

## 平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域： 革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ 「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」
2. 研究開発課題名： 上皮間葉転換における細胞膜脂質の変化とその意義の解明
3. 研究開発代表者： 池ノ内順一（九州大学大学院理学研究院）
4. 研究開発の成果

平成 27 年度に行った研究は以下の 3 つである。

### 1. 上皮間葉転換に伴い変化する細胞膜脂質の同定およびその代謝酵素の同定

研究代表者は先行研究に於いて、細胞膜をシリカ粒子を用いて単離する手法を確立し、質量分析によって細胞膜を構成する脂質分子種を同定する方法論を確立した（Ikenouchi et al. J Biol Chem 2012）。この方法論を用いて、上皮細胞と間葉細胞の細胞膜脂質の比較を行った。間葉細胞（L 細胞、マウス乳腺由来培養上皮細胞 EpH4 細胞を転写因子 Snail によって間葉細胞に転換した細胞）と上皮細胞（Eph4 細胞とマウス唾液腺由来培養上皮細胞 CSG1 細胞）の細胞膜脂質を質量分析により解析した結果、上皮細胞に限定して認められる脂質分子種が存在することが明らかになった。

このような脂質分子種の機能解析を行う上で、代謝酵素を同定する必要がある。上皮間葉転換における遺伝子発現変化のデータから、上皮間葉転換に伴って発現が大きく変化する脂質代謝関連遺伝子の絞り込みと液体クロマトグラフ質量分析計による脂質代謝プロファイルの網羅的な比較を組み合わせることにより、引き続き、上皮細胞特異的な細胞膜脂質のリストアップを進める。

### 2. 脂質結合タンパク質と脂質の結合の定量的な評価系の検討

上皮間葉転換に伴って細胞膜脂質の組成が変化するだけではなく、細胞膜脂質の分布に変化が生じる可能性がある。現在のところ、細胞膜脂質の多様性に比べて、特異的に特定の脂質分子種に結合するタンパク質はそのごく一部についてしか存在していない。今年度は、細胞膜脂質の局在の解析に有用な脂質結合タンパク質を探索するために必要な、脂質と脂質結合タンパク質の結合の定量的な評価系の検討を行った。次年度以降、脂質分子の可視化に適した脂質結合タンパク質の探索および脂質プローブの開発に取り組み、癌化における細胞膜脂質の局在の変化やその意義について解明を進めたい。

### 3. 癌細胞の浸潤に関わる細胞膜 Bleb の解析

上皮間葉転換に依らない癌細胞の浸潤性の獲得機構として、細胞膜 Bleb による細胞運動が挙げられる。細胞膜 Bleb は細胞膜を裏打ちするアクチン細胞骨格から細胞膜が解離して形成される細胞膜の突出構造であり、細胞運動に関わることが知られている。今年度は、細胞膜 Bleb の形成制御に関する論文（Aoki et al. PNAS 2016）を報告した。引き続き、細胞膜 Bleb の形成における細胞膜脂質の関与について検討を進めている。