

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19329

研究課題名（和文）新種リン脂質の発見と機能解明

研究課題名（英文）Biological roles of a new family of phospholipids

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） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：リン脂質は細胞膜の構成など、水溶性物質では代替できない機能を発揮する分子群であり、親水性の頭部構造によって分類される。現在、約10種類の親水性頭部について研究が進んでいるが、生体には未知の脂質がまだ豊富に眠っていると考えられている。本研究でヘッドグループにアミノ酸派生体を有する新規リン脂質を同定することができた。そのノックダウンで細胞内新規脂質レベルが顕著に低下する合成酵素を探索し、見出した。この酵素のノックアウトマウスを得て、解析を進めつつあるが、これまでのところ、生後間もなく死亡する顕著な異常が認められている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の企図は、新種リン脂質の発見が幅広い生命科学分野で未解明な生命現象の理解を導く新しい切り口となり、研究のブレークスルーをもたらす可能性にあった。本研究の成果は、新しい生体分子の発見であり、その神経系における重要な生理機能を示す知見が得られた。さらに、生成に関わる新規の酵素をさらに見出した。いくつかの新規脂質候補を見出しているが、学術的意義を明確にするにはインパクトのあるジャーナルで公表する必要がある。このために生理活性物質の化学合成が必須であり、現在進めている。新しい研究の糸口がつかめたので、医薬応用も見据えた基礎研究を今後さらに展開したい。

研究成果の概要（英文）：Phospholipids are a group of molecules that perform functions that cannot be replaced by water-soluble substances, such as the composition of cell membranes, and are classified according to their hydrophilic head structure. About ten types of hydrophilic heads have been identified and studied, but it is believed that there are still a wealth of unknown lipids in living organisms. In this study, we identified a novel phospholipid. We searched for and found a synthase whose knockdown markedly reduces the level of the novel intracellular lipid. We have obtained a knockout mouse strain of this synthase and are analyzing them, and so far, we have observed a marked abnormality that results in death shortly after birth.

研究分野：生命科学

キーワード：リン脂質 生理活性物質

## 1. 研究開始当初の背景

脂質の定義は有機溶媒に溶けやすい生体分子 (IUPAC より) であり、細胞膜を構成するなど、水溶性物質では代替できない機能を発揮する分子群である。本研究で着目した脂質はグリセロリン脂質である。一分子のグリセロールに二分子の脂肪酸が結合した疎水部をもち、また、ヘッドグループと呼ばれる水溶性物質と結合した両親媒性物質である。リン脂質の種類は、ヘッドグループ構造によって分類されている。ヘッドグループにコリンをもつホスファチジルコリン、エタノールアミンをもつホスファチジリエタノールアミンのように命名されている。水溶性物質を主役としてとらえた場合、水溶性物質のホスファチジル化体と言うこともできる。。

## 2. 研究の目的

本研究の企図は、新種リン脂質の発見が、幅広い生命科学分野で未解明な生命現象の理解を導く新しい切り口となり、研究のブレイクスルーをもたらす可能性にある。既知のリン脂質生合成では、ヘッドグループとなる水溶性物質のリン酸化体もしくは CDP 化体が中間体となる。そこで、そのような派生体が存在する水溶性生理活性物質をリストアップした。この中から、これまでに報告のないヘッドグループ構造をもつ新規リン脂質の発見を目的とした。

## 3. 研究の方法

リン脂質抽出および誘導体化、疎水性カラムクロマトグラフィー/タンデム質量分析法でリン脂質の検出と測定を行う。親イオンと娘イオンの質量電荷比をペアとして分子を同定する多重反応モニタリング (MRM) の方法をとった。MRM は高感度で定量性に優れる一方、網羅性は乏しいリピドミクス解析であるため、候補分子の狙いを定める論理が肝要となる。そこで上述の中間体が存在する水溶性生理活性物質群に焦点を絞り解析を行った。解析対象となる生物試料としては、例えば神経伝達物質をヘッドグループに持つ脂質探索については神経系の培養細胞を用いるなどして、多種の臓器、組織由来の試料を用いた。

## 4. 研究成果

本研究でヘッドグループにアミノ酸派生体を有する新規リン脂質を同定することができた。そのノックダウンで細胞内新規脂質レベルが顕著に低下する合成酵素を探索し、

見出した。この合成酵素のノックアウトマウスを得て、解析を進めつつあるが、これまでのところ、ホモ欠損個体は生後間もなく死亡する顕著な異常が認められている。今後は酵素の機能解析を通じて、新規リン脂質の生理機能解明を行うと同時に、同定している他の新規リン脂質群についても、化学合成と生体内機能解明を進めて、新規研究分野の創出につなげたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 9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 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 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 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 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 Iguchi Akihiro, Takatori Sho, Kimura Shingo, Muneto Hiroki, Wang Kai, Etani Hayato, Ito Genta, Sato Haruaki, Hori Yukiko, Sasaki Junko, Saito Takashi, Saido Takaomi C., Ikezu Tsuneya, Takai Toshiyuki, Sasaki Takehiko, Tomita Taisuke	4. 巻 26
2. 論文標題 INPP5D modulates TREM2 loss-of-function phenotypes in a -amyloidosis mouse model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 106375 ~ 106375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2023.106375	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6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)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, 羽瀨 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			
米国	University of Michigan			
英国	Babraham Institute			