

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) 脂質による体表面バリア形成の分子機構の解明
(英語) Elucidation of the molecular mechanism of body surface barrier formation by lipids

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人北海道大学大学院薬学研究院 教授 木原章雄
所属 役職 氏名： (英語) Faculty of Pharmaceutical Sciences, National University Corporation
Hokkaido University, Professor, Akio Kihara

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) 表皮バリア及び涙液バリア形成の分子機構の解明
開発課題名： (英語) Elucidation of the molecular mechanism of epidermal barrier and tear film barrier formation

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人北海道大学大学院薬学研究院 教授 木原章雄
所属 役職 氏名： (英語) Faculty of Pharmaceutical Sciences, National University Corporation
Hokkaido University, Professor, Akio Kihara

II. 成果の概要（総括研究報告）

1. 表皮セラミドの多様性を生み出す分子機構の解明

精製タンパク質を用いた *in vitro* のアッセイ及びノックアウト (KO) マウスを用いた *in vivo* の解析により、PNPLA1 がトリグリセリドのリノール酸を ω -ヒドロキシセラミドへ転移して、アシルセラミドを産生するトランスアシラーゼであることを明らかにした。また、PNPLA1 魚鱗癬変異体ではトランスアシラーゼ活性が大きく減少していた。*Pnpla1* KO マウス由来の表皮ケラチノサイトでは最終分化の不全が生じ、この異常はアシルセラミドの添加により部分的にレスキューされたことから、アシルセラミドまたはその派生物によってケラチノサイトの最終分化が制御されることが示唆された。ABHD5 が PNPLA1 のアシルセラミド産生を促進する働きがあることを細胞系及び KO マウスを用いた解析により明らかにした。ABHD5 のドルフマン・シャナリン症候群変異体ではその促進活性が大きく減少していた。PNPLA1 は単独では小胞体を含む細胞全体に局在したが、トリグリセリド産生条件下で ABHD5 と共発現させると脂肪滴周辺の小胞体に局在した。ACSVL4 の過剰発現は炭素数 32 及び 34 の飽和アシルセラミド量の量を増加させたことから、アシルセラミド産生に関わることが示唆された。*Des2* KO マウスの表皮ではフィトセラミド（フィトスフィンゴシン含有セラミド）の量が大きく減少したものの、皮膚バリアに異常は見られなかった。フィトスフィンゴシンを含む長鎖塩基の細胞へ取り込みに脂肪酸輸送タンパク質 (FATP) /アシルCoA合成酵素に関わることを明らかにした。フィトスフィンゴシンの代謝には小胞体における α 酸化が関与していることを見出した。

2. 表皮バリア疾患の発症機序、病態、バリア増強

シェーグレン・ラルソン症候群の原因遺伝子 *Aldh3a2* の KO マウスから単離したケラチノサイトではスフィンゴシンからエーテルリン脂質への異常代謝と、増殖及び酸化ストレス応答の亢進が観察された。機能未知魚鱗癬原因遺伝子 *Ichthyin* の KO マウスでは、新生致死、経皮水分蒸散量の増加、トルイジンブルー染色の亢進、角質層における脂質ラメラの減少などの皮膚バリア形成不全が見られ、アシルセラミド量が低下していた。先天性魚鱗癬症例を多数解析し、*ALOXE3*, *SDR9C7*, *GJB3*, *KRT1*, *KRT10*, *FLG* 等の多数の遺伝子において、新規を含む病原性変異を同定することで、これら疾患の遺伝型と症状の関わりを明らかにした。多数のアトピー性皮膚炎患者の皮膚バリア形成に関わるフィラグリニン (*FLG*) 遺伝子の解析を行い、複合ヘテロ接合性による機能欠損アレルの重複は必ずしもアトピー性皮膚炎の重症度と相関しないことを示した。ヘテロ接合性にフィラグリニン遺伝子の病原性変異を持つ重症アトピー性皮膚炎患者のうち、IgE 欠損を伴う症例を発見することで、バリア障害によるアレルゲン感作以外の疾患成立機序が存在する可能性を示した。小腸モデル細胞を用いた検討の結果、植物型長鎖塩基である d18:2^{4t8t} はその異性体である d18:2^{4t8c} に比べて、消化管から吸収後にセラミドへと再合成されやすいことを明らかにした。また、d18:2^{4t8t}, d18:2^{4t8c} および真菌類由来 9-Me-d18:2^{4t8t} は、スフィンゴミエリンではなく、セラミドやモノヘキソシルセラミドに再合成された後に小腸上皮細胞から体内に取り込まれることを示した。

3. マイバム脂質の涙液バリア形成における役割と産生の分子機構の解析

Elovl1 レスキューマウスでは成長とともに角膜混濁の割合が増加した (5-11 ヶ月齢で 43%, 12 ヶ月齢以降では 86%)。 *Elovl1* レスキューマウスの角膜上皮の一部は角化しており、表皮マーカー遺伝子が発現していた。マイバム特異的脂質 *O*-アシル- ω -水酸化脂肪酸 (OAHFA) 産生における脂肪酸 ω -水酸化酵素 *CYP4F22* (マウスでは *Cyp4f39*) の役割を調べるために、*Cyp4f39* KO マウスを作成した。

1. Elucidation of the molecular mechanism creating ceramide diversity in epidermis.

In vitro assay using purified proteins and *in vivo* analyses using *Pnpla1* knockout (KO) mice revealed that PNPLA1 is a transacylase that synthesizes acylceramide by transferring linoleic acid in triglyceride to ω -hydroxyceramide. Ichthyosis mutations in *PNPLA1* largely impaired the transacylase activity. Differentiation of the keratinocytes was impaired by *Pnpla1* disruption, whereas exogenously added acylceramide partially rescued the aberrant differentiation. These results suggest that acylceramide or its derivative regulates keratinocyte differentiation. Cell-based assays and *in vivo* analyses revealed that ABHD5 has an ability to enhance PNPLA1 activity. However, such ability was largely decreased in Dorfman-Chanarin syndrome mutants of ABHD5. Solely expressed PNPLA1 was localized throughout the cytoplasm including the ER. On the other hand, PNPLA1 was located to ER near lipid droplets when it was co-expressed with ABHD5 under triglyceride-generating conditions. Overproduction of ACSVL4 resulted in increases in acylceramides with C32 and C34 saturated fatty acids, suggesting that ACSVL4 is involved in acylceramide production. Although phytoceramide was decreased in the epidermis of *Des2* KO mice, no abnormality in skin barrier formation was observed. We found that FATPs/ACSs function in the import of long-chain bases (LCB) including phytosphingosine into cells. We also revealed that fatty acid α -oxidation in the ER is involved in phytosphingosine metabolism.

2. Pathogenesis and pathology of epidermal barrier disorders and enforcement of barrier formation.

Abnormal metabolism of sphingosine as well as increases in growth rate and oxidative stress responses were observed in the keratinocytes isolated from the KO mice of the Sjögren-Larsson syndrome gene *Aldh3a2*. The *Ichthyin* KO mice exhibited impaired epidermal barrier formation and reduced acylceramide levels. Genetic analyses of various congenital ichthyosis patients identified several mutations including hitherto unreported mutations in *ALOXE3*, *SDR9C7*, *GJB3*, *KRT1*, *KRT10*, and *FLG*, indicating genotype-phenotype correlations. Compound heterozygotes for filaggrin (*FLG*) gene mutations in atopic dermatitis patients did not always show severe symptom. Identification of a case of severe atopic dermatitis with a heterozygous *FLG* mutation accompanying with IgE deficiency, raising a possibility of a new pathomechanism caused by barrier deficiency but allergenic sensitization-independent. After absorption into small intestinal cells, the plant type LCBs d18:2^{4t8t} and d18:2^{4t8c} and fungi type LCB 9-Me-d18:2 were converted to ceramides and monohexosylceramides at higher rates than to sphingomyelins.

3. Function of meibum lipids in tear film barrier formation and elucidation of the molecular mechanism of their synthesis.

The proportion of opacified cornea was increased as *Elov11*-rescue mice grew (43% at 5-11 months old and 86% at ≥ 12 months old). The epithelium of the *Elov11*-rescue mouse cornea was partly cornified, and epidermal markers were expressed. To investigate of the role of the fatty acid ω -hydroxylase *CYP4F22* (*Cyp4f39* in mice) in generation of the meibum-specific lipid (*O*-acyl)- ω -hydroxy FA (OAHFA), *Cyp4f39* KO mice were generated.

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 6 件）

1. Kihara A. Synthesis and degradation pathways, functions, and pathology of ceramides and epidermal acylceramides. *Progress in Lipid Research*. 2016, 63, 50-69.
2. Naganuma T, Takagi S, Kanetake T, Kitamura T, Hattori S, Miyakawa T, Sassa T, Kihara A. Disruption of the Sjögren-Larsson syndrome gene *Aldh3a2* in mice increases keratinocyte growth and retards skin barrier recovery. *Journal of Biological Chemistry*. 2016, 291 (22), 11676-88.
3. Narita T, Naganuma T, Sase Y, Kihara A. Long-chain bases of sphingolipids are transported into cells via the acyl-CoA synthetases. *Scientific Reports*. 2016, 6, 25469.
4. Wakabayashi M, Yoshioka T, Higashino K, Numata Y, Igarashi Y, Kihara A. Decreases in 15-lipoxygenase metabolites in Olmsted syndrome model rats. *Journal of Dermatological Science*. 2017, 85 (3), 186-96.
5. Ohno Y, Kamiyama N, Nakamichi S, Kihara A. PNPLA1 is a transacylase essential for the generation of the skin barrier lipid ω -O-acylceramide. *Nature Communications*. 2017, 8, 14610.
6. Kitamura T, Seki N, Kihara A. Phytosphingosine degradation pathway includes fatty acid α -oxidation reactions in the endoplasmic reticulum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017, 114 (13), E2616-E23.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Retarded skin barrier recovery and an increased keratinocyte growth in Sjögren-Larsson syndrome gene *Aldh3a2* knockout mice, 口頭, Naganuma T, Takagi S, Kanetake T, Kitamura T, Sassa T, Kihara A. 1st Korea-Japan Bioactive Lipid Joint Symposium, 2016/5/11, 国外.
2. Epidermal acylceramide: production mechanism and importance in skin barrier formation, 口頭, Ohno Y, Kamiyama N, Nakamichi S, Kihara A, 1st Korea-Japan Bioactive Lipid Joint Symposium, 2016/5/11, 国外.
3. セラミド合成酵素 CERS2-6 のリン酸化による活性制御, 口頭, 佐々貴之, 平山泰佑, 原田由貴, 木原章雄, 第 58 回日本脂質生化学会, 2016/6/10, 国内.
4. ドライアイ防止に関わるマイバム脂質の産生機構の解明, 口頭, 只木雅人, 佐々貴之, 木原章雄, 日本生化学会北海道支部第 53 回支部例会, 2016/7/8, 国内.
5. 表皮アシルセラミド合成におけるアシル CoA 合成酵素 ACSVL4 の機能解析, 口頭, 服部未来, 大野祐介, 木原章雄, 日本生化学会北海道支部第 53 回支部例会, 2016/7/8, 国内.
6. 脂質に由来する脂肪族アルデヒドの代謝酵素: ALDH3 ファミリーの解析, 口頭, ポスター発表, 北村拓也, 木原章雄, 第 11 回スフィンゴセラピー研究会, 2016/7/15, 国内.

7. Decrease in 2-hydroxygalactosylceramide and impairment in behavioral tests in *Aldh3a2* knockout mice, ポスター, Sassa T, Kanetake T, Takagi S, Nojiri K, Naganuma T, Kitamura T, Kihara A, 57th International Conference on the Bioscience of Lipids, 2016/9/5, 国外.
8. 涙液バリア形成に必須なマイバム脂質産生の分子機構の解明, ポスター, 只木雅人, 佐々貴之, 木原章雄, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/26, 国内.
9. アシル CoA 合成酵素 ACSVL4 はアシルセラミド合成に関与する, 口頭・ポスター, 服部未来, 大野祐介, 木原章雄, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/27, 国内.
10. Human CYP4F22 in production of acylceramide for skin permeability barrier formation, 口頭, Kihara A, 21st International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations, 2016/10/3, 国外.
11. Identification of human CYP4F22 as an ultra-long-chain fatty acid-specific ω -hydroxylase responsible for the synthesis of acylceramide, an essential lipid for skin permeability barrier formation, ポスター, Ohno Y, Kamiyama N, Nakamichi S, Kihara A, 21st International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations, 2016/10/3, 国外.
12. フィトスフィンゴシン分解に関わる新規哺乳類 α 酸化経路, 口頭, 北村拓也, 関直哉, 木原章雄, 第 9 回セラミド研究会学術集会, 2016/10/27, 国内.
13. セラミド多様性の分子機構, 口頭, 木原章雄, 第 9 回セラミド研究会学術集会, 2016/10/28, 国内.
14. 遺伝子欠損マウスを用いた魚鱗癬原因遺伝子 *NIPAL4/ICHTHYIN* の皮膚バリア形成における機能解析, 口頭, 本多湧一, 北村拓也, 永沼達郎, 大野祐介, 木原章雄, 第 9 回セラミド研究会学術集会, 2016/10/28, 国内.
15. セラミドによる皮膚バリア形成の分子機構と病態, 口頭, 木原章雄, 第 41 回日本薬学会関東支部学術講演会, 2016/11/19, 国内.
16. 皮膚バリア脂質アシルセラミド生合成経路の全容解明, 口頭, 大野祐介, 中路翔太, 神山望, 木原章雄, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/25, 国内.
17. マウス表皮における水酸化セラミドの解析とジヒドロセラミド C-4 水酸化酵素 (DEGS2) の関与, ポスター, 宮本政宗, 北村拓也, 関直哉, 澤井恵, 松田純子, 木原章雄, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/25, 国内.
18. ミオパチー原因遺伝子 *HACD1* の生理機能と基質特異性の解析, ポスター, 澤井恵, 内田有紀子, 大野祐介, 佐々貴之, 木原章雄, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/25, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 北海道大学薬学部の紹介と研究内容, 木原章雄, 札幌東高校, 2016/7/21. 国内.

(4) 特許出願

該当なし

平成 2 8 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) 脂質による体表面バリア形成の分子機構の解明
(英語) Elucidation of the molecular mechanism of body surface barrier formation by lipids

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人北海道大学大学院薬学研究院 教授 木原章雄
所属 役職 氏名：(英語) Faculty of Pharmaceutical Sciences, National University Corporation
Hokkaido University, Professor, Akio Kihara

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) 皮膚バリア異常に起因する皮膚疾患の発症機序・病態の解明
開発課題名：(英語) Elucidation of molecular pathogenesis and pathophysiology of dermatological diseases caused by skin barrier defects

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人名古屋大学大学院医学系研究科 教授 秋山 真志
所属 役職 氏名：(英語) Department of Dermatology, Nagoya University Graduate School of
Medicine, Professor, Masashi Akiyama

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 国立大学法人北海道大学大学院薬学研究院 木原章雄 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 12 件)

1. Kono M, Matsumoto F, Suzuki Y, Suganuma M, Saitsu H, Ito Y, Fujiwara S, Moriwaki S, Matsumoto K, Matsumoto N, Tomita Y, Sugiura K, Akiyama M. Dyschromatosis symmetrica hereditaria and Aicardi-Goutières syndrome 6 are phenotypic variants caused by ADAR1 mutations. *J. Invest. Dermatol.* 2016, 136 (4), 875-878.
2. Takeichi T, Sugiura K, Hsu C-K, Nomura T, Takama H, Simpson MA, Shimizu H, McGrath JA, Akiyama M. Erythrokeratoderma variabilis caused by p.Gly45Glu in connexin 31: the importance of the first extracellular loop glycine residue of connexins for gap junction function. *Acta Dermato-Venereol.* 2016, 96, 557-559.
3. Ogawa Y, Kono M, Tsujikawa M, Tsujiuchi H, Akiyama M. IgE-independent pathophysiology of severe atopic dermatitis demonstrated in an IgE-deficient patient. *J. Dermatol. Sci.* 2016, 82 (2), 139-141.
4. Zhong FL, Mamaï O, Sborgi L, Boussofara L, Hopkins R, Robinson K, Szeverényi I, Takeichi T, Balaji R, Lau A, Tye H, Roy K, Bonnard C, Ahl PJ, Jones LA, Baker P, Lacina L, Otsuka A, Fournie PR, Malecaze F, Lane EB, Akiyama M, Kabashima K, Connolly JE, Masters SL, Soler VJ, Omar SS, McGrath JA, Nedelcu R, Gribaa M, Denguezli M, Saad A, Hiller S, Reversade B. Germline NLRP1 mutations cause skin inflammatory and cancer susceptibility syndromes via inflammasome activation. *Cell* 2016, 167 (1), 187-202.
5. Suzuki S, Nomura T, Miyauchi T, Takeda M, Nakamura H, Shinkuma S, Fujita Y, Akiyama M, Shimizu H. Revertant mosaicism in ichthyosis with confetti caused by a novel frameshift mutation in *KRT1*. *J. Invest. Dermatol.* 2016, 136 (10), 2093-2095.
6. Takeichi T, Liu L, Abdul-Wahab A, McMillan JR, Stone KL, Akiyama M, Simpson MA, Parsons M, Mellerio JE, McGrath JA. Large intragenic *KRT1* deletion underlying atypical autosomal dominant keratinopathic ichthyosis. *J. Invest. Dermatol.* 2016, 136 (10), 2095-2098.
7. Sekiya A, Kono M, Tsujiuchi H, Kobayashi T, Nomura T, Kitakawa M, Suzuki N, Yamanaka K, Sueki H, McLean WHI, Shimizu H, Akiyama M. Compound heterozygotes for filaggrin gene mutations do not always show severe atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017, 31 (2), 158-162.
8. Kono M, Fukai K, Omura R, Sugawara K, Tsuruta D, Sugiura K, Akiyama M. A case of epidermolytic ichthyosis showing a very mild phenotype due to a novel tail extension mutation in *KRT10*. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017, 31, e68-e69.
9. Kono M, Nishida K, Takeichi T, Sugiura K, Akiyama M. Ripple-pattern lichen amyloidosis in a case of ichthyosis vulgaris with a novel *FLG* mutation. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017, 31 (2), e130-e132.
10. Hirabayashi T, Anjo T, Kaneko A, Senoo Y, Shibata A, Takama H, Yokoyama K, Nishito Y, Ono T, Taya C, Muramatsu K, Fukami K, Muñoz-Garcia A, Brash A, 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.
11. Takeichi T, Okuno Y, Saito C, Kojima D, Kono M, Morita A, Sugiura K, Akiyama M. Congenital ichthyosiform erythroderma caused by a previously unreported *ALOXE3* mutation showed recurrent eczema. *Acta Dermato-Venereol.* 2016, Oct 12, Epub ahead of print.

12. Takeichi T, Nomura T, Takama H, Kono M, Sugiura K, Watanabe D, Shimizu H, Simpson MA, McGrath JA, Akiyama M. Deficient stratum corneum intercellular lipid in a Japanese patient with lamellar ichthyosis by a homozygous deletion mutation in *SDR9C7*. Br. J. Dermatol. 2017, Jan 23, Epub ahead of print.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 炎症性皮膚疾患の遺伝的背景を探る：アトピー性皮膚炎と膿疱性乾癬，口頭，秋山真志，日本皮膚科学会福島地方会第 373 回例会，2016/4/29，国内.
2. 皮膚のバリア機能を担う分子と構造，口頭，秋山真志，第 43 回皮膚かたち研究学会学術大会，2016/6/19，国内.
3. 「より良いアトピー性皮膚炎診療を目指して～TARC の有用性～」；アトピー性皮膚炎の類縁疾患，鑑別疾患，口頭，秋山真志，第 33 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会，2016/7/16，国内.
4. 皮膚難病克服への挑戦：魚鱗癬・魚鱗癬症候群の病態解明と克服への挑戦，口頭，秋山真志，第 67 回日本皮膚科学会中部支部学術大会，2016/10/22，国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 先天性魚鱗癬の病態解明，秋山真志，平成 28 年度愛知県難病教育講演会，2016/11/2，国内.

(4) 特許出願

なし

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) 脂質による体表面バリア形成の分子機構の解明
(英語) Elucidation of the molecular mechanism of body surface barrier formation by lipids

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人北海道大学大学院薬学研究院 教授 木原章雄
所属 役職 氏名： (英語) Faculty of Pharmaceutical Sciences, National University Corporation
Hokkaido University, Professor, Akio Kihara

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) 体表面バリア脂質の代謝に関わるホスホリパーゼ A₂ 関連遺伝子群の機能
解明
開発課題名： (英語) Functional analysis of phospholipase A₂ and related enzymes that
metabolize lipids in the surface barrier

研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人東京都医学総合研究所 主席研究員 平林哲也
所属 役職 氏名： (英語) Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Chief researcher,
Tetsuya Hirabayashi

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 国立大学法人北海道大学大学院薬学研究院 木原章雄 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 1 件）

1. Hirabayashi T, Anjo T, Kaneko A, Senoo Y, Shibata A, Takama H, Yokoyama K, Nishito Y, Ono T, Taya C, Muramatsu K, Fukami K, Muñoz-Garcia A, Brash A, 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.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし

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) 脂質による体表面バリア形成の分子機構の解明
(英語) Elucidation of the molecular mechanism of body surface barrier formation by lipids

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人北海道大学大学院薬学研究院 教授 木原章雄
所属 役職 氏名： (英語) Faculty of Pharmaceutical Sciences, National University Corporation
Hokkaido University, Professor, Akio Kihara

実施期間： 平成28年4月1日から平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 食餌性セラミド類の皮膚バリア機能増強の分子機構の解明
開発課題名： (英語) Elucidation of the molecular mechanism of the enhancement effect of dietary ceramides on the skin barrier function

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人北海道大学大学院先端生命科学研究院 特任助教 酒井祥太
所属 役職 氏名： (英語) Faculty of Advanced Life Science, National University Corporation
Hokkaido University, Research associate, Shota Sakai

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立大学法人北海道大学大学院薬学研究院 木原章雄 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 1 件）

1. Mikami D, Sakai S, Sasaki S, Igarashi Y. Effects of Asterias amurensis-derived sphingoid bases on the de novo ceramide synthesis in cultured normal human epidermal keratinocytes. Journal of Oleo Science. 2016, 65(8), 671-80.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Comparison of the effects of various long-chain bases on the sphingolipid biosynthesis in keratinocytes, ポスター, Sakai S, Mikami D, Igarashi Y. 1st Korea-Japan Bioactive Lipid Joint Symposium, 2016/5/11, 国外.
2. 植物由来スフィンゴイド塩基スフィンガジエニンのヒト正常表皮角化細胞に対するスフィンゴ脂質合成促進作用メカニズムの解析, 口頭, 三上大輔, 酒井祥太, 五十嵐靖之, 日本油化学会第 55 回年会, 2016/9/8, 国内.
3. キヒト由来スフィンゴイド塩基の分離と表皮セラミド合成に対する効果, ポスター, 三上大輔, 酒井祥太, 五十嵐靖之, 平成 28 年度日本水産学会秋季大会, 2016/9/10, 国内.
4. スフィンゴイド塩基の PPAR 活性化能と培養ケラチノサイトのスフィンゴ脂質合成促進作用の比較, 口頭, 三上大輔, 酒井祥太, 五十嵐靖之, 第 9 回セラミド研究会学術集会, 2016/10/27, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし