

課題番号 : 24指001
研究課題名 : 生体膜脂質生合成メカニズム解明と脂質バイオマーカーの探索
主任研究者名 : 清水孝雄
分担研究者名 :

キーワード : 生体膜リン脂質、リゾリン脂質アシル転移酵素、生理活性脂質、脂質バイオマーカー
研究成果 :

平成26年には合計9報の英文原著論文を発表し、また、1編の英文総説を発表した。
主な論文は以下の通りである。

Harayama et al. Cell Metab. 2014: 生体膜リン脂質生合成メカニズムを代表的なホスファチジルコリン (PC) 生合成酵素を中心に調べ、PC分子種によって調節される反応ステップが異なることを示した。なかでも呼吸に必須な肺サーファクタント脂質であるジパルミトイル PC (DPPC) の生合成する LPCAT1 の欠損マウスは急性肺障害に高い感受性を持っており、正常な生体内リン脂質脂肪酸組成の重要性を示唆した。

Morimoto et al. J. Biol. Chem. 2014: 強力な生理活性リン脂質である血小板活性化因子 (platelet-activating factor, PAF) の生合成酵素 LPCAT2 の活性調節メカニズムは3種類ある。今回、秒単位の活性化はGタンパク受容体を介して、PKCa による Ser34 のリン酸化であることがわかった。

Tarui et al. J. Lipid Res. 2014: 東京大学創薬オープンイノベーションセンターとの共同で、17万化合物から LPCAT2 の阻害剤をスクリーニングし、TSI-01 を同定した。

以下、投稿した (平成27年4月に採択)。

Hashidate-Yoshida, Harayama et al 2015 Elife in press: 細胞膜の主要構成脂質であるリン脂質は、生体内において極性基の違いや脂肪酸の多様性などにより 1000 種類以上存在する。これまでリン脂質中のアラキドン酸についてはエイコサノイドの前駆体としての機能が注目されており、生体内におけるそれ以外の機能はほとんど知られていない。今回、in vitro においてアラキドン酸含有リン脂質を合成する活性を持つリゾホスファチジルコリンアシル転移酵素 3 (LPCAT3) の遺伝子欠損マウスを作製し、生体内における LPCAT3 及びアラキドン酸含有リン脂質の機能解析を行った。LPCAT3 欠損マウスは生後1週間以内に死亡し、胎児や新生児のアラキドン酸含有リン脂質はほぼ全ての組織で減少していた。LPCAT3 欠損マウスでは、肝臓や小腸においてトリアシルグリセロール (TG) の蓄積が見られ、LPCAT3 による局所でのアラキドン酸含有リン脂質の合成が高密度の TG 集積に重要であり、これが効率的な TG 輸送やリポタンパク形成に寄与している可能性が示唆された。

Subject No. : 24-001

Title : Analysis of cellular membrane phospholipid biosynthesis and screening of lipid biomarkers

Researchers : Takao Shimizu

Key word : Cellular membrane phospholipid, Eicosanoid, Lipid biomarker

Abstract :

Totally, 8 original articles and 1 review article were published in 2014.

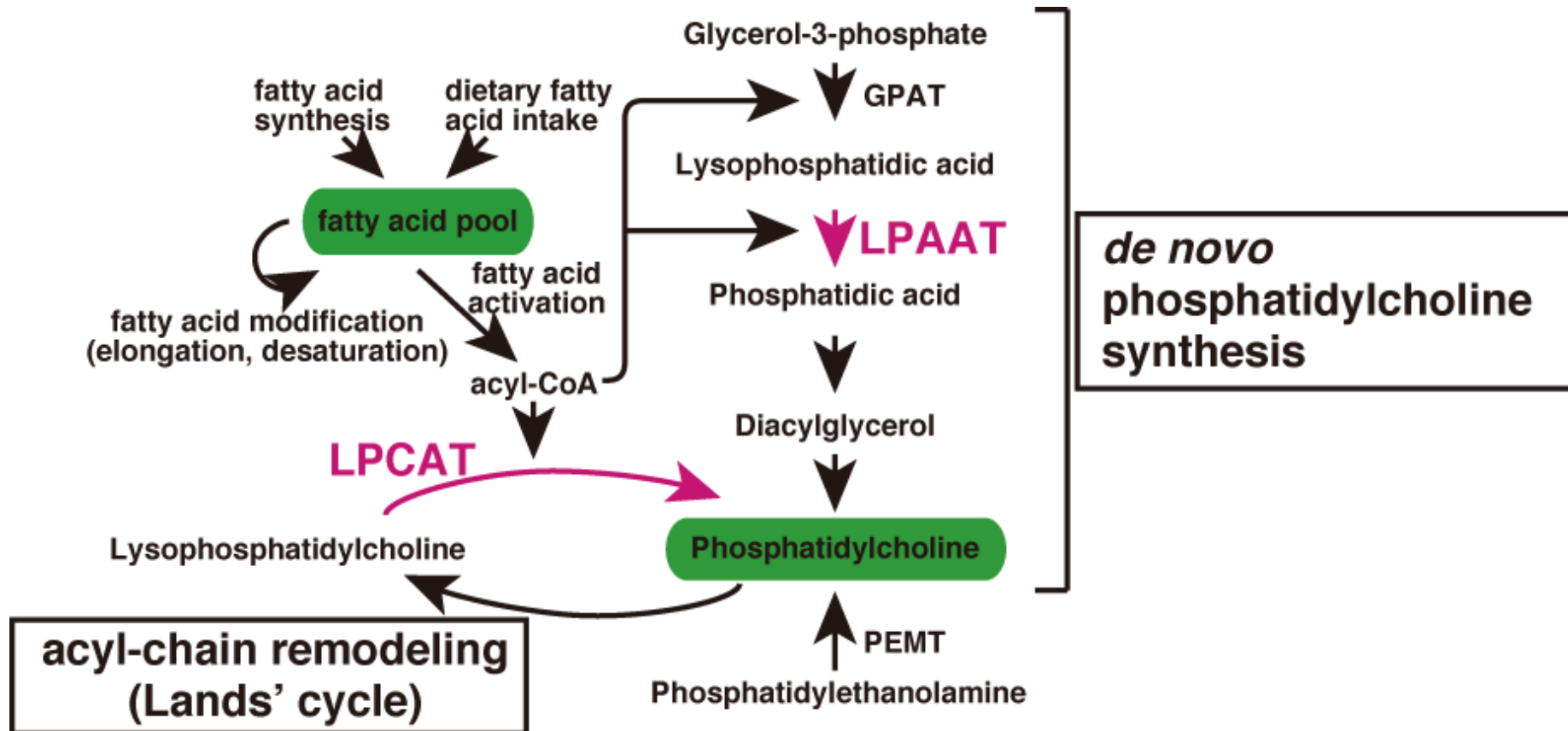
Harayama et al. Cell Metab. 2014: Phosphatidylcholine (PC) is biosynthesized from lyso-PC (LPC) by LPC acyltransferase (LPCAT). We reported here that biosynthesis of PC-16:0 and PC-18:1 were regulated by LPCAT step. On the other hand, LPAAT step may contribute to biosynthesize PC-18:2 and PC-22:6. Main component of alveolar surfactant is dipalmitoyl-PC (DPPC), which is mainly biosynthesized by LPCAT1. We also showed that LPCAT1-KO mice had the high sensitivity for acute lung injury.

Morimoto et al. J. Biol. Chem. 2014: Platelet-activating factor (PAF) is a potent lipid mediator. We have already reported LPCAT2 as a PAF biosynthetic enzyme. Here, we identified that the acute LPCAT2 activation is regulated by its phosphorylation at Ser34 in the Ca/Protein kinase C α pathway.

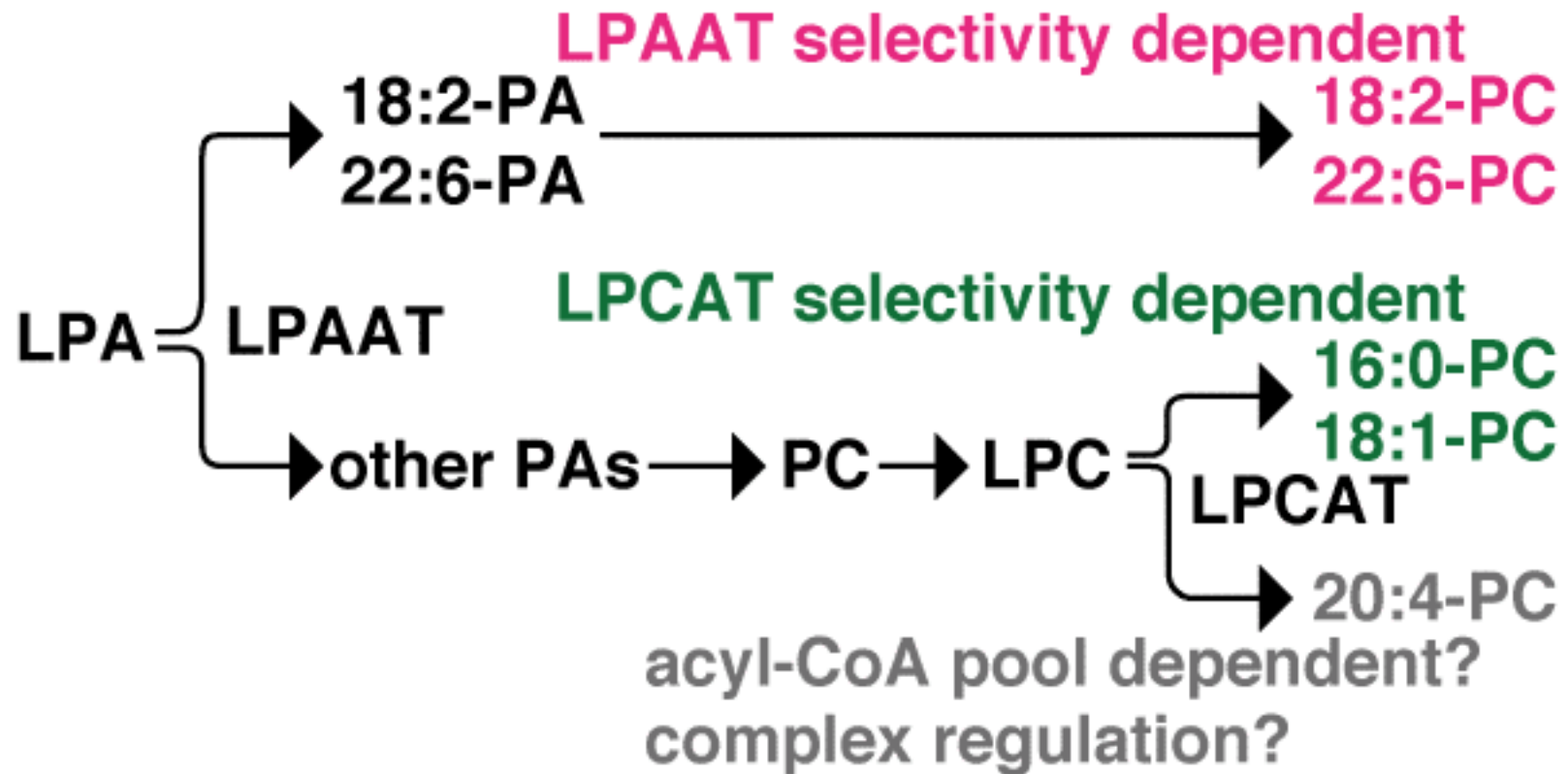
Tarui et al. J. Lipid Res. 2014: LPCAT2 specific inhibitor was identified from 170,000 compounds and named TSI-01. This compound derivatives may be candidate species for PAF related diseases.

Hashidate-Yoshida and Harayama et al 2015 Elife in press: LPCAT3-KO mice showed drastic reductions in membrane arachidonate levels, and were neonatally lethal due to an extensive triacylglycerol (TG) accumulation and dysfunction in enterocytes. In this study, we reported that high levels of arachidonate in membrane phospholipid accumulate TGs to locally cluster in high density, and that such clustering was effective for TG transfer into lipoproteins.

Pathways that might affect PC acyl-chain composition



Proposed model explaining how LPLATs differently regulate tissue PC composition



研究発表及び特許取得報告について

課題番号：24指001

研究課題名：生体膜脂質合成メカニズム解明と脂質バイオマーカーの探索

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
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.	92	2014
12-Hydroxyheptadecatrienoic 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., Narumiva, S., Shimizu, T., and	J. Exp. Med.	211	2014
Rapid Production of Platelet-activating Factor Is Induced by Protein Kinase C α -mediated Phosphorylation of Lysophosphatidylcholine Acyltransferase 2 Protein.	Morimoto, R., Shindou, H., Tarui, M., and Shimizu, T.	J. Biol. Chem.	289	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	Cell Metab	20	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.	55	2014
Predominant role of cytosolic phospholipase A2 α in dioxin-induced neonatal hydronephrosis in mice.	Yoshioka, W., Kawaguchi, T., Fujisawa, N., Aida-Yasuoka, K., Shimizu, T., Matsumura, F., and Tohyama, C.	Sci. Rep.	4	2014
Diversity and function of membrane glycerophospholipids generated by the remodeling	Hishikawa, D., Hashidate, T., Shimizu, T., and Shindou, H.	J. Lipid Res.	55	2014
Role of p38 mitogen-activated protein kinase in linking stearoyl-CoA desaturase-1 activity with ER homeostasis.	Koerberle, A., Pergola, C., Shindou, H., Koerberle, S.C., Shimizu, T., Lauffer, S.A., and	FASEB J.	in press	2015
The atypical N-glycosylation motif, Asn-Cys-Cys, in human GPR109A is required for normal cell surface expression and intracellular signaling.	Yasuda, D., Imura, Y., Ishii, S., Shimizu, T., and Nakamura, M.	FASEB J.	in press	2015
A platelet-activating factor (PAF) receptor deficiency exacerbates diet-induced obesity but PAF/PAF receptor signaling does not contribute to the development of obesity-induced chronic inflammation.	Yamaguchi, M., Matsui, M., Higa, R., Yamazaki, Y., Ikari, A., Miyake, M., Miwa, M., Ishii, S., Sugatani, J. and	Biochem. Pharmacol.	93	2015
The absence of the leukotriene B4 receptor BLT1 attenuates peripheral inflammation and spinal nociceptive processing following intraplantar formalin	Asahara, M., Ito, N., Yokomizo T., Nakamura, M., Shimizu, T., Yamada, Y.	Mol Pain.	2015 Dec;11(1)	2015
グリセリン脂質リモデリング	進藤英雄	医学のあゆみ	Vol. 248 No. 13.	2014
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・界面医学会雑誌	Vol. 45	2014
ラットII型細胞の分化維持培養法と透過電顕像による形態学的特徴の検討	小笠原理恵、小笠原勝利、松浦絵里、石田欣二、菱川大介、進藤英雄、清水孝雄、遠山穂二、諏訪	日本肺サーファクタント・界面医学会雑誌	Vol. 45	2014
新規違法薬内分分泌タンパク質Sec14-like 3の生化学的機能解析	菱川大介、進藤英雄、原山武士、小笠原理恵、諏訪部章、清水孝雄	分子呼吸器病、先端医学社	Vol. 19.	2015
生体膜リン脂質多様性形成分子メカニズム一挙にわかって来たリン脂質の生合成?	進藤英雄	循環Plus	Vol. 15 No. 5.	2015

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
A comprehensive monitoring method for lipid mediators using a high-speed LC/MS with continuous ionization	山田真希、北芳博、徳岡涼美、小平貴博、清水孝雄	62nd ASMS Conference	Baltimore, MD (アメリカ合衆国)	2014年6月15日～19日
Development and evaluation of a comprehensive monitoring method for eicosanoid species using a high-speed LC/MS with continuous ionization polarity	山田真希、北芳博、小平貴博、徳岡涼美、清水孝雄	Metabolomics 2014	山形県鶴岡市	2014年6月23日～26日
Sec14L3, a novel protein recognizing liposome curvature and packing defects	Takao Shimizu	LIPID MAPS Annual Meeting 2014	Scripps Seaside Forum of the University of California San Diego's Scripps Institution of Oceanography	May 13-14, 2014
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	Scripps Seaside Forum of the University of California San Diego's Scripps Institution of Oceanography	May 13-14, 2014
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	Scripps Seaside Forum of the University of California San Diego's Scripps Institution of Oceanography	May 13-14, 2014
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	Scripps Seaside Forum of the University of California San Diego's Scripps Institution of Oceanography	May 13-14, 2014
Rapid phosphorylation and activation of lysophosphatidylcholine acyltransferase2 via protein	Hideo Shindou, Ryo Morimoto, Megumi Tarui, Takao Shimizu	FASEB	Sheraton At The Falls, 300 3rd Street Niagara Falls.	June 1-6, 2014
脂肪組織の慢性炎症化過程に関わる血小板活性化因子の機能解析	山口賢彦、比嘉涼子、山崎泰広、五十里彰一、石井聡、三輪匡男、清水孝雄、菅谷純子	第56回 日本脂質生化学会	近畿大学 東大阪キャンパス、大阪府東大阪市小若江3-4-1	2014年6月7日
High-throughput screeningによるPAF生合成酵素 (LPCAT2) 阻害剤の同定	垂井愛、進藤英雄、森本亮、原山武士、橋立智美、熊谷和夫、長野哲雄、長瀬隆英、清水孝雄	第56回 日本脂質生化学会	近畿大学 東大阪キャンパス、大阪府東大阪市小若江3-4-2	2014年6月7日
PKC α を介した血小板活性化因子合成酵素LPCAT2のリン酸化	森本亮、進藤英雄、垂井愛、清水孝雄	第56回 日本脂質生化学会	近畿大学 東大阪キャンパス、大阪府東大阪市小若江3-4-3	2014年6月7日
モノアシルグリセロールリパーゼ欠損は高脂食負荷による肥満を抑制する	青田憲司、北芳博、徳岡涼美、崎村建司、狩野方伸、清水孝雄	第56回 日本脂質生化学会	近畿大学 東大阪キャンパス、大阪府東大阪市小若江3-4-4	2014年6月6日
多価不飽和脂肪酸含有リン脂質合成に関わる新規リゾホスファチン酸アシル転移酵素 (LPAAT4) の同定	衛藤樹、進藤英雄、清水孝雄	第56回 日本脂質生化学会	近畿大学 東大阪キャンパス、大阪府東大阪市小若江3-4-4	2014年6月6日
新規肺胞腔内分分泌タンパク質Sec14-like 3の生化学的機能解析	菱川大介	第13回 肺サーファクタント分子病態研究会	札幌医科大学 記念ホール 札幌市中央区南1条西17丁目	2014年6月21日
Regulation of membrane phospholipids in health and disease	Takao Shimizu	55th International Conference on the Bioscience of Lipids: Lipids as Mediators of Health and	University of Aberdeen, Aberdeen AB24 3FX Scotland	June 23-27, 2014
Identification of a novel lysophosphatidic acid acyltransferase enzyme (LPAAT4) with preference for polyunsaturated fatty acyl-CoA	Miki Eto, Hideo Shindou, Takao Shimizu	55th International Conference on the Bioscience of Lipids: Lipids as Mediators of Health and	University of Aberdeen, Aberdeen AB24 3FX Scotland	June 23-27, 2014
Phosphorylated lysophosphatidylcholine acyltransferase 2 (LPCAT2) mediates rapid platelet-activating factor (PAF) production following PAF- or ATP-stimulation	Ryo Morimoto, Hideo Shindou, Megumi Tarui, Takao Shimizu	55th International Conference on the Bioscience of Lipids: Lipids as Mediators of Health and	University of Aberdeen, Aberdeen AB24 3FX Scotland	June 23-27, 2014
Identification of novel pulmonary surfactant lipid-related protein, Sec14-like 3	Daisuke Hishikawa, Hideo Shindou, Takeshi Harayama, Rie Ogasawara, Akira Suwabe, and	FASEB The Lung Epithelium in Health and Disease	Vermont Academy, Saxtons River, Vermont, USA	July 27-August 1, 2014

研究発表及び特許取得報告について

Characterization of lysophospholipid and acyltransferase in vitro and vivo	Takao Shimizu	Lipid Mediators in Health and Disease in Kalolinska Institute	Sweeden Kalolinska Institute ストックホルム スウェーデン	August 27, 2014
生体膜リン脂質多様性形成メカニズム	進藤 英雄, 森本 亮, 垂井 愛, 衛藤 樹, 原山 武士, 清水 孝	第87回日本生化学会大会	国立京都国際会館	2014年10月15日～18日
新規肺胞腔内脂質結合タンパク質Sec14-like 3の生化学的機能解析	葵川 大介, 進藤 英雄, 原山 武士, 小笠原 理恵, 諏訪部 遼, 清水 孝雄	第87回日本生化学会大会	国立京都国際会館	2014年10月15日～18日
モノアシルグリセロールリパーゼ欠損は高脂肪食負荷誘導性肥満を抑制する	吉田 憲司, 北 芳博, 徳岡 涼美, 崎村 建司, 狩野 方伸, 清水 孝雄	第87回日本生化学会大会	国立京都国際会館	2014年10月15日～18日
ドコサヘキサエノイル-CoA (DHA-CoA) 特異的新規リソホスファツジン酸アシル転移酵素LPAAT4の同定およびアルツハイマー病との関連についての解析	衛藤 樹, 橋本 唯史, 進藤 英雄, 岩坪 威, 清水 孝雄	第87回日本生化学会大会	国立京都国際会館	2014年10月15日～18日
発熱応答にはモノアシルグリセロールリパーゼ依存的なプロスタグランジンE2産生が必要である	北芳博, 吉田憲司, 徳岡涼美, 浜野文三江, 山崎真弥, 崎村建司, 狩野方伸, 清水孝雄	第87回日本生化学会大会	国立京都国際会館	2014年10月15日～18日
3液グラジエントクロマトグラフィーを用いた高速選択反応モニタリング (SRM) 質量分析法によるリン脂質プロファイリングメソッドの開発	徳岡涼美, 北芳博, 山田真希, 清水孝雄	第87回日本生化学会大会	国立京都国際会館	2014年10月15日～18日
Membrane remodeling by lysophospholipid	Hideo Shindou and Takao Shimizu	Conferences Jacques Monod	Roscoff (Brittany), France	November 15-19,
Identification of lysophosphatidic acid acyltransferase 4 (LPAAT4), a possible role for incorporating DHA into glycerophospholipids	Miki Eto, Hideo Shindou, Takao Shimizu	Max Planck-The University of Tokyo Center Symposium 2014	Harnack House. The Conference Venue of the Max Planck Society Ihnestr. 16-20 -	2014年12月17日
Calcium signaling triggers platelet-activating factor (PAF) biosynthesis	Ryo Morimoto	Max Planck-The University of Tokyo Center Symposium 2014	Harnack House. The Conference Venue of the Max Planck Society Ihnestr. 16-20 -	2014年12月17日
LPA (lysophosphatidic acid) acts on non-Edg type receptors	清水孝雄	都医学研究所 10th 都医学国際シンポジウム	東京都世田谷区 都医学研究所	2015年2月9日
Diversity of membrane phospholipids: biosynthetic mechanism and biological significance	清水孝雄	6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid	新宿 京王プラザホテル東京	2015年2月10日～12日
Monoacylglycerol lipase knockout mice are resistant to high fat diet-induced obesity in an endocannabinoid system-independent manner	吉田憲司, 北芳博, 徳岡涼美, 崎村建司, 狩野方伸, 清水孝雄	6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators	新宿 京王プラザホテル東京	2015年2月10日～12日
Lysophosphatidic acid acyltransferase 4 (LPAAT4), a novel enzyme with activity for incorporating DHA into glycerophospholipids	Miki Eto, Hideo Shindou, Takao Shimizu	6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators	新宿 京王プラザホテル東京	2015年2月10日～12日
Development of glycerophospholipid profiling method for biological samples using ternary gradient liquid chromatography/selected reaction monitoring mass	徳岡涼美, 北芳博, 山田真希, 清水孝雄	6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators	新宿 京王プラザホテル東京	2015年2月10日～12日
Roles for monoacylglycerol lipase in inflammation and metabolic syndrome	北芳博, 吉田憲司, 徳岡涼美, 浜野文三江, 崎村建司, 狩野方伸,	6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid	新宿 京王プラザホテル東京	2015年2月10日～12日
生体膜リン脂質脂肪酸多様性形成メカニズムの解析	進藤 英雄	第二回JFAS (Japan/Joy of Fatty Acids Secrets/Society)	東京都千代田区 アキバホール	2015年2月15日
生体膜脂質の多様性形成と多様な役割	進藤 英雄	第9回 レドックス・ライフイノベーションシンポジウム	神奈川県横浜市 理化学研究所 権派キャンパス	2015年3月12日～13日

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
該当なし				

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
該当なし				

※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と。