官の間で脂質を交換する lipid transporter として報告されていた。私達は *Xk* と *VPS13A* が細胞膜上で複合体を形成すること、この複合体が ATP による PtdSer の暴露に必須であることを見出した。*Xk* と *VPS13A* はともに有棘赤血球舞踏病の責任遺伝子であることから、以上の結果は *Xk-VPS13A* によるリン脂質のスクランプリングが神経細胞や赤血球の恒常性維持に必須の役割を果たしていることを示している。

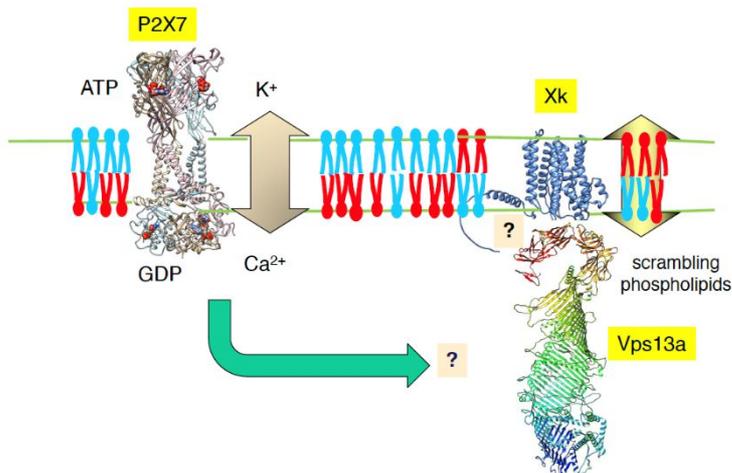


図 4 : ATP による PtdSer の暴露

がん組織や炎症組織では細胞外 ATP の濃度が増加する。ATP はその受容体 P2X7 に結合し、未同定のシグナル伝達機構を介して *Xk-Vps13a* 複合体を活性化、PtdSer を細胞表面に暴露する。

発表論文 : (1) [Ryoden, Y., Segawa, K., and Nagata, S.](#): Requirement of *Xk* and *Vps13a* for the P2X7-mediated phospholipid scrambling and cell lysis in mouse T cells. **Proc. Nat. Acad. Sci. USA** 119: e2119286119 (2022)

(2) [Ryoden, Y., Fujii, T., Segawa, K., and Nagata, S.](#): Functional expression of the P2X7 ATP receptor requires *Eros*. **J. Immunol.** 204, 559-568 (2020).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Sakuragi, T., Kanai, R., Otani, M., Kikkawa, M., Toyoshima, C., Nagata, S.	4. 巻 300
2. 論文標題 The role of the C-terminal tail region as a plug to regulate XKR8 lipid scramblase	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 105755
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbc.2024.105755	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 Nagata, S.	4. 巻 100
2. 論文標題 Cloning of human Type I interferon cDNAs	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Proceedings of the Japan Academy, Series B	6. 最初と最後の頁 1~14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2183/pjab.100.001	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 Sakuragi, T., Nagata, S.	4. 巻 24
2. 論文標題 Regulation of phospholipid distribution in the lipid bilayer by flippases and scramblases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Reviews Molecular Cell Biology	6. 最初と最後の頁 576~596
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41580-023-00604-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 Ryoden, Y., Segawa, K., Nagata, S.	4. 巻 119
2. 論文標題 Requirement of Xk and Vps13a for the P2X7-mediated phospholipid scrambling and cell lysis in mouse T cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2119286119
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2119286119	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 Ochiai, Y., Suzuki, C., Segawa, K., Uchiyama, Y., Nagata, S.	4. 巻 119
2. 論文標題 Inefficient development of syncytiotrophoblasts in the Atp11a-deficient mouse placenta	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2200582119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200582119	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 Miyata, Y., Yamada, K., Nagata, S., Segawa, K.	4. 巻 298
2. 論文標題 Two types of type IV P-type ATPases independently re-establish the asymmetrical distribution of phosphatidylserine in plasma membranes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 102527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2022.102527	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 Ryoden, Y., Nagata, S.	4. 巻 44
2. 論文標題 The XK plasma membrane scramblase and the VPS13A cytosolic lipid transporter for ATP induced cell death	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BioEssays	6. 最初と最後の頁 2200106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bies.202200106	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 Miyata, Y., Segawa, K.	4. 巻 3
2. 論文標題 Protocol to analyze lipid asymmetry in the plasma membrane	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 101870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2022.101870	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 Sakuragi, T., Kanai, R., Tsutsumi, A., Narita, H., Onishi, E., Nishino, K., Miyazaki, T., Baba, T., Kosako, H., Nakagawa, A., Kikkawa, M., Toyoshima, C., Nagata, S.	4. 巻 28
2. 論文標題 The tertiary structure of the human Xkr8-Basigin complex that scrambles phospholipids at plasma membranes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Structural & Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 825 ~ 834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41594-021-00665-8	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 Segawa, K., 21人, Nagata, S.	4. 巻 131
2. 論文標題 A sublethal ATP11A mutation associated with neurological deterioration causes aberrant phosphatidylcholine flipping in plasma membranes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 e148005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci148005	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 Caronni, N., 19人, Nagata, S., Benvenuti, F.	4. 巻 12
2. 論文標題 TIM4 expression by dendritic cells mediates uptake of tumor-associated antigens and anti-tumor responses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22535-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 該当する

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 27件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 長田 重一
2. 発表標題 生化学に魅せられて
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会 (福岡) (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長田 重一
2. 発表標題 Regulation of phospholipid distribution in the lipid bilayer by flippases and scramblases
3. 学会等名 The 18th International Symposium of The Institute Network for Biomedical Sciences (Tokyo) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長田 重一
2. 発表標題 生化学に魅せられた50年―豚の肝臓から細胞の死
3. 学会等名 大隅基礎科学創成財団 第7期 第1回創発セミナー (On-line) (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長田 重一
2. 発表標題 細胞膜フリッパーゼとスクランブラーゼとその異常
3. 学会等名 実験動物中央研究所 講演会 (横浜) (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長田 重一
2. 発表標題 Regulation of phospholipid distribution by flippase and scramblase
3. 学会等名 The 3rd Japan and Australia Meeting on Cell Death 2023 (Melbourne, Australia) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長田 重一
2. 発表標題 ブタの肝臓から50年
3. 学会等名 第1回「AKIRA塾」(大阪)(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長田 重一
2. 発表標題 Regulation of phospholipid distribution in the lipid bilayer by flippases and scramblases
3. 学会等名 第2回国際臨床免疫シンポジウム (鎌倉)(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長田 重一
2. 発表標題 細胞膜におけるリン脂質フリッパーゼとスクランブラーゼ (Flippase and Scramblase at the Plasma Membrane)
3. 学会等名 第44回日本造血・免疫細胞療法学会総会(横浜)(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長田 重一
2. 発表標題 細胞死研究から細胞膜の非対称性の研究
3. 学会等名 金沢大学ナノ精密医学・理工学卓越大学院プログラム「Student-Selected Seminar」(金沢)(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬川 勝盛
2. 発表標題 細胞膜リン脂質の非対称性と脆弱性
3. 学会等名 第32回日本サイトメトリー学会学術集会 (On-line) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長田 重一
2. 発表標題 細胞死研究から細胞膜の非対称性の研究
3. 学会等名 初夏のセミナー (生化学若い研究者の会 近畿支部主催) (大阪) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長田 重一
2. 発表標題 ATP-induced phosphatidylserine exposure and cell death
3. 学会等名 EMBO Workshop (Guent, Belguim) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長田 重一
2. 発表標題 リン脂質フリッパーゼとスクランブラーゼ 作用機構とその異常による疾患
3. 学会等名 第50回日本臨床免疫学会総会 (東京) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 櫻木 崇晴
2. 発表標題 Structural analysis of the XKr8-Basigin complex that scrambles phospholipids at the plasma membrane
3. 学会等名 The 29th Federation of Asian and Oceanian Biochemists and Molecular Biologists Conference & the 2022 Chinese Society of Biochemistry and Molecular Biology Online Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 櫻木 崇晴
2. 発表標題 細胞膜リン脂質スクランブラーゼXkr8-Basigin複合体の構造解析
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会(名古屋)(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬川 勝盛
2. 発表標題 Phosphatidylserine-mediated sensing and clearance of dying cells
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会(名古屋)(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長田 重一
2. 発表標題 ATPによるフォスファチジルセリンの暴露と細胞死
3. 学会等名 第3回 細胞死コロキウム(東京)(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬川 勝盛
2. 発表標題 細胞膜リン脂質の非対称性と生理作用
3. 学会等名 第3回 細胞死コロキウム（東京）（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬川 勝盛
2. 発表標題 細胞膜リン脂質の非対称分布の分子機構と生理作用
3. 学会等名 第9回JFAS研究会（東京）（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 瀬川 勝盛
2. 発表標題 細胞膜リン脂質の非耐用性と生理機能
3. 学会等名 第11回日本生物工学会コロキウム（東京）（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長田 重一
2. 発表標題 Flippase and Scramblase
3. 学会等名 The Beutler Institute Distinguished Lecture Series at Xiamen University (On-line)（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長田 重一
2. 発表標題 An XK-VPS13A complex as a lipid scramblase
3. 学会等名 5th VPS13 Forum on the interplay of VPS13 proteins and XK in membrane lipid dynamics (On-line) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長田 重一
2. 発表標題 Phospholipid Flippases and Scramblases
3. 学会等名 The 27th Annual Meeting of the Kyoto Cornea Club (滋賀) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長田 重一
2. 発表標題 細胞膜フリッパーゼとスクランブラーゼその異常による病気
3. 学会等名 第30回日本リウマチ学会近畿支部学術集会 (On-line) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 櫻木 崇晴
2. 発表標題 細胞膜リン脂質スクランブラーゼであるヒトXkr8-Basigin複合体の立体構造
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 (横浜) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀬川 勝盛
2. 発表標題 Physiology & Pathology of plasma membrane flippases
3. 学会等名 The 16th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences KEY FORUM 2021 International Symposium (熊本) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀬川 勝盛
2. 発表標題 Asymmetry & vulnerability of the plasma membrane
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 (横浜) (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 X K 及び / 又は V P S 1 3 A の利用	発明者 長田重一、領田優太	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2022/036003	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 P2X7依存的細胞死調節剤	発明者 長田重一、領田優太	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、US63/248709	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>長田重一研究室 http://biochemi.ifrec.osaka-u.ac.jp/ 大阪大学免疫学フロンティア研究センター News & Topics Topics http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/topics/20221104-0830.htm 大阪大学免疫学フロンティア研究センター News & Topics Research http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/research/20220428-1130.htm 大阪大学免疫学フロンティア研究センター News & Topics Research http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/research/20220210-1000.htm 長田重一研究室 http://biochemi.ifrec.osaka-u.ac.jp/</p> <p>大阪大学免疫学フロンティア研究センター News & Topics Research http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/research/20210819-0216.htm 大阪大学免疫学フロンティア研究センター News & Topics Research http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/research/20211012-1200.htm 大阪大学免疫学フロンティア研究センター News & Topics Research http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/research/20220210-1000.htm</p>

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	瀬川 勝盛 (SEGAWA Katsumori) (20542971)	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授 (12602)	
研究分担者	櫻木 崇晴 (SAKURAGI Takaharu) (10867906)	大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任助教(常勤) (14401)	

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