

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」研究領域

(英語) Advanced Research & Development Programs for Medical Innovation, Unit-type, “Creation of Innovative Technology for Medical Applications Based on the Global Analyses and Regulation of Disease-Related Metabolites”

研究開発課題名： (日本語) 生体膜リン脂質を基軸とした医療基盤技術の開発
(英語) Development of Basic Technologies for Medical Application Based on membrane phospholipids

研究開発担当者 (日本語) 大学院薬学系研究科 教授 新井 洋由
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Professor, Hiroyuki Arai

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 生体膜脂肪酸鎖代謝異常による疾患発症機構解明のための基盤技術の開発
開発課題名： (英語) Development of Basic Technologies for understanding the mechanisms of diseases caused by aberrant metabolisms of membrane phospholipid fatty acyl chains.

研究開発分担者 (日本語) 大学院薬学系研究科 教授 新井 洋由
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Professor, Hiroyuki Arai

II. 成果の概要（総括研究報告）

[和文]

新井グループは、自然免疫応答の新しい活性化の機構を解明した。細胞生物学的な手法を用いた解析により、外来 DNA センサー STING の活性化の場が、外来 DNA を感知する小胞体ではなくゴルジ体であること、STING の活性化にゴルジ体で起きる翻訳後修飾であるパルミトイル化とゴルジ体のユニークな脂質環境の二つが必要であることを明らかにした (Nat Commun. 2016, 7, 11932)。また新井グループは進藤グループと共同で、生体膜中の高度不飽和脂肪酸 (PUFA) の増加に対する生体応答を見出した。培養細胞に PUFA を添加したときのリピドミクス解析から、リン脂質中の PUFA が増加した際に、細胞は LPCAT1 を介して DPPC を産生することにより、リン脂質の脂肪酸鎖の恒常性を維持していることを明らかにした。また LPCAT1 欠損マウスを用いた解析から、このような膜脂肪酸鎖の恒常性の維持機構が、網膜において働いていることを示唆した (FASEB J. 2016, 30, 2027-39.)。さらに新井グループは、リン脂質脂肪酸鎖の代謝性疾患への関与について、PI 脂肪酸鎖リモデリング酵素 LPIAT1 の肝特異的欠損マウスが NASH 様の表現型を示すことを見出した。現在、山内グループと連携して、LPIAT1 を中心にリン脂質リモデリング酵素の遺伝子多型と日本人 2 型糖尿病との関連も調べている。

進藤グループは細胞内脂肪酸可視化技術を開発した。Br ラベル飽和脂肪酸を CHO 細胞に添加し、Scanning X-ray fluorescence microscopy を用いて Br シグナルを検出したところ、細胞内の核膜、小胞体、ゴルジ体周辺で Br シグナルを検出できた。脂質解析からシグナルのほとんどがリン脂質由来である事、また多様なリン脂質となっている事も確認した (FASEB J. 2016, 30, 4149-4158)。新しい細胞内脂質の可視化技術として、今後発展させたい。また進藤グループは、血小板活性化因子 (PAF) 生合成酵素である LPCAT2 の欠損マウスを作製した。神経因性疼痛モデルである PSL 解析を LPCAT2 欠損マウスで行ったところ、疼痛を示さなかった (FASEB J. 2017, in press)。神経因性疼痛に対する鎮痛薬開発へ発展できる可能性がある。

佐々木グループは、筋特異的 Vps34 欠損マウスが肥大型心筋症 (HCM) 様表現型を示すことを明らかにし、心筋での Vps34 発現低下が HCM の発症に促進的に作用することを示唆した (JCI Insight. 2017, 2, e89462.)。また佐々木グループは、PI, PI(3)P, PI(4)P, PI(5)P, PI(3,4)P2, PI(3,5)P2, PI(4,5)P2, PI(3,4,5)P3 を一斉に定量解析できる方法を確認し、この方法が、培養細胞、マウス臓器を試料とした包括的 PIPs 測定に適用できることを確認した。また、羽淵グループ、田川グループと連携して、従来法 (位置異性体を区別しない PI, PIP1, PIP2, PIP3 の測定) により疾患関連試料の PIPs 計測を実施した。その結果、特定の PIPs 種のアシル基構成を指標としたクラス分けが、PI3K-Akt シグナリングを標的とする薬剤への感受性と培養細胞レベルで相関することが明らかになった。

深見グループは、メラノーマにおいて E-カドヘリンの発現量を制御し、薬物抵抗性や転移能などがん細胞悪性化に関連する遺伝子として Zic5 を同定した (Cancer Res. 2017, 77, 366-377)。また深見グループは、リン脂質代謝酵素である PLC δ 1 の皮膚バリア機能への関与を解明した。PLC δ 1 欠損マウスの皮膚や PLC δ 1 発現抑制ヒトケラチノサイト由来人工表皮では、バリア機能の低下が観察され、PLC δ 1 が p38 MAPK を介して表皮バリア機能に関与する事を見出した。乾癬の患者さん皮膚においても PLC δ 1 発現が顕著に低下していることが判明し、こうした疾患とリン脂質代謝酵素 PLC δ 1 の関連性が示唆された (Cell Death Differ. 2017, 24, 1079-1090.)。

[英文]

- STING is essential for the type I interferon response against exogenous DNA. In response to exogenous DNA, STING translocates from the endoplasmic reticulum to perinuclear compartments. However, the role of this subcellular translocation remains poorly defined. We showed that STING activates downstream signaling at the Golgi and that palmitoylation of STING at the Golgi and the Golgi membrane lipid environment are essential for activation of STING (Nat Commun. 2016, 7, 11932).
- The degree of fatty acid unsaturation in membrane phospholipids affects many membrane-associated functions and can be influenced by dietary consumption of fatty acids. However, little is known about the homeostatic response against the changes in membrane fatty acid composition. Using cultured cells, we found that DPPC was produced by LPCAT1 in response to increased PUFA levels in membrane phospholipids. In murine retina, DPPC was produced along with increase of PUFA-containing phospholipids. LPCAT1 knockout mice showed reduced DPPC level in retina and retinal degeneration. These results highlight the role of DPPC in membrane lipid homeostasis (FASEB J. 2016, 30, 2027-39).
- Recently a SNP in LPIAT1 has been found to be associated with NASH. We found that liver-specific LPIAT1-knockout mice showed NASH-like phenotype. Now we are investigating relationship between SNPs in LPIAT1 and other phospholipid remodeling enzymes and type 2 diabetes in Japanese patients.
- We established a new method to visualize fatty acid fate in cells. Br-labeled saturated fatty acids incorporated into CHO cells were detected using scanning X-ray fluorescence microscopy and Br signals are localized at ER and Golgi. Br-labeled phospholipids and fatty acids were confirmed using LC-MS and GC, respectively. Although further studies are needed, this technique will contribute to visualize fatty acid in cells.
- Platelet-activating factor (PAF) is biosynthesized by lysophosphatidylcholine acyltransferase 2 (LPCAT2) and LPCAT1. We generated LPCAT2-knockout (KO) mice and found that partial sciatic ligation (PSL) –induced neuropathic pain was attenuated in LPCAT2-KO mice, but not in LPCAT1-KO mice. These results highlight LPCAT2 as a potential therapeutic target for neuropathic pain (FASEB J. 2017, in press).
- Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a common heart disease with a prevalence of 1 in 500 in the general population. We showed that cardiac expression of vacuolar protein sorting 34 (Vps34) was reduced in a subset of HCM patients. In a mouse model, muscle-specific loss of Vps34 led to HCM-like manifestations and sudden death. These results suggest that reduced expression of Vps34 promotes the onset of HCM (JCI Insight. 2017, 2, e89462).
- We recently established a novel mass spectrometry method that can quantify over 200 PIPs molecular species. By using this method, we examined the PIPs molecular species in cancer cell lines and cancer biopsies. We found that fatty acid composition of PIPs related to sensitivity to PI3K-AKT signaling-related anti-cancer agents. These results lead us to conclude that PIPs molecular species could be an indicator of new prognostic markers and anticancer agent sensitivity in cancer.
- A novel method for simultaneous quantitative analysis of all phosphoinositide isomers was developed. This method can be applicable to comprehensive PIPs analysis in cultured cells and murine tissues.
- We identified ZIC5 as a mediator of melanoma drug resistance. ZIC5 is a transcriptional suppressor of E-cadherin expressed highly in human melanoma. ZIC5 enhanced melanoma cell proliferation, survival,

drug resistance, in vivo growth and metastasis. These results highlight ZIC5 as a candidate therapeutic target to overcome drug resistance in melanoma (Cancer Res. 2017, 77, 366-377).

- A defective epidermal barrier is a hallmark of the two most common inflammatory skin disorders, psoriasis, and atopic dermatitis. However, the detailed molecular mechanisms of skin barrier formation are not yet fully understood. We found that downregulation of phospholipase C (PLC) $\delta 1$, a phosphoinositide-metabolizing enzyme abundantly expressed in the epidermis, impairs the skin barrier functions. Loss of PLC $\delta 1$ leads to hyperactivation of p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) and inactivation of RhoA. These results suggest a possible link between PLC $\delta 1$ downregulation, p38 MAPK hyperactivation, and barrier defects in psoriasis-like skin inflammation (Cell Death Differ. 2017, 24, 1079-1090.) .

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 8 件)

1. Bone LN, Dayam RM, Lee M, Kono N, Fairn GD, Arai H, Botelho RJ, Antonescu CN. The acyltransferase LYCAT controls specific phosphoinositides and related membrane traffic. Mol Biol Cell. 2017, 28, 161-172.
2. Ishii T, Funato Y, Hashizume O, Yamazaki D, Hirata Y, Nishiwaki K, Kono N, Arai H, Miki H. Mg²⁺ Extrusion from Intestinal Epithelia by CNNM Proteins Is Essential for Gonadogenesis via AMPK-TORC1 Signaling in Caenorhabditis elegans. PLoS Genet. 2016,12, e1006276.
3. Ishii T, Funato Y, Hashizume O, Yamazaki D, Hirata Y, Nishiwaki K, Kono N, Arai H, Miki H. Mg²⁺ Extrusion from Intestinal Epithelia by CNNM Proteins Is Essential for Gonadogenesis via AMPK-TORC1 Signaling in Caenorhabditis elegans. PLoS Genet. 2016, 12, e1006276.
4. Mukai K, Konno H, Akiba T, Uemura T, Waguri S, Kobayashi T, Barber GN, Arai H, Taguchi T. Activation of STING requires palmitoylation at the Golgi. Nat Commun., 2016, 7, 11932.
5. Imae R, Dejima K, Kage-Nakadai E, Arai H, Mitani S. Endomembrane-associated RSD-3 is important for RNAi induced by extracellular silencing RNA in both somatic and germ cells of Caenorhabditis elegans. Sci Rep., 2016, 6, 28198.

6. Takahashi K, Takisawa S, Shimokado K, Kono N, Arai H, Ishigami A. Age-related changes of vitamin E: α -tocopherol levels in plasma and various tissues of mice and hepatic α -tocopherol transfer protein. *Eur J Nutr.* 2017, 56, 1317-1327.
7. Morita J, Kano K, Kato K, Takita H, Sakagami H, Yamamoto Y, Mihara E, Ueda H, Sato T, Tokuyama H, Arai H, Asou H, Takagi J, Ishitani R, Nishimasu H, Nureki O, Aoki J. Structure and biological function of ENPP6, a choline-specific glycerophosphodiester-phosphodiesterase. *Sci Rep.* 2016, 6, 20995.
8. Akagi S, Kono N, Ariyama H, Shindou H, Shimizu T, Arai H. Lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 protects against cytotoxicity induced by polyunsaturated fatty acids. *FASEB J.* 2016, 30, 2027-39.
9. 新井洋由, 生命のダイナミズムを支える細胞二重膜の多様性-総論: 生体膜を構成するリン脂質の特徴. *生物の科学 遺伝.* 2017, 71, 140-149.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Activation of STING requires palmitoylation at the Golgi, ポスター, Kojiro Mukai, Tomohiko Taguchi, Hiroyuki Arai, 第 68 回日本細胞生物学会大会, 2016/6/13-15, 国内.
2. 細胞質 DNA に応答する分子 STING はゴルジ体で活性化し炎症応答を誘導する, 口頭, 向井康治朗, 田口 友彦, 新井 洋由, 第 58 回日本脂質生化学会, 2016/6/9-10, 国内.
3. 細胞質 DNA に応答する分子 STING はゴルジ体で活性化し炎症応答を誘導する, 口頭, 向井康治朗, 田口 友彦, 新井 洋由, 第 17 回 Pharmac-Hematology シンポジウム, 2016/9/3-4, 国内.
4. ウイルス DNA に応答する分子 STING の活性化機構の解析, 口頭, 向井 康治朗, 田口 友彦, 新井 洋由, 衛生薬学・環境トキシコロジー フォーラム 2016 プレシンポジウム, 2016/9/9, 国内.
5. 細胞質 DNA に応答する分子 STING はゴルジ体でパルミトイル化されて活性化する, ポスター, 向井 康治朗, 田口 友彦, 新井 洋由, 第 89 回日本生化学会, 2016/9/25-27, 国内.
6. 細胞質 DNA に応答する分子 STING はゴルジ体で活性化し炎症応答を誘導する, 口頭, 向井康治朗, 田口 友彦, 新井 洋由, 第 38 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 2016/11/17-18, 国内.
7. Activation of STING requires palmitoylation at the Golgi, ポスター, Kojiro Mukai, Tomohiko Taguchi, Hiroyuki Arai, 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2016/12/5-7, 国内.
8. 細胞質 DNA に応答する分子 STING はゴルジ体でパルミトイル化されて活性化する, ポスター, 向井 康治朗, 田口 友彦, 新井 洋由, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/11/30-12/2, 国内.
9. 高度不飽和脂肪酸(PUFA)欠損培養細胞の作製, 口頭, 齊藤友理, 石野雄己, 田口 友彦, 新井 洋由, 第 15 回 次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム 2016, 2016/9/10-11, 国内.

10. 高度不飽和脂肪酸(PUFA)欠損培養細胞の作製, 口頭, 齊藤友理, 石野雄己, 田口 友彦, 新井 洋由, 第 89 回日本生化学会, 2016/9/25-27, 国内.
11. 高度不飽和脂肪酸(PUFA)欠損培養細胞の作製, ポスター, 齊藤友理, 石野雄己, 田口 友彦, 新井 洋由, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/11/30-12/2, 国内.
12. 高度不飽和脂肪酸(PUFA)欠損培養細胞の作製, 口頭, 齊藤友理, 石野雄己, 向井 康治朗, 田口 友彦, 新井 洋由, 日本薬学会 第 137 年会, 2017/3/24-27, 国内.
13. evectin-2 は Nedd4 family E3 ligase の RE 局在を制御する, 口頭, 野口大心, 松平竜之, 長谷川純矢, 家村俊一郎, 夏目徹, 田口友彦, 新井 洋由, 第 68 回日本細胞生物学会大会, 2016/6/13-15, 国内.
14. evectin-2 は Nedd4 family E3 ligase の RE 局在を制御する, 口頭, 野口大心, 松平竜之, 長谷川純矢, 家村俊一郎, 夏目徹, 田口友彦, 新井 洋由, 第 15 回 次世代を担う若手ファーマ・バイオフォーラム 2016, 2016/9/10-11, 国内.
15. evectin-2 は Nedd4 family E3 ligase の RE 局在を制御する, 口頭, 野口大心, 松平竜之, 長谷川純矢, 家村俊一郎, 夏目徹, 田口友彦, 新井 洋由, 第 89 回日本生化学会, 2016/9/25-27, 国内.
16. evectin-2 は Nedd4 family E3 ligase の RE 局在を制御する, ポスター, 野口大心, 松平竜之, 長谷川純矢, 家村俊一郎, 夏目徹, 田口友彦, 新井 洋由, 第 39 回日本分子生物学会, 2016/11/30-12/2, 国内.
17. The role of oxidized phospholipid-derived lipid mediators in IgE-mediated mast cell activation, ポスター, Yuta Shimanaka, Nozomu Kono, Yoshitaka Taketomi, Makoto Arita Makoto Murakami, and Hiroyuki Arai, LIPID MAPS Annual Meeting 2016, 2016/5/17-18, 海外.
18. The role of oxidized phospholipid-derived lipid mediators in IgE-mediated mast cell activation, ポスター, Yuta Shimanaka, Nozomu Kono, Yoshitaka Taketomi, Makoto Arita Makoto Murakami, and Hiroyuki Arai, 7th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators, 2016/5/19-20, 海外.
19. 酸化リン脂質選択的ホスホリパーゼを介したマスト細胞活性化制御機構の解明, 口頭, 嶋中 雄太, 河野 望, 武富, 芳隆, 有田 誠, 村上, 誠, 新井 洋由, 第 89 回日本生化学会, 2016/9/25-27, 国内.
20. 酸化リン脂質選択的ホスホリパーゼを介したマスト細胞活性化制御機構の解明, ポスター, 嶋中 雄太, 河野 望, 武富, 芳隆, 有田 誠, 村上, 誠, 新井 洋由, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/11/30-12/2, 国内.
21. 細胞内 II 型 PAF アセチルヒドロラーゼの高脂肪食負荷時の肝臓における機能解析, 口頭, 田中 悠貴, 嶋中 雄太, 河野 望, , 新井 洋由, 次世代を担う若手バイオフォーラム 2016, 2016/9/10-11, 国内.
22. 細胞内 II 型 PAF アセチルヒドロラーゼの高脂肪食負荷時の肝臓における機能解析, ポスター, 田中 悠貴, 嶋中 雄太, 河野 望, , 新井 洋由, 第 89 回日本生化学会, 2016/9/25-27, 国内.
23. 細胞内 II 型 PAF アセチルヒドロラーゼの高脂肪食負荷時の肝臓における機能解析, ポスター, 田中 悠貴, 嶋中 雄太, 河野 望, , 新井 洋由, 第 39 回日本分子生物学会, 2016/11/3-4, 国内.
24. 自然免疫分子 STING はゴルジ体でのパルミトイル化で活性化する, 口頭, 田口 友彦, 新井 洋由, 平成 28 年度生理学研究所会 , 2016/7/28, 国内.

25. 細胞内ホスファチジルセリンの可視化, 口頭, 田口 友彦, 新井 洋由, 第 4 回 JFAS, 2017/3/5, 国内.
26. The role of dipalmitoylphosphatidylcholine produced by lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 in polyunsaturated fatty acid-induced cytotoxicity, ポスター, Sosuke Akagi, Nozomu Kono, , Hiroyuki Ariyama, Hideo Shindo, Takao Shimizu, Hiroyuki Arai, LIPID MAPS Annual Meeting 2016, 2016/5/17-18, 海外.
27. The role of dipalmitoylphosphatidylcholine produced by lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 in polyunsaturated fatty acid-induced cytotoxicity, ポスター, Sosuke Akagi, Nozomu Kono, , Hiroyuki Ariyama, Hideo Shindo, Takao Shimizu, Hiroyuki Arai, 7th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators, 2016/5/19-20, 海外.
28. 高度不飽和脂肪酸負荷に対する細胞応答とその生理的意義の解析, 口頭, 赤木 聡介, 河野 望, 有山 博之, 進藤 英雄, 清水 孝雄, 新井 洋由, 第 58 回日本脂質生化学会, 2016/6/9-10, 国内.
29. 飽和脂肪酸毒性に対する防御機構における SREBP 経路の意義, ポスター, 菅原 礼, 中村 将吾, 河野 望, 新井 洋由, 第 89 回日本生化学会, 2016/9/25-27, 国内.
30. 飽和脂肪酸毒性に対する防御機構における SREBP 経路の意義, ポスター, 菅原 礼, 中村 将吾, 河野 望, 新井 洋由, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/12/1-2, 国内.
31. リサイクリングエンドソームにおけるホスファチジルセリンフリッパーゼ ATP8A1 のリン酸化による制御, 口頭, 菅原小莉, 李尚憲, 田口友彦, 新井 洋由, 第 68 回日本細胞生物学会大会, 2016/6/13-15, 国内.
32. リサイクリングエンドソームにおけるホスファチジルセリンフリッパーゼ ATP8A1 のリン酸化による制御, 口頭, 菅原小莉, 李尚憲, 田口友彦, 新井 洋由, 第 89 回日本生化学会, 2016/9/25-27, 国内.
33. リサイクリングエンドソームにおけるホスファチジルセリンフリッパーゼ ATP8A1 のリン酸化による制御, ポスター, 菅原小莉, 李尚憲, 田口友彦, 新井 洋由, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/11/30-12/2, 国内.
34. クラスリン、AP-1 はコレラ毒素のリサイクリングエンドソームからゴルジ体への輸送に必要である, ポスター, 仁木, 隆裕, 松平 竜之, 田口, 友彦, 新井 洋由, 第 16 回東京大学生命科学シンポジウム, 2016/4/23, 国内.
35. EpsinR はコレラ毒素のリサイクリングエンドソームからゴルジ体への逆行性輸送を制御する, ポスター, 仁木, 隆裕, 松平 竜之, 田口, 友彦, 新井 洋由, 第 89 回日本生化学会, 2016/9/26, 国内.
36. EpsinR はコレラ毒素のリサイクリングエンドソームからゴルジ体への逆行性輸送を制御する, ポスター, 仁木, 隆裕, 松平 竜之, 菅原小莉, 田口, 友彦, 新井 洋由, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/11/30, 国内.
37. 細胞質 DNA センサー STING の遺伝性変異に起因する炎症応答恒常活性化機構の解析, ポスター, 秋葉達也, 植松黎, 向井康治朗, 田口友彦, 新井 洋由, 第 89 回日本生化学会, 2016/9/25-27, 国内.
38. 細胞質 DNA センサー STING の遺伝性変異に起因する炎症応答恒常活性化機構の解析, ポスター, 秋葉達也, 植松黎, 向井康治朗, 田口友彦, 新井 洋由, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/11/30-12/2, 国内.

39. 高度不飽和脂肪酸欠乏および熱ストレスにより活性化される新規MAPキナーゼ経路の解析, ポスター, 山守 なつみ, 河野 望, 今江 理恵子, 三谷 昌平, 新井 洋由, 第 89 回日本生化学会, 2016/9/25-27, 国内.
40. 小胞体膜ストレス応答分子 IRE1 の XBP1 非依存的な膜飽和化ストレス応答機構, 口頭, 栗飯原 弘樹, 大場 陽介, 河野 望, 新井 洋由, 第 15 回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム 2016, 2016/9/10-11, 国内.
41. 小胞体膜ストレス応答分子 IRE1 の XBP1 非依存的な膜飽和化ストレス応答機構, ポスター, 大場 陽介, 栗飯原 弘樹, 河野 望, 新井 洋由, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/25-27, 国内.
42. 小胞体膜ストレス応答分子 IRE1 の XBP1 非依存的な膜飽和化ストレス応答機構, ポスター, 大場 陽介, 栗飯原 弘樹, 河野 望, 新井 洋由, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016//, 国内.
43. 細胞質 DNA 応答分子 STING の活性化におけるゴルジ体膜脂質環境の重要性の解明, 口頭, 菊史佳, 向井康治朗, 田口友彦, 新井 洋由, 第 15 回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム 2016, 2016/9/10-11, 国内.
44. 細胞質 DNA に応答する分子 STING のゴルジ体での活性化にはゴルジ体の脂質環境が重要である, ポスター, 菊史佳, 向井康治朗, 田口友彦, 新井 洋由, 第 89 回日本生化学会, 2016/9/25-27, 国内.
45. 細胞質 DNA 応答分子 STING の活性化におけるゴルジ体膜脂質環境の重要性の解明, ポスター, 菊史佳, 向井康治朗, 田口友彦, 新井 洋由, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/11/30, 国内.
46. Activation of STING requires palmitoylation at the Golgi, ポスター, Kojiro Mukai, Emari Ogawa, Tomohiko Taguchi, Hiroyuki Arai, CIMR - Grad Sch Pharm in Utokyo Workshop/Retreat program, 2017/1/31-2/2, 国内.
47. "Endosomal phosphatidylserine regulates the YAP signaling pathway, ポスター, 松平 竜之, 野口 大心, 田口 友彦, 新井 洋由, 第 4 回 AMED-CREST・JST さきがけ合同領域会議「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」研究領域, 2017/1/12-13, 国内."Endosomal phosphatidylserine regulates the YAP signaling pathway, 口頭, 松平 竜之, 野口 大心, 田口 友彦, 新井 洋由, 第 11 回炎症・脂質代謝・メタボリサーチフォーラム, 2017/3/4, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 東京大学公開講座「仮想と現実」, 新井 洋由, 第 124 回 (平成 28 年秋季) 東京大学公開講座, 2016/10/29, 国内.
2. 体内のビタミン E 量を決めるタンパク質, 新井 洋由, 日本ビタミン学会市民公開講座, 2016/10/17, 国内.

(4) 特許出願

該当ありません。

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation
- 研究開発課題名： (日本語) 生体膜リン脂質を基軸とした医療基盤技術の開発
(英語) Development of Basic Technologies for Medical Application Based on membrane phospholipids
- 研究開発担当者 (日本語) 国立国際医療研究センター 脂質シグナリングプロジェクト
副プロジェクト長 進藤英雄
- 所属 役職 氏名： (英語) Research Institute National Center for Global Health and
Medicine, Department of Lipid Signaling, Vice Project Leader, Hideo
Shindou
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 生体膜リン脂質代謝メカニズム解明による、疾患治療方法の開発
開発課題名： (英語) Development of therapeutic strategy by analysis of cellular membrane
phospholipid biosynthesis
- 研究開発分担者 (日本語) 国立国際医療研究センター 脂質シグナリングプロジェクト
副プロジェクト長 進藤英雄
- 所属 役職 氏名： (英語) Research Institute National Center for Global Health and
Medicine, Department of Lipid Signaling, Vice Project Leader, Hideo
Shindou

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 東京大学大学院薬学系研究科・教授・新井 洋由
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

1. Kojo, K., Ito, Y., Eshima, K., Nishizawa, N., Ohkubo, H., Yokomizo, T., Shimizu, T., Watanabe, M., Majima, M. BLT1 signalling protects the liver against acetaminophen hepatotoxicity by preventing excessive accumulation of hepatic neutrophils. *Sci. Rep.* 2016, 6:29650.
2. Shimura, M.*,#, Shindou, H.*,#, Szyrwił, L.*, Tokuoka, M.S., Hamano, F., Matsuyama, S., Okamoto, M., Matsunaga, A., Kita, Y., Ishizaka, Y., Yamauchi, K., Komura, Y., Lobinski, R., Shimizu, I., Shimizu, T. Imaging of Intracellular Fatty Acids by Scanning X-ray Fluorescence Microscopy. *FASEB J.* 2016, 30. 4149-4158.*, equal contribution #, equal corresponding author
3. Doi, H., Sato, K., Shindou, H., Sumi, K., Koyama, H., Hosoya, T., Watanabe, Y., Ishii, S., Tsukada, H., Nakanishi, K., and Suzuki, M. Blood–brain barrier permeability of ginkgolide: Comparison of the behavior of PET probes 7a-[18F]fluoro- and 10-O-p-[11C]methylbenzyl ginkgolide B in monkey and rat brains. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2016, 24 5148–5157.
4. Shigematsu, M., Koga, T., Ishimori, A., Saeki, K., Ishii, Y., Taketomi, Y., Ohba, M., Jo-Watanabe, A., Okuno, T., Harada, N., Harayama, T., Shindou, H., Li JD, Murakami, M., Hoka, S., Yokomizo, T. Leukotriene B4 receptor type 2 protects against pneumolysin-dependent acute lung injury. *Sci Rep.* 2016, 6:34560.
5. Shindou, H.*, Shiraishi, S.*, Tokuoka, M. S., Takahashi, Y., Harayama, T., Abe, T., Bando, K., Miyano, K., Kita, Y., Uezono, Y., Shimizu, T. Relief from neuropathic pain by blocking of platelet-activating factor-pain loop. *FASEB J.* 2017, in press*, equal contribution
6. Kita, Y., Tokuoka-M., S., and Shimizu, T. Mediator lipidomics by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *BBA-Molecular and Cell Biology of Lipids.* 2017, in press.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 口頭, Takao Shimizu, LIPID MAPS Annual Meeting 2016:Lipidomics Impact on Metabolic, Cancer, Cardiovascular and Inflammatory Diseases, May 17-18, 2016, 国外。
2. ポスター, Tetsuya Hirabayashi, Misa Mourri, Suzumi M. Tokuoka, Yoshihiro Kita, Rieko Nakata, Kazutaka Ikeda, Makoto Murakami, 7th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators: From Bench To Translational Medicine, 2016/05/19-20, 国外。
3. 口頭, Takao Shimizu, 7th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators: From Bench to Translation Medicine, 2016/5/20, 国外。
4. 口頭, 進藤英雄、志村まり、Lukasz Szyrwił, 岡本真由美、浜野文三江、徳岡涼美、北芳博、清水功雄、清水孝雄, 第 58 回 日本脂質生化学会, 2016 年 6 月 9、10 日, 国内。
5. 口頭, 花香博美、進藤英雄、北芳博、徳岡涼美、今城純子、清水孝雄, 第 58 回 日本脂質生化学会, 2016 年 6 月 9、10 日, 国内。
6. 口頭, 赤木聡介、河野望、有山博之、進藤英雄、清水孝雄、新井洋由, 第 58 回 日本脂質生化学会, 2016 年 6 月 9、10 日, 国内。
7. 口頭, 安本篤史、徳岡涼美、北 芳博、清水孝雄、矢富裕, 第 38 回日本血栓止血学会学術集会, 2016 年 6 月 18 日 (土), 国内。
8. 口頭, 清水孝雄, 九州大学第 179 回生医研セミナー, 2016 年 7 月 7 日, 国内。
9. 口頭, 吉田(橋立)智美, 第 17 回 Atherosclerosis and Biolipid Conference, 2016 年 8 月 6 日, 国内。
10. 口頭・ポスター、安本篤史、徳岡涼美、北 芳博、清水孝雄、矢富裕, 第 63 回日臨床検査医学会学術集会, 2016 年 9 月 2 日, 国内。
11. ポスター, Takeshi Q Tanaka, Suzumi M. Tokuoka, Daichi Nakatani, Fumie Hamano, Thomas E. Wellems, Shin-ichiro Kawazu, Kiyoshi Kita, Takao Shimizu, Fuyuki Tokumasu, 第 15 回あわじしま感染症・免疫フォーラム, 2016 年 9 月 7 日, 国内。
12. 口演、ポスター (同日、同演題), 徳舛富由樹, 徳岡涼美, 田中 健 Q, 稲岡健ダニエル, 浜野文三江, 河津信一郎, 北潔, 清水孝雄, 第 89 回日本生化学会大会, 2016 年 9 月 25 日(日), 国内。
13. 口頭, 清水孝雄, 第 89 回 日本生化学会大会, 第 89 回 日本生化学会大会, 2016 年 9 月 25 日~9 月 27 日, 国内。
14. 口演、ポスター (同演題), 平林哲也、毛利美紗、徳岡涼美、北芳博、池田和貴、中田理恵子、村上誠, 第 89 回日本生化学会大会, 2016 年 9 月 26 日 (ポスター)、27 日 (口演), 国内。
15. 口頭、清水孝雄, 国際プラズマローゲンシンポジウム, 2016 年 11 月 28 日, 国内。
16. 口頭, 進藤英雄, 第 5 回 生体情報研究シンポジウム, 2017 年 2 月 17 日, 国内。
17. 口頭, 清水孝雄, 第 90 回日本薬理学会年会, 2017 年 3 月 16 日, 国内。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的先端研究開発支援事業 ユニットタイプ「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」研究領域
(英語) Advanced Research & Development Programs for Medical Innovation, Solo-type, “Creation of Innovative Technology for Medical Applications Based on the Global Analyses and Regulation of Disease-Related Metabolites”

研究開発課題名：(日本語) 生体膜リン脂質を基軸とした医療基盤技術開発
(英語) Development of Basic Technologies for Medical Application Based on membrane phospholipids

研究開発担当者 (日本語) 薬学系研究科 衛生化学教室 教授 新井洋由
所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Professor, Hiroyuki Arai

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 生体膜脂肪酸鎖代謝異常の肥満・糖尿病における病態生理的意義の解明
開発課題名：(英語) Elucidation of pathophysiological roles of cellular membrane phospholipid metabolism dysregulation in obesity and diabetes

研究開発分担者 (日本語) 大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科・准教授 山内敏正
所属 役職 氏名：(英語) Department of Diabetes and Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine Associate Professor Toshimasa Yamauchi

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：国立大学法人東京大学・薬学系研究科 衛生化学教室・新井洋由
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

1. 山内敏正, 門脇孝, 内科学の新たな視点における病態の理解 epigenetics から臓器連関まで脂肪細胞の新たな視点 アディポネクチン受容体の作用機序解明と臨床応用. 日本内科学会雑誌 2016, 105(9), 1746-1752.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 2型糖尿病の分子メカニズムと治療戦略, 口頭, 山内敏正, 第 53 回日本臨床分子医学会学術集会, 2016.4, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」研究領域

(英語) Advanced Research & Development Programs for Medical Innovation, Solo-type, “Creation of Innovative Technology for Medical Applications Based on the Global Analyses and Regulation of Disease-Related Metabolites”

研究開発課題名：(日本語) 生体膜リン脂質を基軸とした医療基盤技術の開発

(英語) Development of Basic Technologies for Medical Application Based on membrane phospholipids

研究開発担当者 (日本語) 大学院薬学系研究科 教授 新井 洋由

所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Professor, Hiroyuki Arai

実施期間：平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) PI 代謝産物の包括的解析技術の確立

開発課題名：(英語) Methods for comprehensive analysis of phosphoinositides.

研究開発分担者 (日本語) 秋田大学・教授・佐々木雄彦

所属 役職 氏名：(英語) Akita University, Professor, Takehiko Sasaki

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 新井 洋由 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1件、国際誌 5件）

1. Nishio M, Sugimachi K, Goto H, Wang J, Morikawa T, Miyachi Y, Takano Y, Hikasa H, Itoh T, Suzuki SO, Kurihara H, Aishima S, Leask A, Sasaki T, Nakano T, Nishina H, Nishikawa Y, Sekido Y, Nakao K, Shin-Ya K, Mimori K, Suzuki A. Dysregulated YAP1/TAZ and TGF- β signaling mediate hepatocarcinogenesis in Mob1a/1b-deficient mice, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, **113**, E71-80
2. Huang M, Koizumi A, Narita S, Inoue T, Tsuchiya N, Nakanishi H, Numakura K, Tsuruta H, Saito M, Satoh S, Nanjo H, Sasaki T, Habuchi T: Diet-induced alteration of fatty acid synthase in prostate cancer progression. *Oncogenesis*, 2016, **5**, e195
3. Morioka S, Nigorikawa K, Sasaki J, Hazeki K, Kasuu Y, Sasaki T, Hazeki O. (2016) Myeloid cell-specific inositol polyphosphate-4-phosphatase type I knockout mice impair bacteria clearance in a murine peritonitis model. *Innate Immun*, 2016, **22**, 444-51
4. Kimura H, Eguchi S, Sasaki J, Kuba K, Nakanishi H, Takasuga S, Yamazaki M, Goto A, Watanabe H, Itoh H, Imai Y, Suzuki A, Mizushima N, Sasaki T: Vps34 regulates myofibril proteostasis to prevent hypertrophic cardiomyopathy. *JCI Insight*, 2017, **2**, e89462
5. Matsumoto J, Nakanishi H, Kunii Y, Sugiura Y, Yuki D, Wada A, Hino M, Niwa SI, Kondo T, Waki M, Hayasaka T, Masaki N, Akatsu H, Hashizume Y, Yamamoto S, Sato S, Sasaki T, Setou M, Yabe H.: Decreased 16:0/20:4-phosphatidylinositol level in the post-mortem prefrontal cortex of elderly patients with schizophrenia. *Sci Rep*. 2017, **7**, 45050
6. 坂東倫行, 佐々木雄彦: イノシトールリン脂質のがん転移への関与. 医学のあゆみ. 2016, **257**, 1211-1215

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. ω 3系脂肪酸代謝産物による肝庇護作用、口頭、森井真也子、上野紀子、中西広樹、蛇口琢、渡部亮、吉野裕頭、佐々木雄彦、第15回生命科学研究会、2016/6/26、国内
2. ホスホイノシタイドによる生体調節機構、口頭、佐々木雄彦、第28回高遠・分子細胞生物学シンポジウム、2016/8/26、国内

3. イノシトールリン脂質代謝と病態、口頭、佐々木雄彦、第 25 回大会日本脂質栄養学会、2016/9/17、国内
4. A method for studying quality of phosphoinositides、口頭、Takehiko Sasaki, Hiroki Nakanishi, Satoshi Eguchi, Masaki Ishikawa, Akira Suzuki, Junko Sasaki、第 39 回日本分子生物学会年会 (MBSJ2016)、2016/11/30、国内
5. イノシトールリン脂質代謝と病態、口頭、佐々木雄彦、第 4 回 JFAS、2017/3/5、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. ノーベル賞の技術を体験する、佐々木雄彦、平成 28 年度秋田大学子ども見学デー、2016/8/5、国内

(4) 特許出願

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」研究開発領域
(英語) Advanced Research & Development Programs for Medical Innovation, Solo-type, “Creation of Innovative Technology for Medical Applications Based on the Global Analyses and Regulation of Disease-Related Metabolites”

研究開発課題名： (日本語) 生体膜リン脂質を基軸とした医療基盤技術の開発
(英語) Development of Basic Technologies for Medical Application Based on membrane phospholipids

研究開発担当者 (日本語) 東京大学大学院薬学系研究科 教授 新井洋由
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Professor, Hiroyuki Arai

実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) リン脂質の代謝異常から紐解く疾患制御機構の解明
開発課題名： (英語) Pathogenetic mechanism caused by abnormality of phosphonositide metabolism

研究開発分担者 (日本語) 東京薬科大学生命科学部 教授 深見希代子
所属 役職 氏名： (英語) Faculty of Life Science, Tokyo University of Pharmacy and Life Science, Professor, Kiyoko Fukami

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 東京大学・大学院薬学系研究科・新井洋由 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 5件）

1. Kudo K., Uchida T., Sawada M., Nakamura Y., Yoneda A., Fukami K. Phospholipase C δ 1 in macrophages negatively regulates TLR4-induced proinflammatory cytokine production and Fc γ receptor-mediated phagocytosis. **Adv. Biol. Regul.** (2016) 61, 68-79 doi: 10.1016/j.jbior.2015.11.004.
2. Satow R., Nakamura T., Kato C., Endo M., Tamura M., Batori R., Tomura S., Murayama Y., Fukami K. ZIC5 drives melanoma aggressiveness by PDGFR-mediated activation of FAK and STAT3. **Cancer Res.** (2017) 77, 366-377. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0991.
3. Hirabayashi T., Anjo T., Kaneko A., Senoo Y., Shibata A., Takama H., Yokoyama K., Nishito Y., Ono T., Taya C., Muramatsu K., Fukami K., Mun˜oz-Garcia A., Brash A. R., Ikeda K., Arita M., Akiyama M., Murakami M. PNPLA1 has a crucial role in skin barrier function by directing acylceramide biosynthesis. **Nat Commun.** (2017) 8, 14609. doi: 10.1038/ncomms14609.
4. Kanemaru K., Nakamura Y., Totoki K., Fukuyama T., Shoji M., Kaneko H., Shiratori K., Yoneda A., Inoue T., Iwakura Y., Kabashima K., Fukami K. Phospholipase C δ 1 regulates p38 MAPK activity and skin barrier integrity. **Cell Death Differ.** in press
5. Nakamura, Y., Fukami, K. Regulation and physiological functions of mammalian phospholipase C. **J. Biochem.** (2017) 161, 315-321. doi: 10.1093/jb/mvw094.
6. Shimozawa, M., Anzai S., Satow R., Fukami K. Phospholipase C δ 1 negatively regulates autophagy in colorectal cancer cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** in press

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. BRAF 変異メラノーマ細胞に対する Vemurafenib 処理がエクソソームへの CD63 のソーティングに与える影響、ポスター、工藤光野、兵頭拓弥、崎山大輝、米田敦子、深見希代子、第68回日本細胞生物学会大会、2016/6、京都
2. PIP₂ 量とインテグリンを介した細胞応答との相関、ポスター、土屋夏希、矢板咲音里、岡嶋さら、米田敦子、深見希代子、第68回日本細胞生物学会大会、2016/6、京都（国内）
3. ホスホリパーゼC γ 1は正常な皮脂腺形成に必要である、ポスター、福山堯嗣、豊田千穂、Suh Pann-Ghill、中村由和、深見希代子、第68回日本細胞生物学会大会、2016/6、京都

4. BRAF 変異メラノーマ細胞に対する Vemurafenib 処理がエクソソームへの CD63 のソーティングに与える影響、ポスター、工藤光野、兵頭拓弥、崎山大輝、米田敦子、深見希代子、第5回医薬工シンポジウム、2016/6、東京（国内）
5. PLCδ1によるオートファジーの制御、第58回日本脂質生化学会、口頭、下澤誠、佐藤礼子、深見希代子、2016/6、秋田（国内）
6. ケラチノサイトの細胞内Ca²⁺濃度上昇、表皮バリア形成におけるホスホリパーゼCδ1の役割、口頭、十時謙伍、金丸佳織、中村由和、深見希代子、第58回日本脂質生化学会、2016/6、秋田（国内）
7. ホスホリパーゼ Cの活性化機構と生理機能、口頭、中村由和、口頭、第89回日本生化学会、2016/9、仙台（国内）（奨励賞受賞講演）
8. BRAF 変異メラノーマ細胞に対する Vemurafenib 処理がエクソソームへの積荷分子のソーティングに与える影響、ポスター、工藤光野、崎山大輝、兵頭拓弥、米田敦子、深見希代子、第89回日本生化学会大会、2016/9、仙台（国内）
9. 黄色ブドウ球菌分泌物がケラチノサイトのバリアおよび炎症関連遺伝子に与える影響の解析、ポスター、庄司麻土香、十時謙伍、中村由和、中南秀将、中瀬恵亮、野口雅久、深見希代子、第89回日本生化学会、2016/9、仙台（国内）
10. 大腸癌におけるPLCδ1の機能解析、ポスター、第89回日本生化学会、麻田惲、馬鳥亮介、佐藤礼子、深見希代子、2016/9、仙台（国内）
11. 大腸癌がんにおけるPLCδ1によるオートファジーの制御、ポスター、安斎咲希帆、下澤誠、佐藤礼子、深見希代子、第89回日本生化学会、2016/9、仙台（国内）
12. メラノーマの薬剤耐性を促進するZIC5の同定と機能解析、ポスター、佐藤礼子、深見希代子、第75回日本癌学会学術総会、2016/10、横浜（国内）
13. Loss of epidermal PLCγ1 sebaceous gland hyperplasia and sparse hair. 口頭、Takatsugu Fukuyama, Chiho Toyoda, Yoshikazu Nakamura, Kiyoko Fukami. 第41回日本研究皮膚科学会、2016/12、仙台（国内）

（3）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 生命科学とは、深見希代子、東京女子医大女子高校生理系選択プログラム、2016/10、東京、国内

（4）特許出願

発明者 深見希代子 佐藤礼子

出願番号 特願2015-93980

発明名称 腫瘍細胞の悪性化抑制剤及び抗腫瘍剤

PCT 出願番号：PCT/JP2016/ 62757

出願日(海外出願) 2016.4.22

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」研究領域

(英語) Advanced Research & Development Programs for Medical Innovation, Solo-type, “Creation of Innovative Technology for Medical Applications Based on the Global Analyses and Regulation of Disease-Related Metabolites”

研究開発課題名：(日本語) 生体膜リン脂質を基軸とした医療基盤技術の開発
(英語) Development of Basic Technologies for Medical Application Based on membrane phospholipids

研究開発担当者 (日本語) 大学院薬学系研究科 教授 新井 洋由

所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Professor, Hiroyuki Arai

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) イノシトールリン脂質定量解析による泌尿器がんの診断、治療反応、病勢予知

開発課題名：(英語) Diagnosis and prediction of treatment effects and patient outcomes in patients with urological cancers using lipidomic analyses of phosphatidylinositol

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人秋田大学 大学院医学研究科腎泌尿器科学講座
教授 羽渕友則

所属 役職 氏名：(英語) Akita University Graduate School of Medicine, Department of Urology, professor, Tomonori Habuchi

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：国立大学法人東京大学・大学院薬学系研究科・新井洋由
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 3 件）

1. Nara T, Narita S, Mingguo H, Yoshioka T, Koizumi A, Numakura K, Tsuruta H, Maeno A, Saito M, Inoue T, Tsuchiya N, Satoh S, Habuchi T. Altered miRNA expression in high-fat diet-induced prostate cancer progression. *Carcinogenesis*. 2016 Dec;37(12):1129-1137.
2. Ito R, Narita S, Huang M, Nara T, Numakura K, Takayama K, Tsuruta H, Maeno A, Saito M, Inoue T, Tsuchiya N, Satoh S, Habuchi T. The impact of obesity and adiponectin signaling in patients with renal cell carcinoma: A potential mechanism for the "obesity paradox". *PLoS One*. 2017 Feb 8;12(2):e0171615.
3. Takayama K, Inoue T, Narita S, Maita S, Huang M, Numakura K, Tsuruta H, Saito M, Maeno A, Satoh S, Tsuchiya N, Habuchi T. Inhibition of the RANK/RANKL signaling with osteoprotegerin prevents castration-induced acceleration of bone metastasis in castration-insensitive prostate cancer. *Cancer Lett*. 2017 Mar 31;397:103-110.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 進行前立腺癌患者に生活で気をつけることがありますかと聞かれたら、シンポジウム、口演、成田伸太郎、羽瀨友則、第 104 回日本泌尿器科学会総会、2016/4/24、国内
2. Host-related risk factors for adherent perinephric fat in healthy individuals undergoing laparoscopic living-donor nephrectomy, poster, poster, Narita S, Kumazawa T, Habuchi T et al. 13th Annual Meeting of the East Asian Society of Endourology, Osaka, 2016/11/19, 国外
3. Impact of obesity and adiponectin signaling in patients with renal cell carcinoma: a potential mechanism for the "obesity paradox", poster, Narita S, Ito R, Habuchi T et al. poster, 2017 Genitourinary Cancers Symposium, 2017/2/17, Orland, 国外
4. FABP4 は MMP2 と 9 の発現を制御し前立腺癌の進展を促進する、ポスター、黄明国、成田伸太郎、羽瀨友則他、第 104 回日本泌尿器科学会総会、2016/4/24、国内

5. The role of FABP4 in the prostate cancer stromal microenvironment and cancer progression, poster, Huang M, Narita S, Habuchi T et al、第 75 回日本癌学会学術総会、2016/10/7、国内
6. The role of FABP4 in the prostate cancer stromal microenvironment and cancer progression. Huang M, Narita S, Habuchi T et al. 第 25 回泌尿器科分子・細胞研究会、2017/3/10、国内
7. MiR-130a modulates high-fat diet-induced prostate cancer progression through the activation of MET, poster, Nara T, Narita S, Habuchi T et al. AUA annual meeting, May, 2016, San Diego, CA , USA, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」研究開発領域
(英語) Advanced Research & Development Programs for Medical Innovation, **Unit-type**, “Creation of Innovative Technology for Medical Applications Based on the Global Analyses and Regulation of Disease-Related Metabolites”

研究開発課題名：(日本語) リン脂質プロファイルによる悪性リンパ腫新規診断技術の開発と創薬標的分子の同定
(英語) Development of novel diagnostic technology for therapeutic target molecules in malignant lymphoma using phospholipid profile

研究開発担当者 (日本語) 秋田大学大学院医学系研究科 非常勤講師 田川博之
所属 役職 氏名：(英語) Department of Hematology, Nephrology, and Rheumatology, Akita University Graduate School of Medicine, Akita, Japan. Part time Lecturer. Hiroyuki Tagawa.

実施期間：平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) リン脂質プロファイルによる悪性リンパ腫新規診断技術の開発と創薬標的分子の同定

開発課題名：(英語) Development of novel diagnostic technology and identification of therapeutic target molecules in malignant lymphoma using phospholipid profile

研究開発分担者 (日本語) 秋田大学大学院医学系研究科 講師 田川博之
所属 役職 氏名：(英語) Department of Hematology, Nephrology, and Rheumatology, Akita University Graduate School of Medicine, Akita, Japan. Lecturer. Hiroyuki Tagawa.

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：東京大学大学院薬学系研究科 教授 新井洋由
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 阿部史人, 田川博之, 北舘明宏, 池田翔, 郭永梅, 奈良美保, 鶴生川久美, 渡部敦, 藤島眞澄, 藤島直仁, 亀岡吉弘, 高橋直人, 佐々木雄彦, 中西広樹. Phosphatidylinositol phosphates profile reveals distinct subtypes of malignant lymphomas. 第78回日本血液学会学術集会(横浜), 口演, 2016年10月13日(演題番号 OS-1-72)

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願