

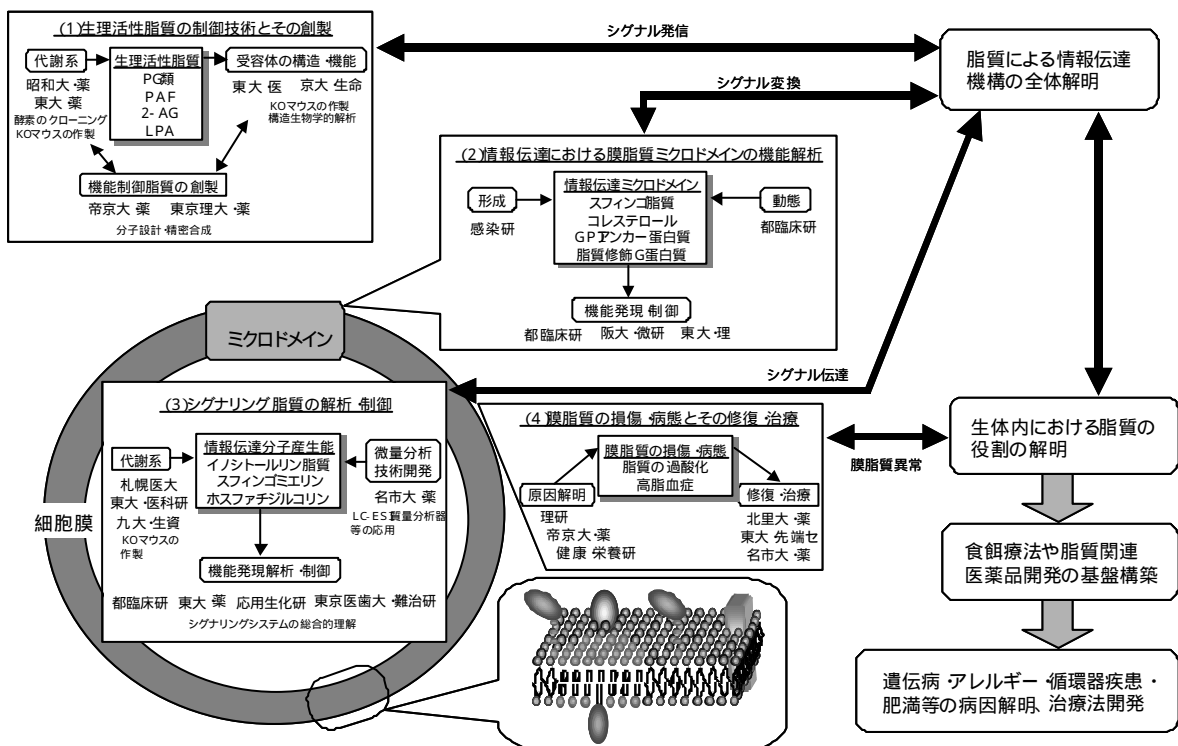
生体膜脂質の新しい機能の解析技術と制御技術の開発に関する研究

「生体膜脂質の新しい機能の解析技術と制御技術の開発に関する研究」

(第 期:平成12~14年度)
研究代表者:西島正弘(国立感染症研究所)他23機関

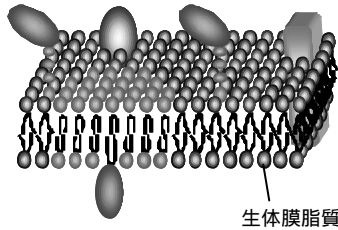
研究の概要・目標	諸外国の現状等	研究進展・成果がもたらす利点
<p>1. 何をを目指しているのか 生体内における脂質の役割を解明するための新しい方法等を開発し、生体膜脂質関連疾患(炎症、肥満、心疾患等)の病因解明、治療、予防法の開発を目指す。</p> <p>第 期 の 目 標 : KOマウス等を用いた脂質の機能解明に基づく関連疾患の分子機構解明</p> <p>2. 何を研究しているのか 今まで知られていない脂質の新しい機能の解明、脂質機能異常による疾患の機構解明、それらに基づく薬物開発や食事療法の基盤となる研究を行う。</p> <p>3. 何が新しいのか 脂質の生体内における役割について、新しい機能を解明するとともに、脂質による情報伝達の一連のプロセスを明らかにすることが特徴である。</p>	<p>米国やヨーロッパでも同様の研究は展開されている。</p> <p>しかし、日本では脂質関係の研究者は欧米に比べると多く、そのレベルも米国とは互角、欧州よりは我が国の方が進んでいる状況である。</p> <p>本研究のように、国内の一流研究者がグループを作って研究する体制は、国外には見当たらない。</p> <p>: 生体膜脂質 (生体)膜とは、細胞を包んでいる膜のこと。脂質はその膜の大部分を占める成分で、コレステロールやリノール酸等がそれにあたる。</p>	<p>1. 世界との水準の関係 国際競争の激しいバイオインダストリー分野において、脂質に関連する疾病等の機構解明、医薬品開発等について世界をリードできるものを作り上げる。</p> <p>2. 波及効果 脂質の新しい機能の解明により、脂質関連の医薬品開発等の基盤を築くことができる。</p>

「生体膜脂質の新しい機能の解析技術と制御技術の開発に関する研究」



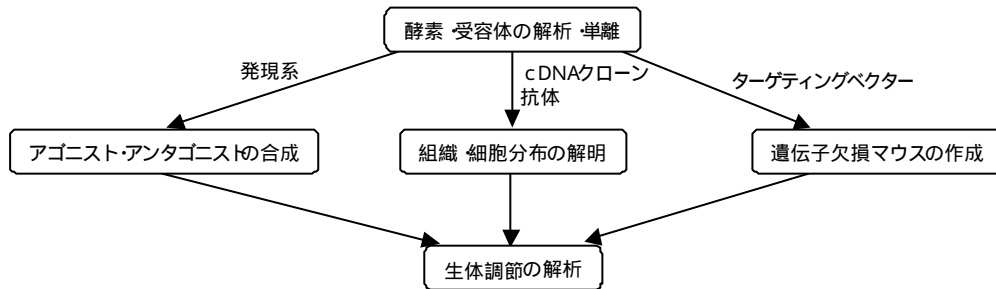
「生体膜脂質の新しい解析技術と制御技術の開発に関する研究」

生体膜脂質の機能

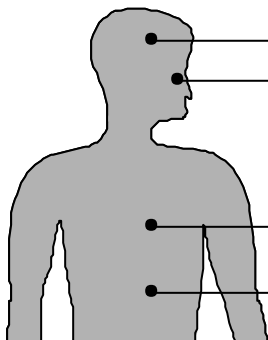


- ・情報伝達分子産生脂質
(イノシトールリン脂質、スフィンゴミエリンなど)
- ・生理活性脂質
(プロスタグランジン、P A Fなど)
- ・膜の構造維持
(レシチン、コレステロールなど)
- ・蛋白質結合型脂質
(脂肪酸など)

研究の主なプロセス



医療への応用



疾病	原因の解明
遺伝病	細胞内情報伝達物質
アレルギー	プロスタグランジン、P A F
心疾患	脂質の過酸化
肥満	コレステロール代謝

所要経費（第 期）

（単位：千円）

研究項目	担当機関等	研究担当者	H9 年度	H10 年度	H11 年度	所用 経費	
1. 細胞内情報伝達に關与する生体膜脂質シグナリングシステムの解析・制御技術に關する研究 (1) シグナリング脂質の同定と代謝に關する研究	九州大学大学院 生物資源環境科学研究科 東京大学医科学研究所	伊東 信(助教授)	5,905	4,970	3,870	14,745	
		深見希代子(助手)	5,959	4,988	3,885	14,832	
	(2) 生体膜脂質シグナリングシステムの分子機構と機能に關する研究	群馬大学医学部	山下 哲(教授)	5,770	4,950	3,932	14,658
		東京大学大学院 薬学系研究科	堅田 利明(教授)	5,350	5,167	4,032	14,549
		岐阜大学医学部	野澤 義則(教授)*1	5,525	5,309	4,206	15,040
札幌医科大学医学部	中島 茂(教授)*2 加納 英雄(教授)	8,223	7,240	5,653	21,116		
2. 生理活性脂質の制御技術とその創製に關する研究 (1) 生理活性脂質の作用発現分子機構と機能に關する研究	東京大学大学院 薬学系研究科	井上 圭三(教授)	9,580	9,265	7,313	26,158	
		桑 和彦(助手)*1	7,766	6,833	4,390	18,989	
	東京大学大学院 医学系研究科	横溝 岳彦(助手)*2	6,559	6,342	4,967	17,868	
	昭和大学薬学部	工藤 一郎(教授)	5,474	5,400	4,209	15,083	
	帝京大学薬学部	和久 敬蔵(教授)					
	(2) 機能性脂質の創製に關する研究	京都大学大学院 生命科学研究科	根岸 学(助教授)	5,632	5,123	4,001	14,756
東京理科大学薬学部	小林 進(教授)	5,473	4,967	5,225	15,665		
3. 生体膜脂質の損傷・病態の解明とその修復・治療技術の開發に關する研究 (1) 遺伝学的手法等を用いた生体膜脂質修飾技術に關する研究	厚生省国立感染症研究所 名古屋市立大学薬学部 通商産業省 生命工学工業技術研究所	西島 正弘(部長)	21,615	18,280	15,455	55,360	
		奥山 治美(教授)	5,937	10,349	7,957	24,243	
		神坂 泰(主任研究官)	5,234	5,306	4,318	14,858	
	(2) 生体膜脂質の過酸化による病態と治療並びに高脂血症の発症と治療に關する研究	理化学研究所	辻本 雅文(主任研究員)	9,844	6,955	5,940	22,739
		厚生省 国立健康・栄養研究所	江崎 治(部長)	5,133	4,772	3,725	13,630
		北里大学薬学部 東京大学 先端科学技術センター	中川 靖一(教授) 児玉 龍彦(教授)	4,777 4,790	4,972 4,605	3,875 3,585	13,624 12,980
4. 脂質とタンパク質の相互作用分子機構とその意義に關する研究 (1) 抗リン脂質抗体の利用技術並びに病態に關する研究	東京都臨床医学総合研究所	梅田 真郷(室長)	5,609	5,870	4,676	16,155	
	名古屋市立大学薬学部	池澤 宏郎(教授)*1	5,410	4,627	3,559	13,596	
		田口 良(助教授)*2					
	大阪大学微生物病研究所	木下タロウ(教授)	7,531	7,127	5,668	20,323	
	東京大学大学院 理学系研究科	深田 吉孝(教授)	5,678	5,040	4,019	14,737	
岡山大学 資源生物科学研究所	笠毛 邦弘(教授)	5,011	6,037	4,241	15,289		
5. 研究推進	科学技術庁研究開発局		273	274	361	908	
合計		*1: H9,10 年度 *2: H11 年度	164,064	154,774	123,063	441,901	

所要経費（第 期）

（単位：千円）

研究項目	担当機関等	研究担当者	H12 年度	H13 年度	H14 年度	所用 経費
1. 生理活性脂質の制御技術とその創製に関する研究 (1) 生理活性脂質の作用発現分子機構と機能に関する研究	昭和大学薬学部 東京大学大学院 薬学系研究科 東京大学大学院 医学系研究科 京都大学大学院 生命科学系研究科	工藤 一郎(教授)	6,468	7,527	6,098	20,093
		新井 洋由(教授)	5,719	10,752	8,483	24,954
		横溝 岳彦(助教授)	3,710	4,118	3,294	11,122
		根岸 学(教授)	3,662	5,005	4,004	12,671
(2) 機能制御脂質の分子設計と精密合成に関する研究	東京理科大学薬学部 帝京大学薬学部	小林 進(教授) 和久 敬蔵(教授)	4,672 3,180	6,002 4,007	4,802 3,290	15,476 10,477
2. 脂質と蛋白質の相互作用分子機構とその意義に関する研究 (1) 膜脂質ミクロドメインの動態・機能の解析技術の開発	厚生労働省 国立感染症研究所 (財)東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所 (財)東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所	西島 正弘(部長)	22,297	26,541	20,526	69,364
		梅田 真郷(室長)	4,242	5,545	4,527	14,314
		笠原 浩二(研究員)	3,119	3,996	3,133	10,248
		木下 タロウ(教授) 深田 吉孝(教授)	4,704 3,711	5,098 4,889	4,101 4,001	13,903 12,601
(2) 脂質共有結合による蛋白質の機能修飾に関する研究	大阪大学微生物病研究所 東京大学大学院 理学系研究科	木下 タロウ(教授) 深田 吉孝(教授)	4,704 3,711	5,098 4,889	4,101 4,001	13,903 12,601
3. 細胞内情報伝達に關する膜脂質シグナリングシステムの解析・制御技術に関する研究 (1) シグナリング脂質の同定と代謝に関する研究	九州大学大学院 生物資源環境科学研究科 名古屋市立大学薬学部 (財)東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所	伊東 信(教授)	3,601	4,783	3,861	12,245
		田口 良(助教授)	3,099	3,914	3,155	10,168
		金保 安則(部長)	2,915	3,884	3,167	9,966
		加納 英雄(教授) 堅田 利明(教授)	4,663 3,301	5,405 4,746	4,326 3,844	14,394 11,891
(2) 膜脂質シグナリングシステムの分子機構と制御に関する研究	札幌医科大学医学部 東京大学大学院 薬学系研究科 (財)応用生化学研究所 東京大学医科学研究所 東京医科歯科大学 難治疾患研究所	野澤 義則(部長) 深見希代子(助教授) 石館 光三(助教授)	3,900 3,600 2,720	4,336 4,220 3,562	3,469 2,895 2,889	11,705 10,715 9,171
4. 膜脂質の損傷・病態の解明とその修復・治療に関する研究 (1) 脂質の過酸化に関する研究	北里大学薬学部 帝京大学薬学部 理化学研究所	中川 靖一(教授)	6,174	8,289	6,725	21,188
		辻本雅文(主任研究員)	3,149	4,021	3,296	10,466
		板部 洋之(助教授)	6,185	7,019	5,684	18,888
		児玉 龍彦(教授)	3,180	3,114	2,290	8,584
(2) 高脂血症に関する研究	東京大学 先端科学技術センター 名古屋市立大学薬学部 (独)国立健康・栄養研究所	奥山 治美(教授) 江崎 治(部長)	3,576 3,602	4,453 5,046	3,600 4,037	11,629 12,685
5. 研究推進	文部科学省 研究振興局		310	306	306	922
合計			119,459	150,578	119,803	389,840

研究成果の概要

総括

本課題では、生体膜脂質の新しい機能の探索とその機能発現の分子機構の解析を行い、その成果を基礎に、脂質機能を制御する有用な新規生理活性薬物を開発し、癌、感染症、炎症、肥満、心疾患などの脂質代謝に係わる疾患の病因解明と予防・治療法の基盤を確立することを目標に研究を展開した。

具体的には、生理活性脂質の作用発現の分子機構の解明とそれを基盤とする有用な新規生物活性脂質の開発、物理化学的及び遺伝学的方法を用いた膜脂質マイクロドメインの動態及び機能解析、膜脂質マイクロドメインに関連する脂質の新機能の解明、最新の質量分析装置を用いた膜脂質の微量分析技術の開発、マウス、ショウジョウバエ、線虫を用いた遺伝子破壊等による脂質シグナリングの機能解明と制御技術の開発研究の展開、動脈硬化に関連した酸化 LDL の代謝の解析、生理的条件下での泡沫化細胞の形成システムの開発、脂肪酸摂取による生体内の脂肪合成に関する解析、アレルギー過敏症患者を対象とした脂質摂取に関する介入試験等を行った。

その結果、膜脂質の新しい機能と制御に関し、数多くの独創的研究成果が得られ、それらは世界の一流ジャーナルに掲載され、幅広い成果を得ることができた。

サブテーマ毎、個別課題毎の概要

「生理活性脂質の制御技術とその創成に関する研究」班では、2-アラキドノイルグリセロールなどの新しい生理活性脂質の発見、PGE2 や LPA 等の生理活性脂質を作り出す酵素の同定・クローニング、LTB4 受容体の新規受容体 (BLT2) の発見、神経系での PG 受容体の役割の解明、ノックアウトマウスを用いた cPLA2 の PAF 産生における役割の解明、癌細胞の浸潤を抑制する環状ホスファチジン酸の化学合成の成功など、数多くの独創的研究成果が得られた。生理活性脂質の産生酵素、受容体の同定・遺伝子クローニング、それら遺伝子のトランスジェニック・ノックアウトマウスを用いた生体レベルでの解析から、生理活性脂質と疾患との関連性も明らかにされた。このことにより、生理活性脂質の関与する様々な疾患の治療薬のターゲットが示され、今後の更なる発展が期待できる。

「脂質と蛋白質の相互作用分子機構とその意義に関する研究」班では、脂質とタンパク質の相互作用機構並びに脂質によるタンパク質の活性制御機構を分子レベルで解明することを目指し研究を行った。第11期では膜機能発現における脂質マイクロドメインの動態と機能に関する研究を新たに加えたが、脂質マイクロドメインの構成脂質であるスフィンゴ脂質の生合成機構とこの反応異常が原因となる遺伝性知覚神経障害1型の解明、生体膜中でのリン脂質配向性を制御する新たな蛋白質 Ros3p の発見、シグナル伝達におけるスフィンゴ糖脂質の関与の証明など、この分野をリードする研究成果が得られた。また、トリパノソマ?の細胞表面を覆う GPI アンカー?タンパク質の GPI 部分の生合成機構が解明され、抗トリパノソマ薬のターゲットが示された。さらに、光刺激に伴う情報伝達過程で G 蛋白質トランスデューシン ($T\alpha/T\beta\gamma$) のファルネシル基が受容体との動的制御因子として機能すること、並びに視細胞の光感度調節という重要な機能に寄与する可能性が示され、脂質と蛋白質の相互作用に関する先端的研究成果となった。

「細胞内情報伝達に関する膜脂質シグナリングシステムの解析・制御技術に関する研究」班では、ホスホリパーゼ δ -4, δ 1 の KO マウスの解析により、卵受精、表皮幹細胞分化におけるこれらの酵素の重要性が初めて明かにされ、国内外で高い評価を得た。また、ホスホリパーゼ D の細胞生存、増殖シグナルとし

ての役割、PI3-キナーゼによる小胞輸送制御、PI-5キナーゼによる細胞骨格系の再構成制御、ジアシルグリセロールキナーゼアイソザイムの分化した機能、コリンキナーゼアイソザイムの作用機構と発現調節、中性セラミダーゼの機能、構造解析に多くの新知見が得られた。とくにホスホリパーゼCとD、セラミダーゼについては、一流紙への多数の論文報告がなされたほか、新しい疾患モデルの樹立にも成功しており、今後の発展が期待できる。このほか、質量分析による脂質メタボロームデータベース構築への基礎的検討が行われ、応用範囲が広いことから今後の発展が期待される。

膜脂質の損傷・病態の解明とその修復・治療技術の開発に関する研究 班では、動脈硬化と脂質、脂肪酸摂取と健康、過酸化脂質と疾病に関する研究を行った。動脈硬化発症における酸化LDLの生成、細胞の泡沫化の役割は未解決な部分が多いホットな研究領域であるが、本研究において、酸化LDLの代謝の解析、より生理的条件下での泡沫化細胞の形成のシステムの開発、血管内皮細胞のスカベンジャー受容体の新たな機能の発見など、優れた研究が行われた。これらはいずれも今後の動脈硬化巣の形成機構の解析、治療のための標的分子を考える上で極めて有用な研究成果である。過酸化脂質がアポトーシスを誘導する結果は、過酸化脂質がアポトーシスに関与することを初めて示したものであり画期的である。魚油の摂取による抗肥満作用のターゲットが脂質代謝酵素の転写制御因子であることが明らかにされたが、これは魚油の効果に関する初めての分子遺伝学的解析であり、脂質栄養領域における先駆的研究と言える。n-6/n-3混合油脂摂取による体質改善作用の一連の研究として、アトピー疾患改善について食事介入試験が行われ、n-3脂肪酸はアトピーの改善に有効性であること示し、この知見を医療分野に提示した。

波及効果、発展方向、改善点等

本研究では、生体膜脂質の新しい機能の探索とその機能発現の分子機構の解析を行い、その成果を基礎に、脂質機能を制御する有用な新規生理活性薬物を開発し、癌、感染症、炎症、肥満、心疾患などの脂質代謝が係わる疾患の病因解明と予防・治療法の基盤を確立することを目標に研究を展開してきた。その結果、2-アラキドノイルグリセロールなどの新しい生理活性脂質の発見、リソホスファチジン酸(LPA)などの生理活性脂質の産生酵素や受容体の同定・遺伝子クローニング、それら遺伝子のトランスジェニック・ノックアウトマウスを用いた生体レベルでの解析から、生理活性脂質と疾患との関連性が明らかにされ、生理活性脂質の関与する様々な疾患の治療薬のターゲットが示された。癌細胞の浸潤を抑制する環状ホスファチジン酸の化学合成の成功にも成功した。LPAの産生酵素と受容体をターゲットにした抗ガン剤の開発については現在進行中であり、発展を期待している。また、トリパノソマの細胞表面を覆うGPIアンカータンパク質のGPI部分の生合成機構が解明され、抗トリパノソマ薬のターゲットが示された。トリパノソマやマラリアに対する薬物の開発は国際的に極めて重要な課題であり、この研究の成果は意義深いものとして世界的に注目されている。このほか、質量分析による脂質メタボロームデータベース構築への基礎的検討が行われ、今後、異常脂質の蓄積の検出などにより病気の早期診断などに応用可能であることが示された。さらに、動脈硬化巣の形成機構の解析から、その治療のための標的分子を考える有用な成果が得られた。n-3脂肪酸摂取によるアトピーの改善が明らかにされ、男性不妊の原因の一つとしてPHGPxの異常が明らかにされ、これらは医療に貢献するものである。

以上のように、本研究から、脂質代謝が癌、感染症、炎症、肥満、心疾患などの疾患に係わることが明らかにされた。今後、本研究の成果が病因解明と予防・治療法の開発に発展し、医療に貢献することを期待している。

研究成果公表等の状況

(1) 研究発表件数

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表	合計
国内	第 期 27 件	第 期 162 件	第 期 511 件	第 期 700 件
	第 期 12 件	第 期 107 件	第 期 474 件	第 期 593 件
国際	第 期 320 件	第 期 44 件	第 期 87 件	第 期 451 件
	第 期 298 件	第 期 59 件	第 期 84 件	第 期 441 件
合計	第 期 347 件	第 期 206 件	第 期 598 件	第 期 1151 件
	第 期 310 件	第 期 166 件	第 期 558 件	第 期 1034 件

(2) 特許等出願件数

第 期 4 件 (〇国内 4 件、国外 0 件)

第 期 3 件 (〇国内 3 件、国外 0 件)

合計 7 件 (〇国内 7 件、国外 0 件)

(3) 受賞等

第 期 1 件 (〇国内 1 件、国外 0 件)

1. 「宮善基記念賞」, 1998.11.30

第 期 9 件 (〇国内 9 件、国外 0 件)

1. 横溝岳彦: 「日本生化学会奨励賞」, 2001.10.15
2. 花田賢太郎: 「日本生化学会奨励賞」, 2000.10.11
3. 笠原浩二: 「日本糖質学会奨励賞」, 2001.7.17
4. 笠原浩二: 「東京都職員表彰 (研究、発明・発見の分野)」, 2001.11.14
5. 木下夕口ウ: 「大阪科学賞」, 2001.11.1
6. 深見希代子: 「猿橋賞」, 2003.5.24
7. 坂本栄: 「宮善基記念賞」, 2002.11.29
8. 今井浩孝: 「日本薬学会奨励賞」, 2003.3.25
9. 板部洋之: 「日本薬学会学術振興賞」, 2002.3.25

(4) 主な原著論文による発表の内訳

* 発表者氏名; 発表題目, 文献名, 巻(号), 頁, (掲載年)の順

国外誌

1. 工藤 一郎: Murakami M, Masuda S, Shimbara S, Bezzine S, Lazdunski M, Lambeau G, Gelb MH, Matsukura S, Kokubu F, Adachi M, Kudo I. Cellular arachidonate-releasing function of novel classes of secretory phospholipase A2s (groups III and XII). J Biol Chem. (2003) 278, 10657-10667.
2. 新井 洋由: H. Koizumi, N. Yamaguchi, M. Hattori, T. O. Ishikawa, J. Aoki, M. M. Taketo, K. Inoue and H. Arai: Targeted Disruption of Intracellular Type I PAF-Acetylhydrolase Catalytic Subunits Causes Severe Impairment in Spermatogenesis, J. Biol. Chem., in press, M211836200, (2003)
3. 横溝 岳彦: Nagase, T., Uozumi, N., Ishii, S., Kume, K., Izumi, T., Ouchi, Y., Shimizu, T.: Acute lung injury by sepsis and acid aspiration: a key role of cytosolic phospholipase A2. Nature Immunol., 1, 42-46, (2000)
4. 根岸 学: Katoh, H. and Negishi, M.: RhoG activates Rac1 through direct interaction with a Dock180-binding

protein Elmo. *Nature*, in press (2003)

5. 小林 進 : K. Murakami-Murofushi, M. Mukai, S. Kobayashi, T. Kobayashi, G. Tigyi, H. Murofushi : A novel lipid mediator, cyclic phosphatidic acid (cPA), and its biological functions *J. Anal. of the New York Academy of Sciences*, 905, 319-321 (2000).

6. 和久 敬蔵 : Kishimoto, S., Gokoh, M., Oka, S., Muramatsu, M., Kajiwara, T., Waku, K. and Sugiura, T. : Δ^2 -Arachidonoylglycerol Induces the Migration of HL-60 Cells Differentiated into Macrophage-like Cells and Human Monocytes through the Cannabinoid CB2 Receptor-Dependent Mechanism. *J. Biol. Chem.*, 2003 in press

7. 西島 正弘 Bejaoui, K., Uchida, Y., Yasuda, S., Ho, M., Nishijima, M., Brown Jr., R. and Hanada, K. : Hereditary sensory neuropathy type 1 mutations confer dominant-negative effects on serine palmitoyltransferase, critical for sphingolipid synthesis *J. Clin. Invest.*, 110:1301-1308, (2002)

8. 梅田 真郷 Kato, U., Emoto, K., Fredriksson, C., Nakamura, H., Ohta, A., Kobayashi, T., Murakami-Murofushi, K., Kobayashi, T., Umeda, M. : A novel membrane protein, Ros3p, is required for phospholipid translocation across the plasma membrane in *Saccharomyces cerevisiae* *J. Biol. Chem.*, 277:37855-37862, (2002)

9. 笠原 浩二 Kasahara, K., Watanabe, K., Takeuchi, K., Kaneko, H., Oohira, A., Yamamoto, T. and Sanai, Y. : Involvement of gangliosides in GPI-anchored neuronal cell adhesion molecule TAG-1 signaling in lipid rafts *J. Biol. Chem.* 275:34701-34709, (2000)

10. 木下 夕口 Ohishi, K., Nagamune, K., Maeda, Y. and Kinoshita, T. : Two subunits of glycosylphosphatidylinositol transamidase GPI8 and PIG-T form a functionally important intermolecular disulfide bridge *J. Biol. Chem.*, 278:13959-13967, (2003)

11. 深田 吉孝 Kimiko Shimizu, Masato Okada, Katsuya Nagai and Yoshitaka Fukada : Suprachiasmatic nucleus circadian oscillatory protein, a novel binding partner of K-Ras in the membrane rafts *J. Biol. Chem.*, 278:14920-14925, (2003)

12. 伊藤 信 Tani, M., Iida, H., and Ito, M. O-glycosylation of mucin-like domain retains the neutral ceramidase on the plasma membranes as a type II integral membrane protein. *J. Biol. Chem.* 278, 10523-10530 (2003)

13. 金保 安則 N. Ito, T. Yokomizo, T. Sasaki, H. Kurosu, J. Penninger, Y. Kanaho, T. Katada, K. Hanaoka and T. Shimizu: Requirement of phosphatidylinositol 3-kinase-activation and Ca influx for leukotriene B₄-induced enzyme release *J. Biol. Chem.*, 277:44898-44904, (2002)

14. 加納 英雄 Imai, S., Sakane, F. and Kanoh, H. : Phorbol ester-regulated oligomerization of diacylglycerol kinase α linked to its phosphorylation and translocation *J. Biol. Chem.*, 277:35323-35332, (2002)

15. 堅田 利明 K. Kontani, M. Tada, T. Ogawa, T. Okai, K. Saito, Y. Araki, & T. Katada: Di-Ras: A distinct subgroup of Ras-family GTPases with unique biochemical properties *J. Biol. Chem.*, Vol.277, 41070-41078, (2002)

16. 野澤 義則 Osawa, Y., Nagaki, M., Banno, Y., Brenner, D., Nozawa, Y., Moriwaki, H., and Nakashima, N. : [Expression of the NF- κ B target gene X-Ray-inducible immediate early response factor-1 short enhances TNF- α -induced hepatocyte apoptosis by inhibiting Akt activation], *J. Immunol.*, 170, 4053-4060 (2003)

17. 深見 希代子 Kiyoko Fukami, Kazuki Nakao, Takafumi Inoue, Yuki Kataoka, Manabu Kurokawa, Rafael, A. Fissore, Kenji Nakamura, Motoya Katsuki, Katsuhiko Mikohiba, Nobuaki Yoshida, and Tadaomi Takenawa : Requirement of phospholipase Cd4 for the zona pellucida-induced acrosome reaction. *Science* 292, 920-923 (2001)

18. 中川 靖一 Sakamoto H, Imai H, Nakagawa Y. : Involvement of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase in the modulation of prostaglandin D₂ synthesis *J. Biol. Chem.* 275:40028-40035, (2000)

19. 辻本 雅文 Adachi, H. and Tsujimoto, M. : Characterization of the human gene encoding scavenger receptor expressed by endothelial cell and its regulation by a novel transcription factor, endothelial zinc finger protein-2 *J. Biol. Chem.* 277, 24014-24021, (2002)

20. 江崎 治 Nakatani T, Tsuboyama-Kasaoka N, Takahashi M, Miura S, Ezaki O : Mechanism for Peroxisome Proliferator-activated Receptor- α activators-induced up-regulation of UCP2 mRNA in rodent hepatocytes *J. Biol. Chem.* 277: 9562-9569, (2002)

6) 主要雑誌への研究成果発表

Journal	Impact Factor	サブテーマ 1	サブテーマ 2	サブテーマ 3	サブテーマ 4	合計
第 I 期						
Nat. Genet.	29.600	0	0	0	1	1
Nature	27.955	3	0	0	2	5
Science	23.329	1	0	0	0	1
J. Exp. Med.	15.340	1	0	0	6	7
J. Clin. Invest.	14.118	1	0	0	2	3
J. Cell Biol.	12.915	0	1	1	0	2
EMBO J.	12.459	1	0	0	0	1
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.	10.896	1	4	0	2	7
FASEB J.	8.817	0	0	1	0	1
Ann. Neurol.	8.481	1	0	0	0	1
Cancer Res.	8.302	0	0	0	2	2
J. Neurosci.	8.178	0	2	0	0	2
Hepatology	8.096	0	0	1	0	1
Cell Death Differ.	8.027	0	0	0	2	2
Annu. Rev. Nutr.	7.784	1	0	0	0	1
Mol. Biol. Cell	7.700	0	1	1	0	2
J. Biol. Chem.	7.258	28	16	20	10	74
Am. J. Pathol.	7.103	0	0	0	2	2
J. Immunol.	7.065	4	0	1	0	5
J. Am. Chem. Soc.	6.079	0	1	0	0	1
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.	5.816	0	0	0	8	8
Mol. Pharmacol.	5.297	2	0	0	0	2
Exp. Cell Res.	5.096	0	1	1	2	4
Eur. J. Immunol.	4.990	0	0	0	2	2
Endocrinology	4.971	1	0	0	0	1
Thromb. Haemost.	4.910	0	0	2	0	2
J. Neurochem.	4.834	1	1	5	2	9
J. Hepatol.	4.750	0	0	0	2	2
J. Invest. Dermatol.	4.645	1	0	2	0	3
J. Leukoc. Biol.	4.516	0	0	1	0	1
Prog. Lipid Res.	4.500	0	0	0	1	1
Biochem. J	4.326	5	1	3	2	11
第 II 期						
Nature	27.955	1	0	0	0	1
Nat. Med.	27.906	1	0	0	1	2
Pharmacol. Rev.	23.825	1	0	0	0	1
Science	23.329	0	0	1	0	1
Nat. Immunol.	17.431	1	0	0	0	1
J. Exp. Med.	15.340	5	1	0	1	7
Nat. Cell Biol.	14.739	0	1	0	0	1

J. Clin. Invest.	14.118	0	1	0	3	4
J. Cell Biol.	12.915	1	1	3	0	5
EMBO J.	12.459	0	1	2	0	3
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.	10.896	5	1	0	1	7
Circulation	10.517	0	0	0	4	4
Mol. Cell. Biol.	9.836	5	1	0	0	6
Hum. Mol. Genet.	9.318	1	0	0	0	1
Circ. Res.	9.213	1	0	0	1	2
BBA Biomembrane (review)	8.550	1	0	1	0	2
Cancer Res.	8.302	0	0	0	2	2
J. Neurosci.	8.178	1	0	0	0	1
Hepatology	8.096	0	0	1	0	1
Cell Death Differ.	8.027	0	0	1	0	1
Diabetes	7.700	0	0	0	1	1
Mol. Biol. Cell	7.700	0	0	1	0	1
Curr. Biol.	7.460	1	0	0	0	1
J. Biol. Chem.	7.258	34	14	25	23	96
Am. J. Pathol.	7.103	0	0	0	1	1
J. Immunol.	7.065	3	3	3	1	10
Curr. Opin. Lipidol.	7.028	1	0	0	0	1
AIDS	6.881	0	0	0	2	2
Oncogene	6.737	1	0	2	0	3
Mol. Endocrinol.	6.725	0	0	0	1	1
J. Am. Soc. Nephrol.	6.337	0	0	1	0	1
J. Am. Chem. Soc.	6.079	0	0	0	1	1
Am. J. Respir. Crit. Care Med.	5.956	1	0	0	0	1
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.	5.816	0	0	0	11	11
Dev. Biol.	5.558	1	0	0	0	1
Hypertension	5.364	1	0	0	0	1
Exp. Cell Res.	5.096	0	1	0	0	1
Free Radic. Biol. Med.	5.082	0	0	0	1	1
J. Pathol.	5.064	0	0	0	1	1
J. Neurochem.	4.834	3	2	0	0	5
J. Hepatol.	4.750	1	0	0	0	1
J. Invest. Dermatol.	4.645	1	0	0	0	1
Cell. Microbiol.	4.557	0	1	0	0	1
Cardiovasc. Res.	4.552	0	0	0	1	1
J. Leukoc. Biol.	4.516	0	0	0	2	2
Prog. Lipid Res.	4.500	0	0	1	0	1
Biochem. J	4.326	7	2	4	3	16

サブテーマ1 生理活性脂質の制御技術とその創製に関する研究

サブテーマ2 脂質と蛋白質の相互作用分子機構とその意義に関する研究

サブテーマ3 細胞内情報伝達に關与する膜脂質シグナリングシステムの解析 制御技術に関する研究

サブテーマ4 膜脂質の損傷・病態の解明とその修復・治療に関する研究