

第30回内藤コンファレンス 研究テーマ趣意書

生体膜ダイナミクスと脂質生物学 [II] 脂質ドメイン、脂肪滴、疾患

Membrane Dynamics and Lipid Biology [II] Domains, Droplets and Diseases

近年のゲノム情報、タンパク質解析技術の飛躍的進展に伴い、タンパク質の構造、発現変化のみならず、リン酸化、糖鎖修飾を含めた網羅的解析ができる状況が確立しつつあり、そこから明らかになってきたのは、現在の解析法で構造情報の得られにくい、脂質疎水環境に存在する膜結合性タンパク質にどう対処するかであり、新しい解析手法の開発が急務となる。具体的には種々のチャネル蛋白、トランスポーター、生理活性リガンドの受容体など、細胞膜に存在し機能する分子の機能を、脂質膜中での構造ダイナミクスの解析を踏まえて解析することが不可欠となる。更にこれらの膜タンパク質はそれを取り巻く脂質2重層の不均一性（脂質ラフト、マイクロドメインの形成）、細胞膜表裏の非対称性などと密接に関わって機能していると考えられ、こうした課題にどうアプローチしていくかも次世代のポストゲノム課題として問われている。細胞膜なしに、細胞も個体も存在できず、膜を典型とする超分子複合体に対する新しい研究領域の開拓、発展なしには生命現象のなぞは解けず、現在世界的な規模で新たなコンセプトのもとに様々な研究が同時進行的に展開され始めており、この分野の飛躍的発展をはかる時機は実りつつある。

細胞膜脂質研究分野では、質量分析技術の急速な発展に伴い、超微量成分を含めたりピドミクスや脂質分子イメージングへのチャレンジが開始されている。また、細胞膜モデルである脂質ラフト仮説の登場は、新たな光学系分析技術の開発に拍車をかけている。こうした状況を踏まえ、今回2回にわたって「生体膜ダイナミクスと脂質生物学」というテーマが内藤コンファレンスで取り上げられることとなった。昨年第1回コンファレンスでは、脂質ダイナミクス研究の為の新技术から始まり、脂質輸送、脂質トランスポーター、膜極性形成、シグナリングと病態に至るまでのテーマで最先端の研究成果が報告され、活発な議論が交わされた。今回2回目のコンファレンスでは、昨年のテーマを引き継ぎつつ、新たに脂質ドメイン、脂肪滴と疾患を取り上げた。特に、エネルギー代謝やグルコースホメオスタシスを含むメタボリズム研究は、学問的にも社会的にも極めて重要な研究課題であり、現在爆発的な勢いで研究が進行している。シンポジウムでは新しいコンセプト、方法論を導入して先端研究を展開している、国内外の異分野の基礎研究者を一同に集め、領域を越えた討論を通して交流を図る。また次の時代を背負う若手の研究者にも講演や討論に積極的に参加してもらい、日本がこの分野でのイノベーションの中核になれるようにする。

2011年6月

組織委員 平林 義雄 理化学研究所 脳科学総合研究センター チームリーダー
(組織委員長)

新井 洋由 東京大学大学院 薬学系研究科 教授

五十嵐靖之 北海道大学大学院 先端生命科学研究院 特任教授

小林 俊秀 理化学研究所 基幹研究所 主任研究員

藤本 豊士 名古屋大学大学院 医学系研究科 教授

顧問 永井 克孝 東京大学 名誉教授 (財団評議員)

第30回内藤コンファレンス プログラム

第1日 2011年6月28日 (火)

開会挨拶

理化学研究所 脳科学総合研究センター 平林 義雄

基 調 講 演

Lipid rafts as a membrane organizing principle



Kai SIMONS

Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics, Germany

第2日 2011年6月29日 (水)

セッションA 脂質・タンパク質間相互作用と生体膜形成

座長：小林 俊秀、Robert PARTON

1 脂質ドメインの可視化

理化学研究所 基幹研究所 小林 俊秀

2 生体膜曲率の形成と感知における両親媒性 α ヘリックスの役割

神戸大学大学院 医学研究科 伊藤 俊樹

3 Mechanisms of membrane bending and scission in clathrin-independent endocytosis

Institut Curie, France Ludger JOHANNES

4 New insights into the formation and function of caveolae

University of Queensland, Australia Robert PARTON

5 シグナル変換におけるラフトが促進するタンパク質相互作用：1分子イメージングによる研究

京都大学 物質-細胞統合システム拠点 楠見 明弘



小林 俊秀



伊藤 俊樹



Ludger JOHANNES



Robert PARTON



楠見 明弘

セッションB 脂質・脂肪酸ダイナミクスと生体制御

座長：新井 洋由、Rudolf ZECHNER

- 1 リサイクリングエンドソームを介する細胞内逆行性輸送におけるホスファチジルセリンの機能
東京大学大学院 薬学系研究科 新井 洋由
- 2 シナプス伝達における動的パルミトイル化反応
生理学研究所 細胞器官研究系 深田 正紀
- 3 タンパク質 GPI アンカーの構造と機能の相関
大阪大学 免疫学フロンティア研究センター / 微生物病研究所 木下タロウ
- 4 生理的および病的条件下の心臓における脂肪滴結合タンパク質ペリリピン 5 の役割
兵庫県立大学大学院 生命理学研究科 大隅 隆
- 5 Lipolysis in health and disease
University of Graz, Austria Rudolf ZECHNER
- 6 Molecular mechanisms of myelin biogenesis
University of Goettingen, Germany Mikael SIMONS

ポスター・セッション [I]



新井 洋由



深田 正紀



木下タロウ



大隅 隆



Rudolf ZECHNER



Mikael SIMONS

第3日 2011年6月30日 (木)

セッションC 脂肪滴と脂質代謝

座長：藤本 豊士、Michael WELTE

- 1 The phase of fat: cell biology of lipid droplets
Yale University, USA Tobias WALTHER
- 2 ホスホリパーゼ A₂ 分子群と肥満・生活習慣病
東京都臨床医学総合研究所 村上 誠
- 3 Dynamic lipid droplets in *Drosophila* embryos: active motility and regulated protein sequestration
University of Rochester, USA Michael WELTE
- 4 蛋白質分解の足場としての脂肪滴
名古屋大学大学院 医学系研究科 藤本 豊士
- 5 スラウストキトリッドの脂質代謝
九州大学大学院 生物資源環境科学府 伊東 信



Tobias WALTHER



村上 誠



Michael WELTE



藤本 豊士



伊東 信

セッションD 脂質代謝と健康・病態 [I]

座長：五十嵐 靖之、Yusuf HANNUN

- 1 The extended family of neutral sphingomyelinases in cell regulation
Medical University of South Carolina, USA Yusuf HANNUN
- 2 細胞増殖と移動における SMS の役割：トランスフェリン輸送と CXCL12/CXCR4 系について
金沢医科大学 医学部 岡崎 俊朗
- 3 スフィンゴ脂質による肝臓組織における脂肪滴形成の制御とエクソソーム形成制御
北海道大学大学院 先端生命科学研究院 五十嵐靖之
- 4 オートファジーにおける膜動態の分子メカニズム
大阪大学大学院 医学系研究科 吉森 保

ショートトークセッション

ポスター・セッション [II]



Yusuf HANNUN



岡崎 俊朗



五十嵐靖之



吉森 保

第4日 2011年7月1日 (金)

セッションE 脂質代謝と健康・病態 [II]

座長：平林 義雄、Thorsten HORNE MANN

- 1 生体膜糖タンパク質、BOSS/5B によるエネルギー代謝制御機構
理化学研究所 脳科学総合研究センター 平林 義雄
- 2 The roles of lipids in the interorganelle communication between endoplasmic reticulum and mitochondria
National Institute of Health, USA Teruo HAYASHI
- 3 リゾホスファチジルグルコシドによる脊髄神経回路の構築制御
理化学研究所 脳科学総合研究センター 上口 裕之
- 4 ホスファチジルイノシトール 3,5 ニリン酸の生理機能
秋田大学大学院 医学系研究科 佐々木雄彦
- 5 Sphingolipids and amino acids-an ambivalent relationship
University of Zürich, Switzerland Thorsten HORNE MANN



平林 義雄



Teruo HAYASHI



上口 裕之



佐々木雄彦



Thorsten HORNE MANN

閉会挨拶

東京大学大学院 薬学系研究科 新井 洋由

内藤コンファレンス 報告

生体膜ダイナミクスと脂質生物学 [Ⅱ]

脂質ドメイン、脂肪滴、疾患

理化学研究所脳科学総合研究センター
チームリーダー

組織委員長 平林 義雄

第30回内藤コンファレンスは、2011年6月28日から7月1日までの4日間、札幌近郊のホテルシャトレゼ・ガトーキングダムで開催された。昨年、北海道大学先端生命科学研究院のセンター長である五十嵐靖之教授を中心として開催された「生体膜ダイナミクスと脂質生物学 [Ⅰ]」に続いての開催である。前回は、脂質輸送、トランスポーター、新しい合成酵素、シグナル分子と受容体など、現代脂質生物学研究の潮流を的確に捉えた好企画であり、その評価も高かった。パート2では、単なる延長ではなく（もちろん重要な成果は取り上げるが）、前回特に取り上げられていなかったが“これは”と思われる重要課題を新たに立てて臨むことにした。そこで中心トピックスとして、趣意書に記載されたように“生体膜脂質マイクロドメイン”、および“脂肪細胞によるエネルギー（脂質と糖）代謝制御と疾患”をメインテーマとして取り上げることにした。生体膜脂質研究は、年々その重要度が増してきており、超一流誌に毎週のように取り上げられるようになってきている。とりわけ、最近のメタボリズムの研究により、脂肪細胞は、トリグリセリドというベタベタした脂質の塊で出来ていて、組織構造的にも退屈な組織であるという従来の認識は一変し、私たちの体全体のエネルギー制御等に関わる重要な内分泌器官の一つとして考えられるようになり、脂質研究のコアの一角をなしている。サブタイトルは、従って“Domains, Droplets and Diseases”の3つのDを掲げることにした。幸い、五十嵐先生をはじめとして、東京大学薬学部・新井洋由先生、名古屋大学医学部・

藤本豊士先生、理研・基幹研究所、小林俊秀先生の組織委員全員の協力の下に世界のトップランナーを招いての開催に漕ぎ着けることができた。なお、招待演者を決定するに当たり、以前から顔見知りの研究者以外にも、新進気鋭の研究者を交えることに留意した。

この内藤コンファレンスは、我々脂質研究者には歴史的にも極めて重要な会議である。今から丁度15年前、永井克孝先生（当時東京都臨床医学総合研究所・所長）が主催された第7回内藤コンファレンスは、ゴードン会議と合同の形で岐阜の地で開催されている。当時のテーマは、「糖脂質、スフィンゴ脂質の構造と機能」であった。今や日常化してしまった遺伝子クローニングやノックアウトマウスではあるが、当時としてはカッティングエッジの研究であり、新しい成果が競うように報告された。また、日本が脂質と糖鎖研究の分野で世界をリードしているとの強い印象を与えた点で、今でも深く記憶に残る国際会議であった。

もう一つ申し上げておかなければならないこととして、今回の会議の開催の年に、未曾有の東日本大震災が日本を襲い、同時に福島原発事故が発生したことで、本会議の開催が危ぶまれたことである。組織の長としては、今までの準備に要した時間を思うと開催への思いは強かったが、ぎりぎりまで決められなかった。結局、4月5日、内藤財団の岡野和夫氏より、永井先生の助言もあり計画は中止すべきではないとの最終判断の電子メールが届き、開催に踏み切ることとなった。幸い、その後大きな余震に見舞われることもなく、また講演をお願いした海外か

らの先生方のキャンセルもなく当日を迎えることができた。会議の成功は、トップサイエンティストの参加無くしてあり得ない。会議の初日、海外招待講演者10名全員の笑顔を目にすることができた。また、60名のポスター参加者を合わせて86名全員の参加を確認し、この会議の成功を確信した。

コンファレンス前夜の歓迎レセプションには、内藤記念科学振興財団の名誉理事をされている九州大学名誉教授岩永貞昭先生、同評議員の永井克孝両先生はご都合によりご出席願えなかった。永井先生に関しては、私の開会の挨拶の際に、理研に来られた際のスナップ写真とともに、先生のこのコンファレンスへの厚い期待を参加者にお伝えすることが出来た。

コンファレンス内容の要約

Plenary Lecture

コンファレンスのトップバッターとしてのPlenary Lectureは、ドイツマックスプランク研究所のKai Simons教授にお願いした。Kaiは、新しい膜モデル、脂質ラフトの提唱者として脂質研究者のみならず一般の生物科学研究者の間でも知らない者はいないと言ってよい程、世界的に知られた研究者である。また、Kai先生の研究室でポスドクを経験し、その後活躍されている研究者を数多く輩出していることでも知られており、今回のコンファレンスにも複数の招待講演者が含まれていた。見かけは若いがお歳をこっそり尋ねたところ、70歳をすでに越えているとお答えであった。しかし、彼の研究意欲は枯れることなく、常に新しい実験にチャレンジし、脂質ラフト仮説の実証に情熱を注いでいる。当日のタイトルは“Lipid rafts as a membrane organizing principle”。2010年のScience誌の新春号に掲載された総説と同じタイトルである。今までの過去を振り返ることなく、最新のデータを披露することに終始した。膜の極性形成に関わるガレクチン9とフォルスマン糖脂質との相互作用や、脂質ドメイン局在ガングリオシド (GM3) による EGF受容体のチロシンリン酸化酵素活性制御の分子機構な

ど、盛りだくさんの内容であり、1時間という講演時間があっという間に過ぎてしまった。膜脂質の物理学的特性、タンパク質とスフィンゴ糖脂質との相互作用、タンパク質の脂肪酸修飾による脂質ラフトとの相互作用など、生体膜のダイナミックな性質の基本要素を、実例を挙げながら説明した。

Session A

脂質・タンパク質間相互作用と生体膜形成

座長：小林 俊秀、Robert Parton

コンファレンスは、組織委員でもありKai研究室の出身でもある小林俊秀（理化学研究所）による脂質ドメインの可視化の話題でスタートを切った。脂質ラフトは、あくまでも仮説であり、その実態を証明する目的で様々な努力が重ねられてきた。小林はスフィンゴミエリンに特異的に結合するタンパク質、ライセニンを用いて脂質ラフトの多様性を示すとともに、細胞膜内外層におけるスフィンゴミエリンの分布の違いについて述べた。常識化されているスフィンゴミエリンの存在様式に一石を投じる内容であった。また脂質ラフトのコレステロールに特異的に結合する新しいタンパク質について紹介した。今後、脂質ラフトの可視化に利用可能なプローブが充実されれば、脂質ラフトの構造・機能の複雑性や多様性が明らかになると期待された。

伊藤俊樹（神戸大学）は、生体膜曲面の形成機構に関しオリジナリティーのある優れた研究を行っている。細胞膜は常に形を変えながらダイナミックに動いているが、その膜表面は曲がった構造をとっている。この膜表面曲率（の変化）が細胞内のシグナル伝達とカップリングしているという仮説の基に、BAR-ドメイン、F-BARドメインタンパク質と脂質との相互作用を研究してきた。今回新たにN末側が進化的に保存されたSYLFドメイン領域、C末側にSH3ドメインを有したSH3YL1と名付けたタンパク質の機能に関し報告した。SH3YL1は、イノシトールリン脂質のPI (3,4,5) P3に強く結合していること、さらにSH3YL1はPI (3,4,5) P3 5-phosphatase であるSHIP2と相互作用することにより、膜上でPI (3,4) P2を産生し、結

果として細胞膜のruffling形成に関わっている事を見事に示した。

Ludger Johannes (Institute Curie) も、最近頭角を現してきた若手生体膜脂質研究者の一人である。スフィンゴ糖脂質が構成する脂質ラフトは、細菌毒素が細胞に侵入する際のターゲットとなることは広く知られていたが、Ludgerは、新しい侵入のメカニズムを提唱した。Shigaトキシン (Vero毒素と呼ばれてきたが、現在は志賀毒素が一般的) が、スフィンゴ糖脂質 (Gb3) ラフトに結合すると、細胞膜の陥入が起こりチューブ状の構造が出現することを見出しCell (2010) 誌に報告している。チューブ構造は、低温処理するとScissionにより消失するが、そのメカニズムにアクチン重合を伴う脂質ドメイン再構成が関わっていることを提唱している。今回の講演では毒素のケースだけでなく、生理的な状況下でのチューブ状構造の発現に関した最近の研究成果についても紹介した。

膜の構造を理解する上で、現在もなお電子顕微鏡は必須のツールである。“Seeing is believing”である。急速凍結と特異抗体染色で、できる限りインタクトな状態での生体膜分子の分布状態を観察することにより、多くの業績を挙げられてきたのがRobert Parton (University of Queensland) である。特に、細胞膜のカベオラ形成にカベオリン以外に、新たにCavin-1と呼ぶ細胞内タンパク質が必須であることを発見している。Cavin-1は、もともと核内に存在するタンパク質 (polymelase 1 and transcript release factor, PTRF) として知られていた。今年、細胞膜脂質ホスファチジルセリンと結合すること、カベオリンと違い、脂肪滴には存在しないこと、Cavinは、1から4まで、4種類のイソフォームが存在して、4では特異的に筋肉に存在し、Caveolinと共にカベオラの構造・機能に貢献していることが分かってきている。カベオラの形成機構・機能は、まだまだ解明すべき問題が多く残されているが、Partonは、今後もこの分野でのトップリーダーとして活躍することが期待される講演であった。

楠見明彦 (京都大学) は、電顕ではなく光学的手法による一分子計測により、細胞が生きた

ままの状態、脂質ラフトのダイナミックな動きをとらえる手法を独自に開発し、脂質ラフトの実体に迫る研究を行ってきている。ラフトに局在する構成要素としてGPI-アンカー、CD59を過剰発現することなく、適切なレベルで発現させた上でリガンドC8で刺激した際に、シグナルがどのように活性化されるかを詳細に解析した。CD59はホモダイマーで脂質ラフトを形成し、そこに留まる時間、刺激後の脂質ラフトのサイズの変化 (CD59オリゴマーを形成し大きなラフトを形成する)、さらにラフトに集まる細胞内膜情報分子Lyn, Giのラフト滞在時間を計測することに成功しており、それらの成果を総括した。

Session B

脂質・脂肪酸ダイナミクスと生体制御

座長：新井 洋由、Rudolf Zechner

このセッションでは、主に脂肪酸に関連した話題を集めることにした。

新井洋由 (東京大学) は、予定された内容を急遽変更し、ホスファチジルセリンの細胞内逆行性輸送に関わる最新の成果を披露した。リサイクリングエンドソームは、細胞内に取り込まれた物質を細胞膜へとリサイクリングする際に重要な役割を果たしている細胞内小器官である。LactadherinのC2ドメインはPSに特異結合し、PSのプロープ (Lact-C2) として利用されてきており、その結果、PSが細胞内器官に局在することが知られていたが、そのPSの役割は不明であった。今回、機能不明であったタンパク質Evectin-2が、意外にもそのPHドメインを介して後期エンドソーム (RE) に濃縮しているPSと結合していること、またREからゴルジ膜の輸送に関与している事を初めて明らかにした。ヒト由来のPHドメインの結晶構造から、PHドメインのPS認識機構を原子レベルで解明した。高エネ研との見事な共同研究の成果である。

深田正紀 (生理研) は、パルミチン酸によるタンパク質の脂質修飾に焦点を当てた研究を行ってきている。パルミトイル化酵素は進化的に保存され、哺乳動物では23種類のDHHCパル

ミトイル化酵素の存在が知られている。脂肪酸修飾酵素の一つDHHC8は統合失調症関連遺伝子として知られており、神経細胞でのパルミトイル化機構は、神経精神疾患との関連で極めて重要である。今回は、神経DHHC2がPSD-95をパルミトイル化することにより、グルタミン酸受容体であるAMPAのポストシナプス膜への集積をダイナミックを制御していることを示した。手短かに語ると何でもないのであるが、PSD-95の脂肪酸修飾に対して特異的に反応する抗体の確立など、多くの努力の結果産まれてきた成果であろうと容易に想像された。

木下タロウ（大阪大学）は、GPI-アンカー型糖タンパク質の生合成に関わる主要遺伝子のほとんどを発現クローニング法で単離し、その生合成過程の全容解明に大きく貢献して来ており、この分野は彼の独壇場である。今回は、脂質が中心の会議であることから、イノシトール脂質部分の脂肪酸リモデリングの分子機構、パーオキシゾームでの1-アルキル型グリセロール骨格前駆体合成と疾患、さらに、小胞体から合成されたGPI-タンパク質がCOP II 小胞に乗って輸送される分子機構（P23とP24ファミリータンパク質が関与）に関する新知見を披露した。いつもながら、着実にしかも大胆にGPI-アンカータンパク質の世界を開拓しているという印象を受けた。

大隅 隆（兵庫県立大学）は、脂肪滴研究では日本を代表する研究者である。脂肪滴に存在するPlin（ペリリピン）の1から5までの5種類の中で、Plin5が心臓に高発現していることを見つけ、さらにKOマウスを作成し、その表現型を解析した。Plin5-KOマウスは、期待したように心臓の脂肪滴が消失してトリグリセリドも減少していた。心臓の酸化ストレスの亢進が認められ、加齢に伴う心機能の低下が観察された。このことから、Plin5は心筋細胞に細胞毒である脂肪酸をトリグリセリドとして蓄えることにより、脂肪酸の過剰な酸化を防いでいると考えられた。一方で、実験的に糖尿病を惹起させると、KOマウスは野生型で見られるトリグリセリドの蓄積、酸化ストレスの上昇、心機能低下などから回避することができるという、大変興味有る

現象を見つけた。これらの結果から、生理的条件下では、Plin5は心筋に一定量の脂肪を蓄えることで心機能維持に貢献しているのに対し、病的状況下では、脂肪を必要以上に蓄えるため心筋症を悪化させるという、2面性を持つことを示した。KOマウスが代謝研究に極めて有力なツールであることを教える好例である。

Rudolf Zechner (University of Graz) は、脂肪滴中の脂肪分解に関与する酵素としてHSL (hormone sensitive lipase)以外に、ATGL (adipose triglyceride lipase) が関与していることを世界ではじめて発見したことで知られている。HSLノックアウトマウス (KO) は、インスリン感受性への影響は無くDAGが蓄積するが、ATGLのKOでは中性脂肪 (TAG) が蓄積し、グルコースの感受性が向上した。ATGLのKOマウスの更なる解析から、ATGLにより分解されて生じた脂肪酸は、核内のペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) のリガンドとして作用することを示した。その結果KOマウスの心臓はPGC-1 (α, β) (PPAR γ coactivator-1) の発現が減少し、ミトコンドリア機能に重大な障害が生じた。後半は、Science誌に採択されたばかりのホットな話題で、Cachexia (ガン患者にみられる栄養失調による極度に衰弱した状態) のことで、悪疫質と訳す。患者体内に蓄積された脂肪は全て失われる) に、ATGLが関与していることを示した。Nature Medicine, Science誌と立て続けに発表し、現代の代謝研究の勢いを感じさせる講演であった。

Mikael Simons (University of Goettingen) は、exosomeの話のを伺えると思っていたが、当日はミエリン膜の形成機構に関する内容であった。ご承知のように、神経細胞の軸索は、ミエリンと呼ばれる幾重にも重ねられた膜で包まれていて、神経活動・維持に必須の構造体 (絶縁体) である。オリゴデンドロサイトと呼ぶグリア細胞がミエリンの膜を形成するが、どのような機構で神経軸索を認識し、ミエリンを構成する各種分子が集合体を形成し、軸索の周りを幾層にも包み込んで、しかもランビエ絞輪と名付けたミエリン膜の無い部分を残した構造体を形成するのか、その詳細は殆ど分かっていない。

Mikaellは、ミエリンの主要タンパク質であるMBPが、タンパク質と脂質（スフィンゴミエリンやサルファタイト等のスフィンゴ脂質が豊富に含まれていて、タイトでコンパクトな膜を形成するのに貢献している）の量比を制御しているとの考えを示した。Exosomeとの関連は言及しなかったが、軸索とミエリンの相互作用やミエリンシート同士の接着機構に関係していることは十分考えられる。まだ、若い研究者であり、今後を期待させる内容であった。

Session C

脂肪滴と脂質代謝

座長：藤本 豊士、Michael Welte

脂肪滴の若手研究者であるTobias Walther (Yale University School of Medicine) は、ショジョウバエの大規模RNAiスクリーニングにより、脂肪滴の形成と代謝に関わる因子を網羅的に解析した実績を有している。脂肪滴は、必要に応じて肥大化していくが、その肥大化を制御する機構の一つとして脂肪滴表面を構成するリン脂質であるホスファチジルコリン (PC, サーフアクタントの作用) の存在が重要であることを説いた。PCは、ケネディ経路、即ちCDP-コリンをコリンの供与体としてCCTにより生合成された。面白いことにCCTのKOハエは脂肪滴のサイズが大きく長生きであることを示した。

村上 誠 (都臨床研) は、膜リン脂質の分解酵素であるホスフォリパーゼA2研究の第一人者である。特に、マウスでは11種もある分泌型のsPLA2の機能解明に関した研究を中心に大きく展開してきている。今回、PLA2-V (Group V), sPLA2-II A, sPLA2-III のノックアウトマウスを紹介し、とりわけメタボリズム (脂肪代謝) に関係した表現型を中心に紹介した。例えば、sPLA2-Vでは、その遺伝子多型がII型糖尿病患者のLDL濃度と相関している事が報告されていたが、ノックアウトマウスでは血中LDL濃度が上昇していた。sPLA2-IIIのノックアウトの高脂肪食負荷マウスでは、インスリン感受性が向上していた。ホスフォリパーゼは、アラキドン酸産生を介した炎症に関わっているとする今までの型にはまった考えから脱却し、リン脂質代謝

の新しくも多様な生物機能の一端を紹介した。

Michael Welteは、ショジョウバエembryoの脂肪体 (哺乳動物の脂肪組織に相当) に関し極めてユニークな研究を行っている。一言で言うと、脂肪滴はキネシン1/微小管のモータータンパク質の力を借りながらダイナミックに動いているのである。動くことにより、特定のタンパク質は脂肪滴に一過的に結合しながら (refugee proteinと名付けていた) 別の細胞内器官に移動するという、驚くべき現象を紹介した。特にヒストン (H2A, H2Av, H2B) は脂肪滴に濃縮されていて、Jabbaと名付けられた新規タンパク質が、これらヒストンの受容体として機能していた。脂肪滴に乗り遅れたヒストンは、直ちに分解消去された。Michaelの発表スタイルは、これまたユニークであり、壇上で踊りながら脂肪滴のダイナミックを説明していた。この姿に誰もが強い印象を受けたのではないかと思う。

藤本豊士 (名古屋大学) は、電子顕微鏡を使って、脂肪滴が小胞体膜で誕生する姿を世界で初めて捕らえた研究者として世界的に知られている。脂肪滴は脂質の蓄積だけでなく多彩な生物機能を有した細胞内器官であるが、演者は、以下タンパク質分解の足場として機能していることを提唱した。プロテアソーム、オートファジーによるタンパク質分解系のいずれか一方を阻害すると、小胞体中にある脂肪滴 (肝臓) にユビキチン化されたApoBが集積し、小胞体の内腔側にてMTP存在下で脂質付加された後に、ApoBは細胞質に運ばれ分解される。脂肪滴には、Derlin (ERADのコンポーネント)、UBXD8 (アダプタータンパク質p97をリクルート) が局在し、ApoBの分解プロセスに関わっていた。この紙上で細胞内での各分子局在や構造を示せないのが残念であるが、もちろん質の高い説得力ある画像であった。

伊東 信 (九州大学) は、中性セラミダーゼなどスフィンゴ脂質の分解系に関わる新しい酵素を精製・クローニングすることで知られていたが、今回は海洋性単細胞真核生物であるラビリンチュラ類が高度不飽和脂肪酸を細胞内脂肪滴中に高度に蓄積していることに着目し、このモデル生物を使い脂肪滴形成の機構に関して新しい

成果を紹介した。脂肪滴からLDRP-1タンパク質を単離し、その遺伝子をクローニングした。遺伝子を使った解析からLDRP-1は脂肪滴形成、維持に重要な働きを果たしていることを見いだした。筆者にとって余り馴染みの無いモデル生物ではあるが、不飽和脂肪酸の大量合成の可能性が考えられ、産業的にも重要な研究課題である。

Session D

脂質代謝と健康・病態 [I]

座長：五十嵐靖之、Yusuf Hannun

ここでは、メジャーなスフィンゴ脂質であるスフィンゴミエリンの機能に関する話題が3演題続いた。Yusuf Hannun (Medical University of South Carolina) は、次演者の岡崎と共に、スフィンゴミエリン-セラミドサイクルがアポトーシスに関与している事を最初に提示した研究者として広く知られており、その後のセラミド研究のリーダーとして活躍している。今回オブザーバーとして参加したLina Obeidは、Yusufの研究と家庭にまたがった良きパートナーである。最近の質量分析の高精度・高感度化に伴い、哺乳動物のセラミドは、100種、あるいは200種を超える分子種が存在すると推定されてきている。セラミド産生には、グルコシルセラミド、スフィンゴミエリンから各々の分解酵素によってセラミドが生じる。興味深いことに、両者の分解系には複数の酵素（酸性、中性に至適pHを持つ）が存在し、それぞれ異なる機能を発揮しているものと考えられている。Yusuf は中性スフィンゴミエリナーゼである、酵母 (Isc1 p)、マウスnSMase2に関する最新の知見を総括した。特に印象に残ったのは、nSMaseはパルミチン酸化され細胞膜に局在、活性部位は内側に向いていた点である。小林の発表で示唆されていたように、スフィンゴミエリンは細胞膜の内側にも存在するようであり、もしこれが正しければ、細胞外刺激に伴ったセラミド産生は、膜の内側ということになる。スフィンゴミエリナーゼはミトコンドリアに存在するタイプも存在する。各コンパートメントで異なるセラミド分子種が産生されることがその生物機能と深く結びついているかもし

れない。続いて、スフィンゴミエリン生合成酵素、SMSを最初にクローニングした岡崎俊朗（金沢医科大学）が、合成系の話題を提供した。SMSは、1と2が存在している。両者は、局在部位が異なっている。1はゴルジ膜、2は細胞膜に局在していることから、各々異なる働きをしていると考えられる。SMS1,2のノックアウト細胞から調製した繊維芽細胞を使って、トランスフェリン受容体の細胞内トラフィッキングとトランスフェリン刺激による細胞増殖にスフィンゴミエリンが必須であることを示した。次に、ノックアウト細胞では、CXCL12 (SDF1) 誘導性の走化性が増大していた。CXCL12の受容体であるCXCR4は、スフィンゴミエリンを含む脂質ラフトに存在しているが、スフィンゴミエリンはこの受容体の2量体化に抑制的に働くことにより細胞移動を負に制御していることを示した。ノックアウト細胞はスフィンゴミエリンの多様な細胞機能を明らかにしつつある。

五十嵐靖之（北海道大学）は、細胞膜に局在するSMS2のノックアウトマウスを使い、スフィンゴ脂質マイクロドメインのエネルギー代謝系への影響を調べた。SMS2のノックアウトマウスは、見かけ上正常な状態で産まれてくるが、しかしよくよく調べてみると、KOマウスでは高脂肪食による体重増加が抑えられ、インスリン抵抗性を示すことが明らかとなった。また、肝臓への脂肪の蓄積が顕著に抑制されていた。さらに、SMS2は脂質マイクロドメインでcaveolin 1やCD36と直接結合することから、SMS2は、スフィンゴミエリン合成を介して脂質マイクロドメインに集積するタンパク質の機能を制御している可能性が示された。また、神経系でのexosome形成での役割に関する最新のデータを熱く語った。

吉森 保（大阪大学）は、オートファジー研究者として広く知られている研究者である。オートファジーは、もちろん大隅博士により酵母で最初に発見された生命現象であるが、吉森は哺乳動物でのオートファジー研究を14年前からスタートし、これまで多くの成果を挙げてきている。脂質専門の研究者ではないが、オートファジーはエネルギーや膜脂質代謝とも関連し

ていることが明らかになってきた折でもあり、今回の講演をお願いした。期待したとおり、質の高い内容で、かつプレゼンテーションの仕方も大変工夫が施されており、素晴らしい講演であった。特に今回、以前報告したBeclin 1とPI3-キナーゼ複合体には、新たにRubiconとAtg14が存在している、両者が排他的に作用してオートファジーを調節している事、また、Atg14は、ER膜に存在してPI3-キナーゼによるPIP3産生を引き起こし、その結果オートファゴゾーム形成を促すことを示した。オートファゴゾーム形成の初期過程の謎に迫る内容であった。特に、電子顕微鏡トモグラフィーによるオートファジー形成の初期過程 (cradle model) を見事に捉えたが写真が、大変印象的であった。

Session E

脂質代謝と健康・病態 [II]

座長：平林 義雄、Thorsten Hornemann

このセッションは、新機能の膜タンパク質2演題、続いて3演題が新しい機能性微量脂質に関する話題を提供した。筆者は、エネルギー代謝制御に関わる新しい7回膜貫通型糖タンパク質、BOSS/GPRC5Bに関する最近の成果を発表した。この遺伝子は、特にその膜貫通領域が進化の過程でショウジョウバエからヒトに至るまで保存された構造を有している。ハエでは複眼形成に関わる遺伝子として知られてきたが、最近になりBOSSが脂肪体に発現して脂肪の分解と蓄積のバランスを司る働きのあることが分かってきた。マウスオルソログであるGPRC5Bをノックアウトすると一見正常であるが、高脂肪食による肥満に対して耐性を獲得しており、BOSSと同様にエネルギー代謝制御に関わっていた。GPRC5Bは脂質ラフトに局在しており、膜の構造とエネルギー代謝制御機構との関連が予想され、そのメカニズムの一端を披露した。筆者としては、かなり思い切った研究テーマの転換であるが、脂質ラフト在在の新しい糖タンパク質の研究から、新しい脂質代謝機構が見えてくるとの一念で始めた課題である。

林 輝男 (NIH) は、Sigma-1受容体を中心とした研究を米国で精力的に続けている。この受

容体は、分子量25.3kDa、2回膜貫通型タンパク質で小胞体に局在している。抗うつ薬や脳梗塞後遺症改善薬などの創薬とも絡んでいて臨床サイドからも注目されている。最近、Sigma-1はイノシトール3リン酸受容体の分子シャペロンとして機能していること、ミトコンドリアとERとが会合したMAM (mitochondria-associated membrane) に存在し、ミトコンドリアCaイオンの制御機構に関わっていることを発見している。ミトコンドリアとERという異なるオルガネラ間の特異的・局所的な会合に、セラミド、コレステロールを中心とした脂質ドメインが関わっていることを力説した。

上口裕之 (理化学研究所) は神経細胞の軸索成長円錐のダイナミックな動態を主に蛍光イメージングプローブとレーザー顕微鏡装置を駆使することにより、軸索伸長の新しい分子機構を明らかにしてきており、神経生物学の分野で世界的に高く評価されている研究者である。今回は、新しい微量成分糖脂質、ホスファチジルグルコシドの代謝産物の一つであるリゾ体が、強力な反発因子活性を有していることを報告した。面白いことに、この作用はニワトリ後根神経節ニューロンの中でTrkA陽性ニューロンにのみ選択的に作用し、成長円錐の細胞膜表面にこのリゾ体に特異的に応答する受容体の存在を示唆した。この糖脂質は筆者らが最初に見出した脂質であるが、まだ歴史も浅く、今回のように神経生物学のエキスパートの参加により大きく発展すると期待している。

イノシトールリン脂質は、リン酸基の数と位置により8分子種が存在し、リン酸基に関わる酵素遺伝子は47に達し、それぞれが重要な働きを演じていると考えられている。分子種の中でPtdIns (3,5) P2は、もっとも微量な成分であるとともに研究の遅れている脂質である。佐々木雄彦 (秋田大学) は、この脂質の機能解明にチャレンジしている。PtdIns (3,5) P2は、すでに膜のapical protein 輸送を制御することが示唆されてきたが、彼は生合成に働くPIPK IIIのノックアウトマウス (コンディショナルも含め) を作成し、個体レベル、細胞レベルでのこの微量リン脂質の機能解析に関した最新データ

を紹介した。ノックアウトは、早い時期での胎生致死であった。マウスから得られたノックアウト繊維芽細胞は、enlarged apical vacuolesを特徴とする形態異常を示し、このリン脂質が多細胞生物の形態形成に極めて重要な脂質であることを力説した。

Thorsten Hornemann (University of Zürich) は、スフィンゴ脂質合成最初のステップに関わるセリンパルミチン酸転移酵素(SPT)の生化学的解析を行い、頭角を現してきた若手研究者である。SPTはSPTLC1から3までの3つのサブユニットより構成されている。SPTLC1のミスセンス変異により遺伝性末梢感覚神経障害HSAN1を引き起こす。驚いたことに、患者由来のSPTは、基質特異性が変化しグリシンやアラニンをも取り込んで1位の水酸基を欠いた“スフィンゴ脂質もどき”が合成されてしまう。このもどき脂質は、これ以上代謝されずに細胞内に貯まり、細胞毒性を示す。更に驚いたことに、外からセリンを大量に与えるとスフィンゴ脂質もどきの合成が抑制され、病状が劇的に改善されることを、マウスモデルを使って示した。また、この新しいスフィンゴ脂質もどきの代謝産物は、糖尿病患者血清からも検出されことから、糖尿病に併発する神経障害との関連性を議論した。スフィンゴ脂質研究の歴史は古いにもかかわらず、今世紀になっても新しいスフィンゴ脂質が発見されるとは全く意外であった。近年発展の著しい質量分析計は、新たな脂質代謝産物の検出・同定に、今後とも大きく貢献してくれると期待された。

セッションの最終日に、若手のポスター発表者の中から特に注目される演題を選び、口頭発表の機会を急遽設けた。河野 望 (東京大学)、橋本健志 (立命館大学)、鈴木 淳 (京都大学)、Fubito Nakatsu (Yale) の4名である。紙面の都合で発表内容の詳細を紹介できないのが残念だが、発表者すべてレベルが高いことはもちろんのこと、堂々と流暢な英語で発表し、会場内からの質問にも的確に対応していた。生体膜脂質研究の将来は明るいと感じたのは私だけでは無いと思う。

これからは、一つの生命現象を的確にかつ、多面的に捉えることがますます重要になってくる。この意味で、脂質研究の専門家以外に、分子生物学はもちろんのこと、膜の物理学・理論科学、糖鎖生物学、タンパク質構造科学、神経生物学など、それぞれの得意な分野の研究者が知恵を出し合い、一つの現象を正確に捉えるとともに、その背景に潜む原理を多面的に捉え、理解することがとても重要だと思う。今回の会議で議論してきたように、生体膜は多種多様な脂質とタンパク質との同居状態で多様な機能を醸し出している。いろいろな領域で活躍する第一線の研究者を集めての内藤コンファレンスを契機として、共同研究あるいは新領域研究へと発展されることを願っている。

最終日は、特定研究助成金受領候補者賞10名の公表で幕を閉じた。昨年までは、20名であったが今年から半分の10名とのことで、大変な競争となった。助成金を受け取られた方は、これからも“持続する志”を持って頑張っていたいただきたい。選定から漏れたからといってがっかりすることはない。これからの毎日の努力の積み重ねが、大きな実を結ぶからである。コンファレンスの最後の最後は、新井による一本締めで会を締めくくった。爽やかな終わり方でとてもよかったと思う。後に、海外招待講演者から届けられたメールには、この会がハイレベルであったことはもちろんのこと、刺激的かつ楽しさにあふれた点で、今まで経験したことのない国際会議であったとの言葉が複数届けられている。協力していただいた全ての参加者に感謝したい。

最後に、非力な筆者を支えてくれた4名の組織委員会の先生方、2年連続の内藤コンファレンスのテーマとしての立ち上げにご尽力頂いた永井克孝先生、岩永貞昭先生、ならびに極めて充実した本コンファレンスの機会を提供していただいた内藤記念科学振興財団の皆様深くお礼申しあげる。

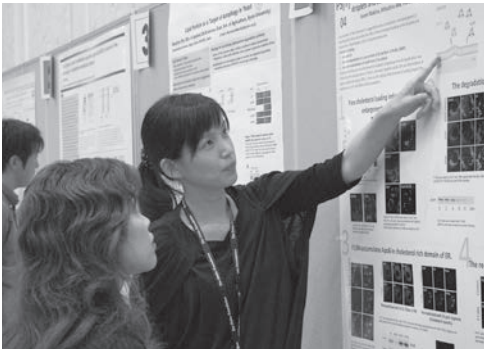
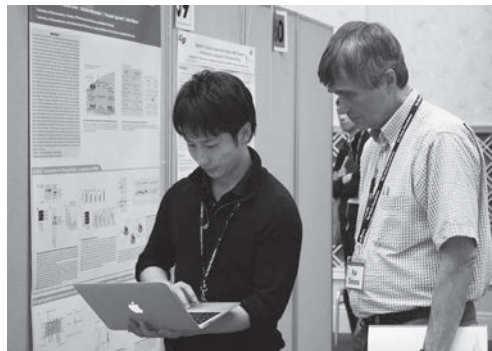
第30回内藤コンファレンス



基調講演：Dr. Kai Simons



組織委員長：平林 義雄 先生



第30回内藤コンファレンス 参加印象記

北海道大学大学院薬学研究院
助教

大野 祐介

6月28日から7月1日にガトーキングダム札幌で開催された第30回内藤コンファレンス：生体膜ダイナミクスと脂質生物学 [II] に参加させていただきました。晴天にも恵まれ、道外からいらっしやった方々は非常に快適に過ごせたのではないのでしょうか。私は大学入学から札幌に住んでおりますが、ほとんどの学会には飛行機に乗って本州に行かなければなりません。移動は大変ですが、学会要旨集の間にガイドブックを忍ばせて北海道にはない美味しいものを探して食べるというのが私の楽しみでもあります。札幌で行なわれてしまうことに少し残念な気持ちもありましたが、その気持ちを忘れ去るほど豪勢な料理も堪能でき、錚々たる顔ぶれの招待講演者の発表とハイレベルなポスターのおかげで非常に実りある4日間を過ごさせていただくことができました。その中でも特に幸運だったことは、生物系の研究者で知らない人はいないであろうあのKai Simons先生の講演を聴くこ



右から3人目が著者

とができたことです。しかし私の勉強不足のため、ラフト形成に重要なことは「相分離」「膜組成」「脂質蛋白質相互作用」であるというキーワードしか追うことができず、それらがどうなることでラフト形成に働いているか理解できませんでした。また印象的だったのは、Michael Welte 先生のスティーブジョブズ氏ばりのプレゼンもさることながら、ショウジョウバエ胚をそのまま遠心することで脂肪滴やオルガネラを細胞内で分離する手法に会場はどよめいていました。さらには、吉森保先生によるオートファジーに関する素晴らしいデータだけでなく、各スライドに散りばめられたネタの数々で会場の笑いを誘い、話に引き込まれるというハイレベルなプレゼンも非常に勉強になりました。

さて、自分の発表とは言いますと、自分の説明の下手さ、知識の浅さと前述した英語力のなさを見事に披露してしまいました。色々な先生方が聞きにきて下さったのに、説明不足や質問に対する的を射た回答も十分にできず、逆に貴重なアドバイスを頂き助けられてしまいました。にもかかわらず、特定研究助成金の内定を頂くことができたのは、若手ということで組織委員の先生方に私の伸びしろを期待していただいたのだとポジティブに捉え、本助成金を励みに我が身の研鑽と脂質研究の発展にこれからも一層尽力していきたいと思えます。

最後になりましたが、大変素晴らしい学会に参加する機会を頂き、平林義雄先生をはじめとする組織委員の先生方、内藤記念科学振興財団の皆様にご心より感謝申し上げますとともに、貴財団のますますのご発展をお祈り申し上げます。

第30回内藤コンファレンスに参加して

理化学研究所基幹研究所
基礎科学特別研究員

岸本 拓磨

この度は、6月28日～7月1日、北海道札幌シャトレゼガトーキングダムで開催された第30回内藤コンファレンス「生体膜ダイナミクスと脂質生物学 [II]」に参加させていただき、心より感謝申し上げます。昨年度に参加した当研究室所属員から、会議の質、環境の素晴らしさを聞いており期待しておりましたが、それを上回る濃密な内容で素晴らしい会議であったと感じました。

私は、これまでアクチン細胞骨格と脂質の関係性について研究を行ってきました。エンドサイトシスや細胞移動など細胞膜が変形するような生命現象においては、細胞骨格と相互作用する膜成分の脂質が重要な機能を持ちます。そして、当該研究分野における脂質、特に脂質ドメインの重要性を痛感しています。ところが、多くの会議、学会において、情報量が豊富な細胞骨格からアプローチと比べると、脂肪分子やドメインに関してはその研究の難しさから情報が少ないと感じていました。そのため、本会議のように脂質、特に脂質ドメインに焦点をあて議論を行う会議は、私にとって貴重なものになりました。実際、私自身も、脂質を専門とする会議は初めての参加で、不安と期待が入り交じりながらの会場入りでしたが、質の高さ、研究の多様性を含め本会議の発表は素晴らしく、感銘を受けるものばかりでした。いつも論文を拝読しているK. Simons博士のキーノートトークを始め、神戸大学伊藤俊樹先生、京都大学楠見明弘先生、仏国キューリー研究所L. Johannes博士の研究等、論文で拝読していた細胞膜現象に関係する内容を、最新データも含めて直に聞くことができたのは、貴重な経験となりました。また、本会議では、普段は接する事が少なかった脂肪滴の研



右が著者

究についても最新、かつ内容の深い発表を勉強する機会を得ました。さらに感銘を受けたのが、ポスター発表です。その内容のレベルはどれも高く、たとえ短い休憩時間でも活発な論議がどことなく起る等、参加者のサイエンスに対する意識がとても高く、非常に刺激を受けました。私のポスター発表にも幸いな事に、多くの方に興味をお持ちいただき、深い議論をさせていただきました。特に、K. Simons博士とR. G. Parton博士にいただいた実験上でのクリティカルなアドバイスは、研究を進める上で欠かせなくなりそうです。

本会議はクローズドな会議である事から、多くの研究者の方と交流を持つことができました。特に同室させていただいた京都大学の鈴木淳先生には、濃密な研究の話をしていただくとともに、四日間の会議の中で非常にアクティブかつ快適に、様々な研究者の方と交流の機会をもたせていただけたと感謝しております。また、米国カリフォルニア大学パークレー校にて留学中に一緒に時を過ごした立命館大学の橋本健志先生（写真左）と数年ぶりに再会できたのも、本会議に参加する幸運を得たからこそと思っております。

このように、幸いにも素晴らしい会議に参加できた事、多くの方と交流を持てた事は、私の研究活動において重要な財産となりました。最後に、今シンポジウムを企画運営された組織委員、内藤記念科学振興財団スタッフの皆様には厚く御礼申し上げます。また、内藤記念特定助成金の候補者としての選考に感謝を申し上げるとともに、これを励みにより一層の努力し研究を進めたいと考えております。

第30回内藤コンファレンスに参加して

兵庫県立大学大学院生命理学研究科
大学院生

倉元 謙太

2011年6月28日から4日間、札幌で開催された第30回内藤コンファレンス『Membrane Dynamics and Lipid Biology [II]: Domains, Droplets and Diseases』に参加させて頂きました。普段、論文でしか目にするのでできない、世界の第一線でご活躍されている国内外の著名な先生方や、勢いのある国内の若手研究者の方たちと寝食を共にした合宿形式の内藤コンファレンスは、大学院生の私にとり大変刺激的な4日間でした。

内藤コンファレンスの約1か月前の2011年5月にアイルランドで開催されたキーストンシンポジウムで初めてお会いしたオーストリアGraz大学のZechner先生に札幌で再びお会いすることができました。初日のレセプションパーティーの時に、こちらから片言の英語で挨拶をさせていただくと、私のことを覚えて頂いており、大変嬉しかったのを覚えています。また、キーストンシンポジウムのときは挨拶を交わした程度でしたが、今回は、昼食時やポスターセッ



ション、セッション終了後のホスピタリティールームでビールやワインを片手に、研究や留学の話など様々な話をする事ができ、私にとって、大変充実した時間を過ごすことができました。

脂肪滴局在タンパク質に着目した脂質代謝研究を現在進めている私にとって、Zechner先生をはじめ、アメリカYale大学のWalther先生や、オーストラリアQueensland大学のParton先生などが講演されたセッションは、エキサイティングな内容ばかりで、私の研究意欲は大いに刺激されました。一方で、私の勉強不足と拙い英語能力のため、なかなか理解できず、もどかしい思いをしたセッションもありました。英語コミュニケーション能力と、幅広い視点で研究を進めていく重要性を再認識させられ、今後、このような力をつけていかなければと思います。

また、2日間で計60題のポスターが発表されました。私のポスター発表時には、様々な方々に来ていただき、今後の研究の参考になる多くの意見や感想を頂きました。また、他の方たちのポスターのデータ量の豊富さと、レベルの高さには圧倒され、私も“負けていけない”と強く思いました。

最後になりましたが、第30回内藤コンファレンスに招待していただき、さらに権威ある内藤記念特定研究助成金の内定を与えていただいた、組織委員長の平林先生をはじめ、組織委員の先生方、また内藤記念科学振興財団の皆様へ深く感謝し、お礼申し上げます。今後もこの分野の発展に少しでも貢献できるように研究を進めてまいりたいと思います。



第30回内藤コンファレンスに参加して

京都大学大学院医学研究科
助教

鈴木 淳



アポトーシス時の細胞膜リン脂質のスクランブルに関わる分子の同定を目指して分子同定まで2年半、論文発表まで3年半かかった私にとって、今年は閉じこもっていた研究室から公の場に出ていく年です。昨年末の分子生物学会で初めて自分の研究成果について発表し、平林先生からお誘いを頂いたのがきっかけで今回この会に参加させて頂きました。脂質専門のコンファレンスということもあり、私にとっては敷居が高かったのですが、自分の仕事が専門家からどのように判断されるのかを知る意味でも特別な機会でありました。この分野に知り合いがいないため参加する前は不安が大きかったのですが、岸本拓磨さん（理研）という同居人によってその思いは全て消え去りました。寝る直前まで脂質について色々語り合ったこと、また興奮してなかなか眠れないところに寝ている岸本さんから発せられる不協和音で更に眠れなくなったこともいい思い出です。30歳を過ぎてサイエンスに結ばれて他人と同じ屋根の下で寝るものなかなか悪くないなあと思いました。

実際にコンファレンスが始まってみると全体的に非常に高いレベルで研究が発表されていました。それぞれの研究者が独自の的方法論、考え方により関心のある問題について取り組んでいました。また、そこに発表者の情熱が感じられた時には感激を覚えました。自分は学位をとってから今まで「リン脂質のスクランブル分子を同定する」という目標をだけを掲げて研究してきました。実際にその分子が同定出来た今、やらなければいけないことは沢山あります。しかし今後、幸運にも独立できた時に、果たして招待講演者のように自分独自の仕事を展開できる

かどうかと考えてしまいました。それはその立場にならないと分からないことでもありますが、自分独自の仕事を将来に発展できるよう、今の研究をしっかりとやろうと決意しました。

晩になるとホスピタリティームで様々な研究者と交流することができたのも内藤コンファレンスの良さのひとつであったと思います。脂質の扱いに関して実験がうまくいくコツを教えてもらえたり、自分の研究に対してコメントをもらえたりと非常に有意義な時間を過ごすことができました。やはりお酒の力は偉大で、色々な方との交流を本当に楽しめました。最後になりますが、コンファレンスをオーガナイズして頂いた平林先生をはじめとする先生方、そしてこの素晴らしい大会を企画して頂いた内藤記念科学振興財団に深く感謝致します。特に三井さんと小林さんには、「企業における人、研究」ということについて昼食の時に色々教えてもらいました。それはアカデミックにしかいたことのない自分にとってはとても新鮮でした。ここに改めて感謝致します。



脂質バンザイ

名古屋大学大学院医学系研究科
助教

鈴木 倫毅



第30回内藤コンファレンス「生体膜ダイナミクスと脂質生物学 [II]」を開催するにあたり、ご尽力くださった内藤記念科学振興財団の皆様および本コンファレンスの組織委員の先生方に心より感謝致します。今回、初めて内藤コンファレンスに参加させていただきました。日本列島が梅雨であるなか、札幌という大地において4日間、楽しく脂質について学ばせて頂くことが出来ました。

私は、学生時代にNiemann-Pick病C型の病態生理解明というテーマのもと研究をしていました。Niemann-Pick病C型はNPC1もしくはNPC2蛋白質の機能異常により、細胞レベルでは遊離コレステロールの輸送障害が起こり、late endosome/lysosomeに遊離コレステロールが蓄積し、個体レベルではプルキンエ細胞の脱落による小脳失調や肝脾腫を呈します。この細胞レベルでの現象と個体レベルでの現象を結びつけることを目標に研究を行っていました。したがって、脂質ラフトという概念は学生時代に勉強したものであり、その提唱者であるDr. Kai Simonsが本コンファレンスのプレナリーレクチャーをされ、感慨深い思いでご講演を聞かせていただきました。

現在はLipid dropletsの研究をしており、脂質の複雑で巧妙な機能に対して面白さを感じています。そんな中、今回のコンファレンスはLipid dropletsがメインのトピックスに掲げられており、開催前から楽しみにしておりました。実際に、コンファレンスでの講演はDr. Rudolf ZechnerによるLipid dropletsのlipolysisがcachexiaに関与すること、大隅隆先生の心臓でのlipolysisの話に加え、Dr. Tobias C. Walther

の話に出てきたCCTやDr. Michael Welteの話のヒストンがlipid dropletsと関与するという、核とlipid dropletsを結びつける興味深い話が聞け、一段とlipid droplets研究の奥深さを感じました。自分自身のポスター発表においても、先生方から様々な質問をいただき、色々な方向から自身の行っている研究を捉え、進めていかねばならないことを改めて教えられました。

講演や発表を聞くこともさることながら、私がこのコンファレンスを通じて一番刺激を受けたことは、参加者の研究に対するモチベーションの高さです。脂質研究といっても様々な分野があると思いますが、その様々な分野を参加者の方々が広く深く勉強しようという姿勢であることに、私自身の考え方を改めさせられる思いでした。今回の参加者の中から次世代の内藤コンファレンスの組織委員を担う方がでてくると思います。私もその一員になれるように、この思いを忘れず、研究を楽しみながら邁進していく所存です。

最後になりましたが、毎日夜の部にも参加し、深夜まで飲み食いしながら語り合うことで、脂質の知識を頭に入れることができただけでなく、脂質を体内に蓄積できたことは、私にとって大変有意義なものとなりました。色々とお話をくださった先生方に厚く御礼申し上げます。

第30回内藤コンファレンスに参加して

京都大学物質－細胞統合システム拠点 (iCeMS)
博士研究員

永田 紅

2011年6月28日から7月1日の4日間、札幌で開催された第30回内藤コンファレンス「生体膜ダイナミクスと脂質生物学 [II] 脂質ドメイン、脂肪滴、疾患」に参加させていただきました。前年の秋、研究室の前の廊下に貼られていたポスターに、Nile redかSudan redで染色された赤い丸々とした脂肪滴の写真を見たときから、細胞内のかわいい脂肪滴を見るのが大好きな私は、ぜひとも参加して講演を聞き、ポスター発表をする機会を得たいと願っていました。論文の中だけやお写真だけで存じ上げているような、国内外の豪華な先生方のお話を、4日間にわたって直に聞くことが出来るのはとても魅力的です。採択の連絡をいただいたあとは、初夏の北海道行きを楽しみに実験を進めました。

千歳空港から快速エアポートに乗ると、車窓には、京都よりずいぶん遅れてニセアカシアの花が満開でした。ポプラの並木も北海道らしく、研究室での日常を離れてテンションが上がりました。

一般的な学会とこのような会のちがいはやはり、発表時間が終わったあとも、同じ会場で、食事やお酒の場でずっと話ができることだと思います。発表を終えられた先生に、休憩時間に思い切って声をかけて質問をすると、とても親切にいろいろ教えてくださいました。まとめようとしている論文について、共同研究者の楠見明弘先生（京大）と3時間みっちり夜の12時まで（きびしいダメ出しを受けつつ！）ディスカッションしていただいたり、たいへんencourageされた時間でした。また、吉森保先生（阪大）やその研究室の博士課程の前島郁子さんとは、オートファゴソーム膜の由来といった話に混ざって、漫画『動物のお医者さん』の話題で盛り上がり、阪大の自転車置き場に出没するというアライグマのことを聞いたりしたのも、楽しい思い出です。同室の方に



も恵まれ、またそのお知り合いを紹介していただき、初対面の方が多くにも関わらずのびのびと楽しく過ごさせていただきました。こうやって研究以外での研究者の素顔に接することは、研究内容にとどまらず非常に意味のあることである気がします。

「生体膜、脂質ドメイン、脂肪滴」というキーワードで集まった人たちの間には、それぞれ研究分野、立場、実験手法が異なっても、「前置きがいらぬ」というような、何かある種の居心地のよさと気安さがあり、興味を同じくする人間のネットワークの有り難さ、このような場から生み出される力というものを思いました。

今回の私のポスター発表は、高密度リポタンパク質（HDL、善玉コレステロール）の産生に必須の膜タンパク質であるABCA1の1分子解析についてのものでした。ABCA1は血中のアポリポタンパク質（apoA-I）にコレステロールやリン脂質を受け渡してHDL産生の初期段階を担いますが、その機構には不明な点が多く残っています。私たちは細胞膜上のABCA1の動きを1分子レベルで解析し、apoA-I非存在下では多くのABCA1は膜上で静止しているが、apoA-Iの添加によってABCA1の運動性が上昇することを報告しました。ポスターに来て下さった方からは、ABCA1が膜上で静止する生理的意味、またapoA-Iによってどのようにして動き出すのかなど、私たちがまだ解明しきれていないことについて、多くの有意義な質問や示唆をいただきました。

最後になりましたが、本コンファレンスを企画してくださった組織委員の先生方、hospitalityあふれる運営をしてくださった内藤記念科学振興財団の皆様、厚くお礼申し上げます。

第30回内藤コンファレンスに参加して

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
助教

西村 多喜



今年の6月の末、北海道にて、第30回内藤コンファレンス「生体膜ダイナミクスと脂質生物学 [II]: 脂質ドメイン、脂肪滴、疾患」に参加する機会を頂きました。今思うと、私の所属する研究室からは、ただ一人の参加だったということもあり、少しバカンス気分を感じながらの出発でした。また、会場のシャトレーズは、昨年、別の学会で宿泊したことがあり、屋内プールがあるのを知っていたので、時間があつたらと、こっそり海水パンツをキャリーバッグに忍ばせて札幌へ向かう飛行機に乗り込みました。

しかし、会場に到着すると、そんな私の浮かれた気分は、あっという間に払拭されました。まず、Kai Simons博士の熱意のこもったレクチャーに始まり、各分野で著名な先生方のシンポジウムが続き、脂質研究の最前線を目の辺りにしました。脂質ドメインのセッションでは、極性細胞の脂質ドメイン形成過程における、質量分析を用いた網羅的な脂質解析や、電子顕微鏡を用いたホスファチジルセリンの細胞内分布

の解析、脂質ドメインを特異的に認識する新規蛋白質の探索など、最先端の技術を駆使した発表が続きました。脂肪滴のセッションでは、脂肪滴が単なる脂質の貯蔵庫としての働きだけでなく、非常にダイナミックなオルガネラであり、リン脂質代謝や蛋白質分解などとの密接な関連について、興味深い報告がなされていました。また、お酒も交えた毎夜の討論会では、先生方だけでなく、同世代の参加者と交流を深めることが出来、本当に有意義な4日間を過ごすことが出来ました。

現在、私は東京医科歯科大学の水島昇教授のご指導の下、オートファジーと脂質代謝の関係を中心に研究を行っています。近年の急速なオートファジー研究の発展により、オートファジーが、細胞内のタンパク質やオルガネラを分解する経路であり、タンパク分解により得られた栄養素を供給することで細胞の生存を促し、また、細胞内オルガネラの品質管理を行うという役割を担っていることが明らかになりました。一方で、オートファジーはダイナミックな膜動態を伴う一面を有しています。これは、膜構成成分である脂質が、オートファジーの一連の過程で厳密にコントロールされていることを意味していますが、その制御機構はほとんど明らかになっておりません。今後は、このオートファジーという生命現象を指標にしなが、膜脂質の制御機構の謎に挑んでまいりたいと考えております。

最後になりましたが、この素晴らしい機会を与えてくださった、組織委員の先生方、関係者の皆様、内藤記念科学振興財団の皆様に、感謝申し上げます。



第30回内藤コンファレンスに参加して

神戸大学大学院医学研究科
GCOE研究員

長谷川純矢



この度は、第30回内藤コンファレンス「生体膜ダイナミクスと脂質生物学 [II]」に参加させていただき、ありがとうございます。初夏の札幌は涼しく快適で、学会には最適な環境の中、白熱したディスカッションができたのではないかと思います。

さて今回は初めての参加ということですが、お恥ずかしい話、このコンファレンスの存在を知りませんでした。ある学会で知人から「こういうセミナーがあるよ。参加してみたら？」と言われたのがきっかけで、確かに興味深そうだったので、要旨提出締め切り前日だったので、急いで申し込みました。申し込んだのはいいのですが、参加者資格の概要を詳しく見てみると「英語で討論ができる人」とあるではないですか！研究者という仕事柄、英語の論文を読んだり、英語でのシンポジウムに参加するなりして、多少英語に慣れてはいるものの、出発前日まで非常に不安でした。

ただ、実際に開催されるホテルに到着してからは、知り合いが多少いることもあり心配もやや緩和されました。初日のKai Simons氏による「Lipid raft」の概説を終え、立食形式のレセプションが始まってからは前日までの不安は全くなくなっていました。そのレセプションではお酒の力もかりて、海外からの発表者の方とつたない英語で雑談・討論も行うことができ、有意義な時間を過ごせました。翌日からは、朝から晩まで「がっつり」シンポジウムが行われ、国内外において第一線でご活躍されている研究者の方達が、時には未発表データも交え発表されていました。そのシンポジウム&討論を聞いていて気づいたことがあります。それは、「一

流の研究者は、その知識・経験だけでなく、飽くなき向上心を持っていること」ではないかということです。多少分野の異なる発表にも真摯に耳を傾け、疑問や意見があったら遠慮なく質問する、これはなかなかできません。今回のシンポジウムは、Lipid-protein interaction, Lipid droplet biology, Lipid metabolismなど多岐に渡り、非常に興味深く聞かせていただいたし、自分自身の勉強にもなりましたが、超一流の研究者の方達とこういう機会でも長い時間一緒にでき、その方達から研究者としての心得や姿勢を学んだことも大きかったと思います。二日目、三日目の夕ご飯の後は、ポスター発表でした。私の発表は二日目だったのですが、様々な方達に来ていただき、非常に実りのある討論もできました。私の方も色々なポスターを見て回り、多くの方と知り合いになれましたし、共同研究の依頼を受けることもでき、研究者のネットワークが広がったことを実感できました。

最後になりますが、平林義雄先生をはじめ組織委員の先生方、内藤記念科学振興財団の皆様、このような素晴らしい機会を頂き感謝申し上げます。今後もぜひこのような機会がありましたら参加し、少しでも脂質研究の発展に寄与していきたいと考えております。

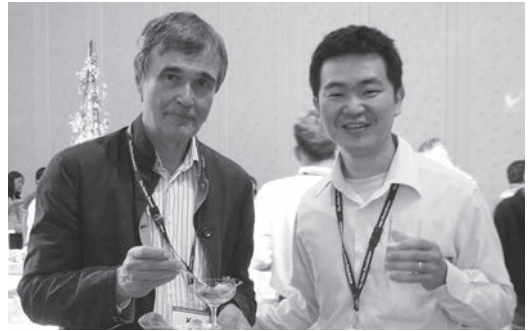
第30回内藤コンファレンス 参加体験記

大阪大学微生物病研究所
特任助教

藤田 盛久

蒸し暑い大阪から、涼しい初夏の札幌へ。2011年6月28日から7月1日の4日間、シャトレゼ・ガトーキングダム・サッポロで行われました第30回内藤コンファレンス「生体膜ダイナミクスと脂質生物学Ⅱ」に参加する機会を与えていただきました。今回のコンファレンスでの最大の目標は、「Kai Simons博士とツーショット写真を撮ること?!」でした。というのも、博士は学生の頃からの憧れの存在であり、博士が提唱された「脂質ラフト」仮説は、私がこの分野に興味を持ち、研究するきっかけを作ってくださったものであったからです。学生時代には、Simons博士がラフティングしている（ゴムボートに乗っている）写真をホームページから取ってきて、自分のコンピュータのデスクトップ壁紙にしていたほどです。しかしながら、実際にはお会いしたことがなく、どんな先生だろうと思っていました。1日目のプレナリーレクチャーの後、レセプションのときに、Simons博士に勇気を振り絞って話し掛けました。お話ししてみると大変気さくで、写真を取るのも快く承諾していただきました。私の研究のことについても熱心に聞いてくださり、その中でも以前、私が出した研究成果でGPIアンカーの脂質構造が変化し、脂質ラフトへ会合しやすくなるという仕事について知ってもらっていたことは、大変嬉しかったです。

コンファレンスが始まり、まず感じたのは、発表内容の面白さと質の高さです。世界・日本の脂質生物学、生体膜生物学を代表する先生方の講演を聴きながら、生体膜研究の面白さと重要性を再確認することができました。参加人数も20数名の招待演者の先生と60名のポスター発



右が筆者

表者とちょうど良く、和気あいあいとした感じで大変心地よかったです。自身のポスターセッションでは、幸運にも、たくさんの若手研究者の先生や招待演者の先生方とお話することができ、「GPIアンカー型タンパク質の輸送過程でGPI部分が構造変化すること」「この構造変化が積荷受容体との結合に重要であること」をディスカッションすることができました。特にカベオラの研究で著名なRobert Parton博士は、GPIアンカー型タンパク質のエンドサイトーシス経路についても研究を進めておられ、最新の成果について意見を伺うことができたのは勉強になりました。ポスター発表後のホスピタリティ・ルームには、短時間のみの参加でしたが、それでも名古屋大学の山内祥生先生とお知り合いになれば、糖鎖・脂質研究の現在・未来について話し合うことができたのは良い思い出となりました。

最後になりましたが、平林義雄先生をはじめ、組織委員の先生方、内藤記念科学振興財団の皆様には素晴らしいコンファレンスを開催していただき、感謝申し上げます。今後、生体膜ダイナミクス研究のさらなる発展に少しでも貢献できるよう、一生懸命研究を進めて参りたいと思います。

第30回内藤コンファレンスに参加して

北海道大学大学院先端生命科学研究院
特任助教

湯山 耕平

昨年の同時期に開催された第1回に引き続いて、内藤コンファレンス「生体膜ダイナミクスと脂質生物学」の第2回に参加させていただきました。会場のシャトレゼガトーキングダムが、所属する大学や自宅の近所であることや、時々週末に家族で遊びにくる場所であるということで、ついつい気軽な心構えで出かけてしまいましたが、会場到着直後に昨年のコンファレンスで知り合った数名の参加者と再会し近況報告を交わした途端に気持ちが切り替わり、その後は、充実したプログラムのおかげでどっぷりとサイエンス漬けの4日間を過ごすことになりました。

セッションでは、脂質代謝や脂質動態が関与する細胞機能や、その破綻で起こる疾患についての非常に幅広いテーマが取り上げられていて、この分野の広がりや勉強する良い機会になりました。特に脂肪滴形成過程の分子メカニズムに関しては多くの方から多角的に話を聞く事ができ大変刺激的でした。個人的に興味深く感じたのは、細胞機能や病態発現に脂質が関与する際のマシーナリーに、脂質ミクロドメインの形成など、いわゆる活性脂質のシグナルとは別の関わり方があることが具体的にわかってきたことでした。基礎研究の蓄積を元に疾患研究などの応用研究に切り込んでいる現場を感じられてとても意義深く思いました。

私自身は今回ポスターで、アルツハイマー病の病態形成に関わっている可能性のある脂質膜小胞（エクソソーム）について発表させていただきました。アルツハイマー病関連だけでも私以外に数題のポスター発表があり、ここでも疾患研究への広がりを感じました。現在のラボに



移ってから初めてのまとまった発表ということもあり不安もありましたが、多くの方と意見交換ができ今後の研究のための大きな励みになりました。また、震災から間もない不安定な時期に来日し参加して下さった著名な海外研究者の方々と、自身の研究テーマについて直に話すことができたのも貴重な体験でした。特に、今回発表した研究をはじめのきっかけの一つとなった論文の著者であるDr. Michael Simonsとのディスカッションは大変意義深いものでした。また、このような刺激的なセッションや議論が終わった後に、飲み物が揃ったHospitality roomで多くの方々とゆっくりお話をして交流が深められたのも大きな収穫でした。

最後となりましたが、このような貴重な機会を与えて下さった組織委員の方々と内藤記念科学振興財団の皆様へ感謝申し上げます。

