

課題番号 :25 指 201

研究課題名 :生活習慣などにおける脂質バイオマーカー探索 主任研究者名 :清水孝雄

分担研究者名 :

キーワード :エイコサノイド、脂肪酸、リン脂質、生活習慣病、潰瘍性大腸炎

研究成果 : 脂質バイオマーカー探索のための検出システムを開発した。そのシステムを利用して脂質代謝酵素欠損マウス各種組織のリン脂質、脂肪酸、エイコサノイドを網羅的に解析した。

LPCAT2 欠損マウス:血小板活性化因子(platelet-activating factor, PAF)生合成酵素 12 組織を測定した。定常状態でのエイコサノイドに大きな差はなかったが、PAF は減少していた。脂肪酸やリン脂質組成に変動はなかった。in vitro の LPCAT2 活性から、アラキドン酸含有ホスファチジル コリン量に変動すると予測していたが、ほとんど変化しなかった。LPCAT2 は急性炎症時に PAF 産生に 寄与しているのだろう。

LPCAT3 欠損マウス:多種多様なリン脂質生合成酵素 出生後 1 日でほとんど全て死亡してしまうため、出生後 P1 マウスの 9 組織を解析した。多くの組織において、主にアラキドン酸を含む高度不飽和脂肪酸が減少していた。また、アラキドン酸を含むリン脂質(ホスファチジルコリンなど)も減少していた。これらは、LPCAT3 が広範囲に発現し、高度不飽和脂肪酸をリン脂質に組み込む活性を持つ事と一致している。なぜ、LPCAT3 を欠損すると新生児致死 になるのかを解明する必要がある。

LPAAT3:ドコサヘキサエン酸(DHA)含有リン脂質生合成酵素

LPAAT3 はリン脂質に DHA を組み込む酵素として最初に同定された。いくつかの組織を調べた結果、予測通り精巢の DHA や DHA 含有リン脂質が減少していた。LPAAT3 欠損マウス研究から DHA と生殖機能 の関係を調べられる。 また、DHA 代謝物の機能についても解析を進めたい。

Subject No.

:25 指 201

: Screening of lipid biomarkers associated with lifestyle diseases : Takao Shimizu

: Eicosanoid, fatty acid, phospholipid, lifestyle disease, ulcerative colitis :

LPCAT2-KO mice: platelet-activating factor (PAF) biosynthesis

Under resting condition, eicosanoids, fatty acids, and phospholipids of LPCAT2-KO were similar to those of wild-type (WT, control) mice. Only PAF was decreased in LPCAT2-KO mice. These results indicate that LPCAT2 may contribute to biosynthesis of PAF, but not affect phospholipid composition under this condition.

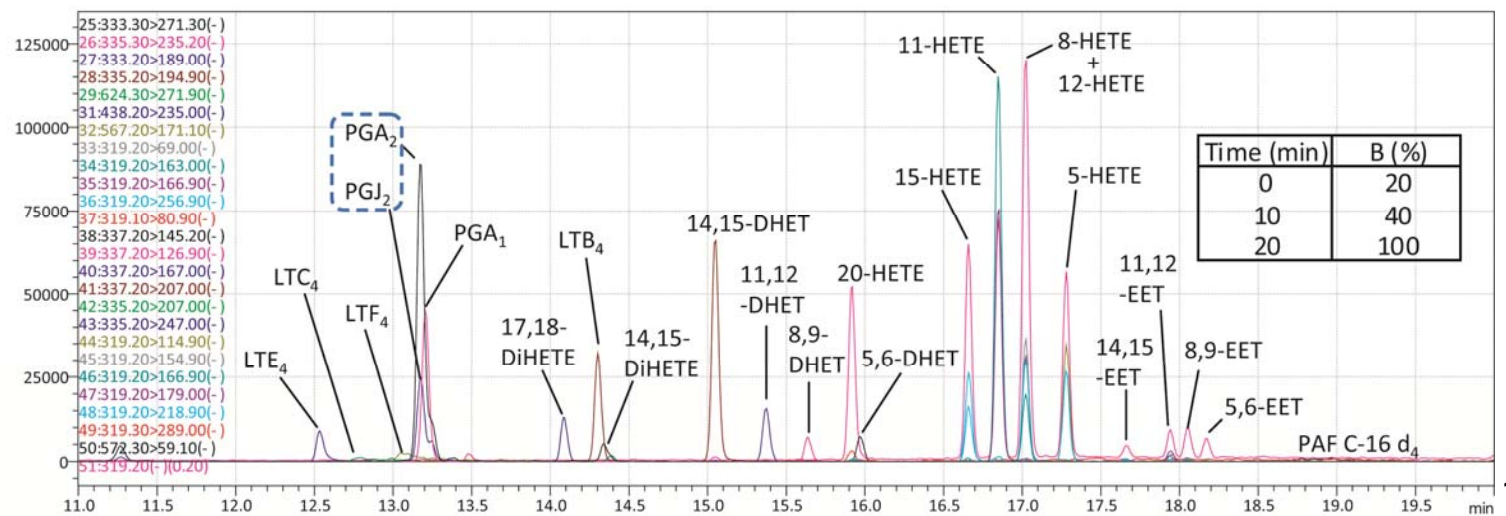
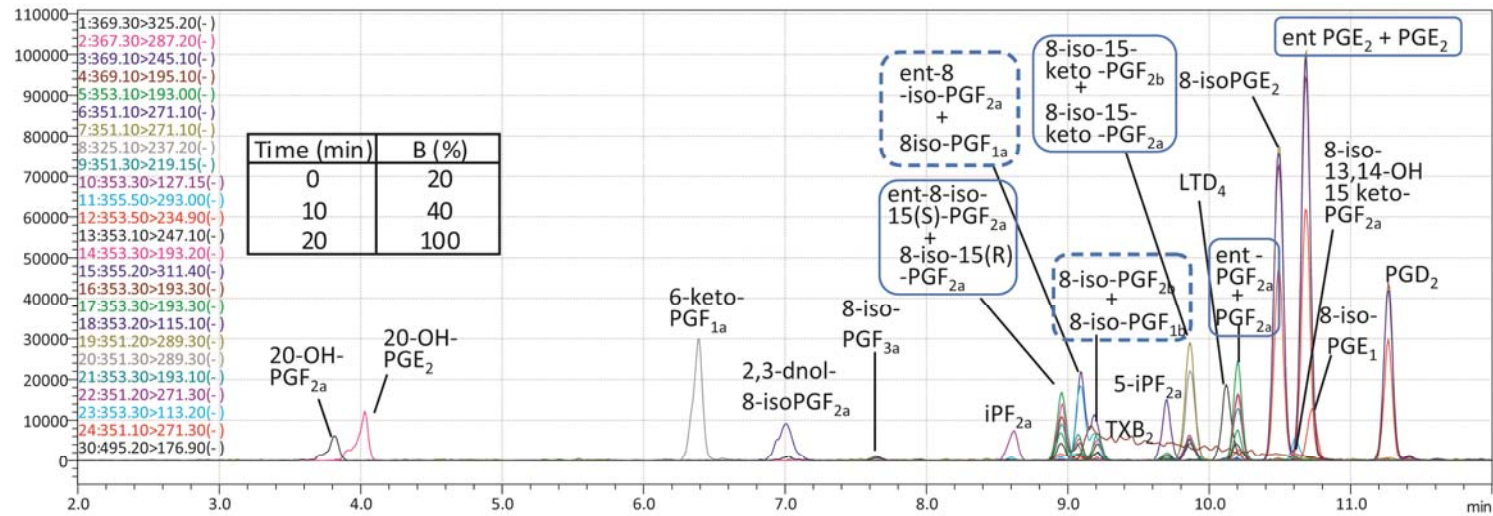
LPCAT3-KO mice: biosynthesis of broad types of phospholipids

LPCAT3-KO mice died within 4 days after birth. We checked lipid profiles of P1 of LPCAT3-KO mice. Polyunsaturated fatty acids, especially arachidonic acid (AA) and AA containing phospholipids were decreased in LPCAT3-KO tissues. Biochemical property of LPCAT3 could explain the lipid profiling. It is important to study the correlation of lipid compositions and newborn lethality of LPCAT3-KO mice.

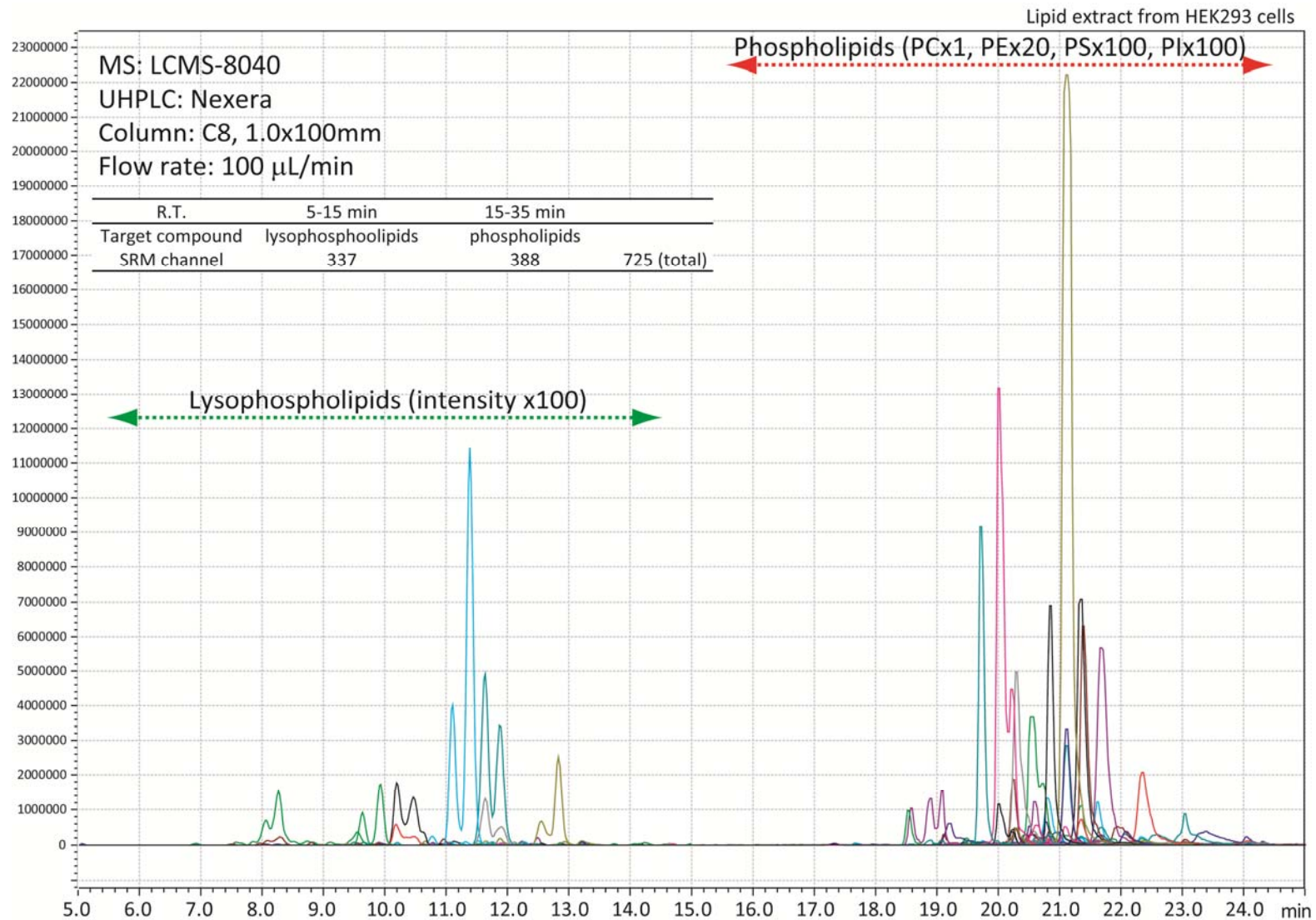
LPAAT3: biosynthesis of docosahexaenoic acid (DHA) containing phospholipids LPAAT3 is mainly expressed in the testis and its mRNA is upregulated age-dependently. LPAAT3 plays important roles in DHA accumulation in various tissues. DHA, DHA containing phospholipids, or DHA metabolites may play important roles in various tissues.

# アラキドン酸代謝物の一斉測定例

## 2013年version



# 網羅的SRMによるリン脂質測定例



研究発表及び特許取得報告について

課題番号：25指201

研究課題名：生活習慣病創薬創出に資する新規バイオマーカーの探索研究班

主任研究者名：清水 孝雄

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Mast cell maturation is driven via a group III phospholipase A2-prostaglandin D2-DP1 receptor paracrine axis.	Taketomi Y, Ueno N, Kojima T, Sato H, Murase R, Yamamoto K, Tanaka S, Sakanaka M, Nakamura M, Nishito Y, Kawana M, Kambe N, Ikeda K, Taguchi R, Nakamizo S, Kabashima K, Gelb MH, Arita M, Yokomizo T, Nakamura M, Watanabe K, Hirai H, Nakamura M, Okayama Y, Ra C, Aritake K, Urade Y, Morimoto K, Sugimoto Y, Shimizu T, Narumiya S, Hara S, Murakami M.	Nat Immunol	14	2013
Excitotoxicity-induced immediate surge in hippocampal prostanoid production has latent effects that promote chronic progressive neuronal death. Prostaglandins Leukot. Essent.	Yoshikawa, K., Kita, Y., Furukawa, A., Kawamura, N., Hasegawa- Ishii, S., Chiba, Y., Takei, S., Maruyama, K., Shimizu, T., Shimada, A.	Fatty Acids.	88	2013
Alkylglycerol monooxygenase as a potential modulator for PAF synthesis in macrophages.	Tokuoka M, S., Kita, Y., Shindou, H., Shimizu, T.	Biochem Biophys Res Commun.	436	2013

研究発表及び特許取得報告について

Acute inhibition of diacylglycerol lipase blocks endocannabinoid-mediated retrograde synaptic suppression: evidence for on-demand biosynthesis of 2-arachidonoylglycerol.	Hashimotodani, Y., Ohno-Shosaku, T., Tanimura, A., Kita, Y., Sano, Y., Shimizu, T., Marzo, Vincenzo Di, and Kano, M.	J. Physiol.	591	2013
Identification of Sec14-like 3 as a novel lipid-packing sensor in the lung.	Hishikawa, D., Shindou, H., Harayama, T., Ogasawara, R., Suwabe, A. and Shimizu, T.	FASEB J.	27	2013
TDAG8 activation inhibits osteoclastic bone resorption.	Hikiji, H., Endo, D., Horie, K., Harayama, T., Akahoshi, N., Igarashi, H., Kihara, Y., Yanagida, K., Takeda, J., Koji, T., Shimizu, T., and Ishii, S.	FASEB J.	28	2013
Antiobese function of platelet-activating factor: increased adiposity in platelet-activating factor receptor-deficient mice with age.	Sugatani, J., Sadamitsu, S., Yamaguchi, M., Yamazaki, Y., Higa, R., Hattori, Y., Uchida, T., Ikari, A., Sugiyama, W., Watanabe, T., Ishii, S., Miwa, M., Shimizu, T.	FASEB J.	28	2013
A Novel Lysophosphatidic Acid Acyltransferase Enzyme (LPAAT4) with a Possible Role for Incorporating Docosahexaenoic Acid into Brain Glycerophospholipids.	Eto, M., Shindou, H., and Shimizu, T.	Biochem Biophys Res Commun.	443	2013
Diversity and function of membrane glycerophospholipids generated by the remodeling pathway in mammalian cells.	Hishikawa, D., Hashidate, T., Shimizu, T., and Shindou, H.	J. Lipid Res.	55	2014

研究発表及び特許取得報告について

Interplay between CXCR2 and BLT1 facilitates neutrophil infiltration and resultant keratinocyte activation in a murine model of imiquimod-induced psoriasis	Sumida, H., Yanagida, K., Kita, Y., Abe, J., Matsushima, K., Nakamura, M., Ishii, S., Sato, S., and Shimizu, T.	J. Immunol.	192	2014
12-Hydroxyhpetadecatrienoic acid promotes epidermal wound healing by accelerating keratinocyte migration via BLT2 receptor.	Liu, M., Saeki, K., Matsunobu, T., Okuno, T., Koga, T., Sugimoto, Y., Yokoyama, C., Nakamizo, S., Kabashima, K., Narumiya, S., Shimizu, T., and Yokomizo, T.	J. Exp. Med.	in press	2014
Rapid Production of Platelet-activating Factor Is Induced by Protein Kinase C $\alpha$ -mediated Phosphorylation of Lysophosphatidylcholine Acyltransferase 2.	Morimoto, R., Shindou, H., Tarui, M., and Shimizu, T.	J. Biol. Chem.	in press	2014
Lysophospholipid acyltransferases mediate phosphatidylcholine diversification to achieve the physical properties required in vivo.	Harayama, T., Eto, M., Shindou, H., Kita, Y., Otsubo, E., Hishikawa, D., Ishii, S., Sakimura, K., Mishina, M., and Shimizu, T.	Cell metab.	in press	2014
Selective inhibitors of a PAF biosynthetic enzyme lysophosphatidylcholine acyltransferase 2.	Tarui, M., Shindou, H., Kumagai, K., Morimoto, R., Harayama, T., Hashidate, T., Kojima, H., Okabe, T., Nagano, T., Nagase, T., and Shimizu, T.	J. Lipid Res.	in press	2014
血小板活性化因子(PAF)生合成酵素(LPCATs)阻害剤の検討	垂井愛、進藤英雄、森本亮、衛藤樹、原山武士、長瀬隆英、清水孝雄	分子呼吸器病、先端医学社	17	2013
グリセロリン脂質リモデリング	進藤英雄	医学のあゆみ	248	2014

研究発表及び特許取得報告について

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
「脂肪細胞分化におけるリン脂質リモデリング酵素(リゾリン脂質アシル基転移酵素)の解析」	衛藤樹、進藤英雄、原山武士、柳田圭介、清水孝雄	日本脂質生化学会	ホテル松島大観荘、日本、松島	2013年6月
High-speed monitoring method for eicosanoids and related compounds using liquid chromatography / mass spectrometry	Masaki Yamada, Yoshihiro Kita, Suzumi Tokuoka, Takahiro Kohira, Takao Shimizu	61st ASMS Conference on Mass Spectrometry	米国 ミネアポリスコンベンションセンター	2013年6月
A very fast triple quadrupole mass spectrometer as a tool for SRM-based phospholipidomics	Yoshihiro Kita, Suzumi M.Tokuoka, Masaki Yamada, and Takao Shimizu	61st ASMS Conference on Mass Spectrometry	米国 ミネアポリスコンベンションセンター	2013年6月
Glycerophospholipid metabolism and biological functions	清水孝雄	2013 FASEB Summer Research Conference Lysophospholipid and Other Related Mediators – From Bench to Clinic	ヒルトンニセコビレッジ 北海道ニセコ村 日本	2013年8月
Monoacylglycerol lipase mediates lipopolysaccharide-induced fever in mice	Yoshihiro Kita, Asami Tanimura, Maya Yamazaki, Kenji Sakimura, Masanobu Kano, Takao Shimizu	FASEB Science Research Conferences (Lysophospholipid and other Related Mediators - From Bench to Clinic)	ヒルトンニセコビレッジ (北海道ニセコ町)	2013年8月
リゾリン脂質アシル転移酵素による生体膜リン脂質多様性形成	進藤英雄、清水孝雄	第86回日本生化学会シンポジウム	パシフィコ横浜、神奈川県	2013年9月
Analysis of human leukotriene B4 type I receptor phosphorylationsites by Phos-tag SDS-PAGE	Yoshimitsu Nakanishi, Keisuke Yanagida, Takao Shimizu, Motonao Nakamura	Bioactive lipid in Cancer, Inflammation, and Related Diseases, 13th International Conference	Sheraton Puerto Rico, San Juan, Puerto Rico	2013年11月



研究発表及び特許取得報告について

Lipid mediators: enzymes and receptors	Shimizu Takao	3th International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation, and Related Diseases	Sheraton Puerto Rico, San Juan, Puerto Rico	2013年11月
Discovery of a selective inhibitor for the PAF biosynthetic enzyme lysophosphatidylcholine acyltransferase 2	Megumi Tarui, Hideo Shindou, Ryo Morimoto, Miki Eto, Takeshi, Harayama, Kazuo Kumagai, Tetsuo Nagano, Takahide Nagase, Takao Shimizu	13th International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation, and Related Diseases	Sheraton Puerto Rico Hotel , Puerto Rico, San Juan	2013年11月
Acceleration of platelet-activating factor biosynthesis by phosphorylated lysophosphatidylcholine acyltransferase 2	Ryo Morimoto, Hideo Shindou, Megumi Tarui, and Takao Shimizu	13th International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation, and Related Diseases	Sheraton Puerto Rico Hotel , Puerto Rico, San Juan	2013年11月
肺サーファクタントのリン脂質と呼吸機能	進藤英雄	日本肺サーファクタント・界面医学会 第49回学術研究会 特別講演	東京医科大学、東京都新宿区	2013年11月
イミキモド誘発マウス乾癬様皮疹における好中球浸潤の機序と役割の解明	住田隼一、柳田圭介、北芳博、阿部淳、松島綱治、中村元直、石井聡、佐藤伸一、清水孝雄	第41回日本臨床免疫学会総会	海峡メッセ下関、下関市、日本	2013年11月
Sec14L3 a novel protein recognizing liposome curvature and packing defect	清水孝雄	LIPID MAPS Annual Meeting 2014:Lipidmics Impact on Cell Biology, Inflammation and Metabolic Disease	Scripps Seaside Forum UCSD, La Jolla CA, USA	2014年5月

研究発表及び特許取得報告について

Monoacylglycerol lipase mediates fever via hypothalamic prostaglandin E2 production	Yoshihiro Kita, Kenji Yoshida, Suzumi M. Tokuoka, Fumie Hamano, Kenji Sakimura, Masanobu Kano, Takao Shimizu	LIPID MAPS Annual Meeting 2014:Lipidmics Impact on Cell Biology, Inflammation and Metabolic Disease	Scripps Seaside Forum UCSD, La Jolla CA, USA	2014年5月
Development of glycerophospholipid profiling methods using ternary gradient liquid chromatography/high-speed triple quadrupole mass spectrometry	Suzumi Tokuoka, Yoshihiro Kita, Masaki Yamada, Takao Shimizu	LIPID MAPS Annual Meeting 2014:Lipidmics Impact on Cell Biology, Inflammation and Metabolic Disease	Scripps Seaside Forum UCSD, La Jolla CA, USA	2014年5月
Deficiency of monoacylglycerol lipase attenuates diet-induced obesity in an endocannabinoid system-independent manner	Kenji Yoshida, Yoshihiro Kita, Suzumi Tokuoka, Kenji Sakimura, Masanobu Kano, Takao Shimizu	LIPID MAPS Annual Meeting 2014:Lipidmics Impact on Cell Biology, Inflammation and Metabolic Disease	Scripps Seaside Forum UCSD, La Jolla CA, USA	2014年5月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日

特許取得状況について ※出願申請中のものは( )記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当無し				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこ