

# 研究報告書

研究課題名：  
脂質ヒドロペルオキシドによる細胞機能制御と疾病との関連の  
解析

(研究領域:「代謝と機能制御」)

研究者氏名: 今井 浩孝

(研究期間: 2006年10月1日～2010年3月31日)

# 研究報告書

## 1. 研究課題名

脂質ヒドロペルオキシドによる細胞機能制御と疾患との関連の解析

## 2. 氏名

今井 浩孝

## 3. 研究のねらい

生体膜を構成するリン脂質は、主に2位の位置に多価不飽和脂肪酸を有しているため、紫外線や炎症性細胞などの活性酸素などにより、リン脂質の酸化を引き起こし、1次生成物としてリン脂質ヒドロペルオキシドが生じ、更にアルデヒドやカルボン含有酸化リン脂質に代謝され、細胞膜の崩壊などを伴う細胞死を引き起こすと考えられている。一方、生体内にはリン脂質を特異的に直接酸化し、リン脂質ヒドロペルオキシドを生成する酵素 15-リポキシゲナーゼが存在するが、その生理的意義はよくわかっていない。我々はこれまでに、リン脂質ヒドロペルオキシドを直接還元できる細胞内の主要な酵素、リン脂質ヒドロペルオキシドグルタチオンペルオキシダーゼ (PHGPx) の機能の解析をとおして、細胞内のオルガネラ局所で生じる脂質ヒドロペルオキシドの生理的な役割について、エイコサノイド産生制御機能、カルジオリピンヒドロペルオキシドを介したアポトーシス制御などをPHGPx高発現株を用いて明らかにしてきた。PHGPxは一つの遺伝子から、ミトコンドリア、核小体、細胞質や核などオルガネラに局在する3つのタイプが存在する。我々はPHGPxの全欠損マウスは発生初期過程の 7.5 日から 8.5 日の間で致死となることを報告したが、なぜPHGPxが欠損すると発生初期過程で致死となるのかは明らかではなかった。

本研究では、なぜ PHGPx が欠損すると発生初期過程で致死となるのか、またどのオルガネラで生成するどのような酸化脂質の生成がこの発生過程の細胞死に重要であるのか。またこの細胞死は発生過程に特異的なことであるのかをオルガネラ選択的PHGPx欠損マウスや細胞を用いて酸化脂質メタボローム解析を行い明らかにすることを目的とした。さらに、各臓器でのPHGPxを欠損させ、酸化脂質の代謝経路を破綻させたとき、脂質ヒドロペルオキシドが起因となってどのような疾病が引き起こされるのかについて解析することを目的とした。これらの解析から新たな脂質ヒドロペルオキシドの機能としての新規細胞死制御機構や病態発生のメカニズムを明らかにすることを目指した。

## 4. 研究成果

### 1) 発生過程における3つのタイプの PHGPx の機能解析

PHGPxは一つの遺伝子から、ミトコンドリア、核小体、細胞質や核などオルガネラに局在する3つのタイプが存在する(図1)。

PHGPxの全欠損マウスは発生初期過程の7.5日から8.5日の間で致死となる。なぜPHGPxが欠損すると発生初期過程で致死となるのか、どのタイプのPHGPxが発生過程で重要なのかについて明らかにするために、まず3.5日受精卵の初代培養系を構築し検討した。Wildの3.5日受精卵は、培養2日目にハッチングが起こり、4日目以降ES細胞の元になるInner Cell Mass(ICM)を形成するが、3.5日KO受精卵はハッチング後、4日目以降ICM形成ができず致死と

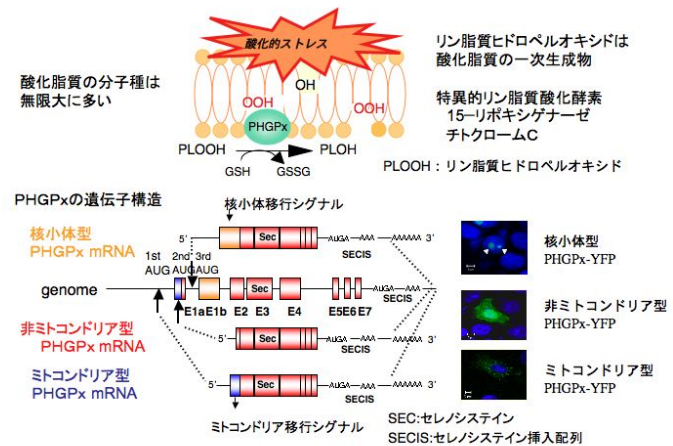


図1 リン脂質ヒドロペルオキシドグルタチオンペルオキシダーゼ (PHGPx) の構造と機能

なった(図2)。この致死がどのタイプの PHGPx が重要であるのかをレトロウイルス感染系にて、ミトコンドリア型、非ミトコンドリア型、核小体型のそれぞれの cDNA を導入したところ、非ミトコンドリア型のみで ICM 形成不全をレスキューできた。一方、非ミトコンドリア型 PHGPx の活性中心のセレノシステインをセリンに変換したものではレスキューできなかった。興味深いことに、低分子化合物の抗酸化剤を培地中に添加したところ、脂質の過酸化を抑制できる、ビタミンE、ビタミンEの誘導体のトロロックス、PHGPx 活性をもつエブセレンにより ICM 形成不全がレスキューできた。しかし、スーパーオキシドを消去できる MnTBAP や過酸化水素生成をおさえる N-アセチルシステインやグルタチオンでは ICM 形成不全を抑制することができなかった。これらの結果から、ICM 形成の際にはなんらかの脂質過酸化反応が常に起こっており、正常な ICM 形成には PHGPx によるこの脂質酸化物の生成を抑制することが必須であることが明らかとなった(図2)。

次に個体レベルでどのタイプの PHGPx が発生過程に必須であるのかを明らかにするために、トランスジェニックレスキュー法を用いて、胚致死のレスキュー実験を試みた。3つのタイプの PHGPx は 1a エクソン中の2つの開始コドン、1b エクソン中にひとつの開始コドンをもつ(図1)。それぞれの開始コドン ATG を TTG に変異させた、トランスジェニックゲノム遺伝子(Tg 遺伝子)を導入したトランスジェニックマウスを作成し、PHGPx ヘテロマウスと交配し、更に内在性の PHGPx ゲノムが KO になると胚致死になるところを、導入した Tg 遺伝子によりレスキューできるのかについて検討した。

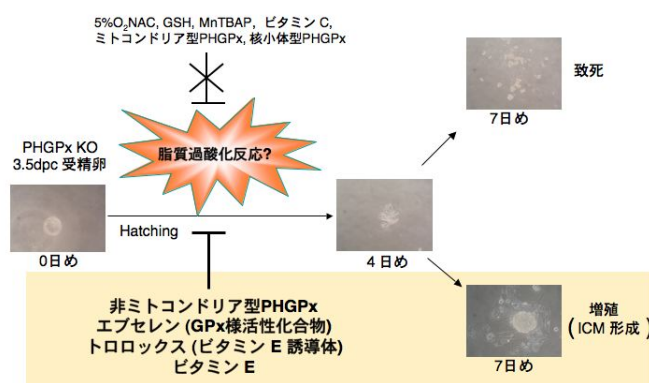


図2 3.5日PHGPxKO受精卵のICM形成不全とその抑制効果

ろを、導入した Tg 遺伝子によりレスキューできるのかについて検討した。loxP 配列では含まれた3つとも正常な PHGPx を発現できる正常 PHGPx ゲノム Tg 遺伝子(図4A)、ミトコンドリア型単独変異 Tg 遺伝子、核小体型単独変異 Tg および、ミトコンドリア型、核小体型ダブル変異(非ミトコンドリア型のみ発現) Tg 遺伝子ではレスキューできたが、非ミトコンドリア型単独変異 Tg 遺伝子及び全タイプの変異 Tg 遺伝子ではレスキューできなかった。またミトコンドリア型、核小体型ダブル変異(非ミトコンドリア型のみ発現)マウスは正常に生育した。以上の結果から、胚発生過程及び、受精卵の ICM 形成には非ミトコンドリア型のみが必須であることが明らかとなった。

## 2)PHGPx 欠損による MEF 細胞の新規細胞死の解析

3.5 日の PHGPx 欠損受精卵の致死が胚発生特有な現象であるのか、一般の細胞でも見られるのかを明らかにするために、loxP 配列では含まれた正常なマウス PHGPx ゲノム Tg 遺伝子によりレスキューされた flox マウス(図4A)胎児より、不死化した MEF 細胞を樹立し、更にタモキシフェン誘導型 CreERT<sup>2</sup> 遺伝子を導入した CRE ERT<sup>2</sup> 細胞を樹立した。本細胞はタモキシフェンを培地中に添加すると、Cre タンパク質が核内に移行し、導入した PHGPx ゲノム Tg 遺伝子を破壊することにより、PHGPx 欠損細胞となる。本細胞にタモキシフェン添加を行うと24時間で PHGPx タンパク質がほぼ消失し、更に G1-S 期で細胞周期が停止し、48時間後から72時間の間で致死となることが明らかとなった(図3)。この PHGPx 欠損による細胞死も脂質酸化を抑制するビタミンEやビタミンEの誘導体トロロックスやプロブコールで致死が抑制されたが、MnTBAP、EUK-8、N-アセチルシステインでは抑制できなかった。また各オルガネラ局在型の PHGPx cDNA を導入したところ、ミトコンドリア型、核小体型ではレスキュー効果は弱く、核内局在型 PHGPx では抑制できず、核外放出型 PHGPx で効率よくレスキューできることが示され、本細胞死の脂質過酸化は、ミトコンドリアや核内の脂質の酸化が起因となるのではなく、細胞質側の脂質過酸化が起因となっていると考えられた。

そこで本細胞死のメカニズムを詳細に検討した結果、アポトーシスの阻害剤や、抗アポトーシス

タンパク質 Bcl-xL の高発現によっても致死が抑制できないこと、カスパーゼの活性化、チトクロームCの放出も見られないこと Apoptosis inducing factor (AIF)のノックダウンによってもレスキューできないことから、典型的なアポトーシスとは異なることが明らかになった。また、ネクローシスの指標である HMGB1 の核からの放出、細胞膜の膨潤、崩壊も見られず、ネクローシスでもないことが明らかとなった、また第3の細胞死経路としてオートファジー性細胞死が報告されているが、本細胞死過程においてはオートファジーの指標である LC3 の脂質付加体が誘導され、オートファジーの誘導がおきていた。しかし、オートファジー関連タンパク質の ATG5 のノックダウン細胞でも致死の抑制効果が見られないことから、オートファジー性細胞死とも異なる全く新しい細胞死が誘導されていることが明らかとなった。

そこで本細胞死におけるリン脂質の変化についてメタボローム解析を行った。タモキシフェン添加後の経時的なホスファチジルコリン(PC)の酸化分子種の変動を LC-ESI-MS/MS を用いて検出したところ、タモキシフェン添加24時間後に PCOOH(PC ヒドロペルオキシド)の分子種の上昇が最大となり、36、48時間で減少した。PHGPxが欠損しているにも関わらず、36時間以降 PCOH(PCヒドロキシ体)の生成が上昇した。PCOOH の代謝産物である PC アルデヒド、PC カルボン酸の量的変動はわずかであった。また PCOOH の24時間での増加は、ビタミンE誘導体であるトロロックスの添加により完全に抑制された。トロロックスの添加時期の違いによる致死のレスキュー効果を検討したところ、24時間以降にトロロックスを添加するとレスキュー効率が著しく減少したことから、この24時間までに生成する微量の PCOOH がこの新規細胞死の誘導を起こしていると考えられた。15-リポキシゲナーゼは PCOOH の産生をする、しかし、樹立した細胞では、15-リポキシゲナーゼの発現は見られなかった。また様々な既知の活性酸素産生酵素の阻害剤においても致死は抑制できなかったこと、さらには、2%酸素状態でも致死が誘導されることから、未同定の新規膜酸化システムの存在が示唆された。以上の結果から、PHGPx は細胞増殖必須因子であり、PHGPx やビタミンEはこの未同定の新規膜酸化システムによる膜リン脂質酸化を抑制あるいは還元することにより、細胞膜状態のホメオスタシスを維持することにより、細胞増殖を正常に維持していること、このホメオスタシスの破綻により新規の細胞死が誘導されることが明らかとなった(図3)。

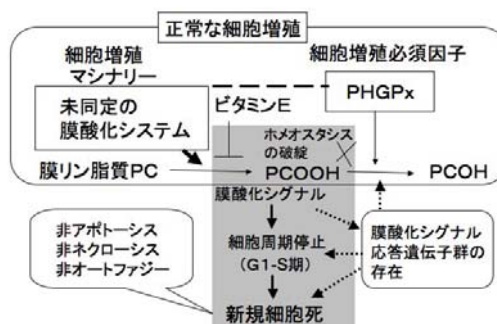


図3 新たな膜酸化シグナル経路と細胞増殖制御機構

### 3) 組織特異的 PHGPx 欠損マウスのフェノタイプの解析

#### A) 精巣特異的 PHGPx 欠損マウスのフェノタイプの解析

我々はこれまでに男性不妊症患者のうち重度乏精子症の約3割の患者において、精子中の PHGPx が著しく低下した症例を見出している。PHGPx の精巣、精子での欠損が本当に不妊症を引き起こすのかについて、精母細胞特異的 Cre 発現マウス (pgk2-Cre) とトランスジェニックレスキュー法にて作成したコントロール flox マウスと交配して作成した(図4A, B)。精巣特異的 PHGPx 欠損マウスはオス、メスとも正常に生育したが、雄において精巣中の精母細胞の約80%が細胞死を引き起こし脱落し、著しい精子数の減少を引き起こした。また生成された精子はミトコンドリア膜電位が消失し、精子の尻尾が折れ曲がるフェノタイプを示し、卵子との受精能を消失し、雄が不妊となることが明らかとなった(図4B)。本マウスはヒトの不妊症と同様のフェノタイプを示した。またオルガネラ選択的 PHGPx 欠損マウスの解析から、ミトコンドリア単独欠損マウスや、核小体型、ミトコンドリア型ダブル欠損マウスでは、精子数の減少は観察されなかったが、精子の形態異常及びミトコンドリア膜電位の低下が観察され、精子の異常のフェノタイプはミトコンドリア型 PHGPx の欠損によるものであることが明らかとなった。

#### B) 心筋特異的 PHGPx 欠損マウスのフェノタイプの解析

土壌中のセレン欠乏地域に住むヒトでは心筋症を引き起こすことが知られている。PHGPx の心筋での機能を明らかにする目的で心筋特異的 Cre 発現マウス (MCK-Cre) とコントロール flox マウ

スと交配して心筋特異的 PHGPx 欠損マウスの作成を試みたが、発生過程の 17.5 日から 18.5 日の間で致死となることが明らかになった。このマウスでは心臓は正常に形成されていたが、17.5 日に心筋が TUNEL 陽性となり致死となることが明らかとなった(図 4C)。PHGPx は心筋における機能、生存に重要な役割をしていることが明らかとなった。

### C) 肝臓特異的 PHGPx 欠損マウスのフェノタイプ解析

PHGPx の肝臓における機能を明らかにする目的で肝臓特異的

Cre 発現マウス (Alb-Cre) とコントロール flox マウスと交配して、肝臓特異的 PHGPx 欠損マウスの作成を行った。肝臓特異的 PHGPx 欠損マウスは出生直後に速やかに死亡することが明らかとなった。肝臓の形態、機能について観察したところ、17.5 日以降、肝臓の萎縮及び TUNEL 陽性細胞が出現し、肝細胞の脱落が観察された。18.5 日では PCOOH の蓄積及び血液中の GOT の著しい上昇が見られ、肝障害により致死となることが示された(図 4D)。

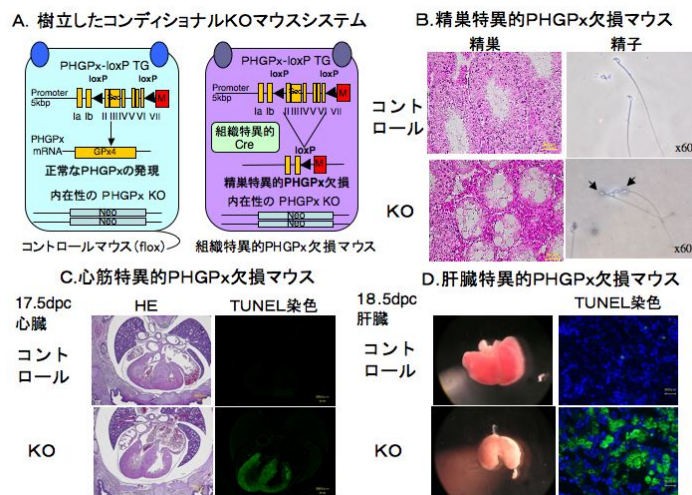


図4 組織特異的PHGPx欠損マウスのフェノタイプのまとめ

## 5. 今後の展開

本研究では、通常の細胞の生命の維持には、膜の酸化状態のホメオスタシスの維持が必須であること、ビタミンEとPHGPxがその必須因子であることを見だし、この膜酸化のホメオスタシスの破綻が新規プログラム細胞死を誘導することを明らかにした。しかし、その膜酸化システムの同定、新規プログラム細胞死の実行因子は全く明らかになっておらず、本さきがけ研究ではその一端をつかむことができたにすぎず、今後、この新しい細胞死のメカニズム、新規膜酸化機構について明らかにしていきたいと考えている。この膜酸化ホメオスタシスの破綻は心不全や、精子形成異常など、様々な疾患や老化現象と密接に関連していると考えられる。今後もさらに、酸化脂質メタボローム研究を進展させ、この膜脂質ヒドロペルオキシドの細胞機能制御因子としての重要性を明らかにしていきたいと考えている。

## 6. 研究成果リスト

### (1) 論文(原著論文)発表

1. Imai H., Saito M., Kirai N., Hasegawa J., Konishi K., Hattori H., Nishimura M., Naito S., Nakagawa Y., Identification of the positive regulatory and distinct core regions of promoters, and transcriptional regulation in three types of mouse phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase, *J. Biochem.*, vol. 140, 573-590 (2006)
2. Imai H., Saito M., Kirai N., Hasegawa J., Konishi K., Hattori H., Nishimura M., Naito S., Nakagawa Y., Enhancement of acetyl-CoA: 1-O-alkyl-2-lyso-sn-glycero-3-phosphocholine acetyltransferase activity by hydrogen peroxide, *Biol. Pharm. Bull.*, vol. 30, 272-278 (2007)
3. Hattori, H., Imai, H., Kirai, N., Furuhashi, K., Sato, O., Konishi, K. Nakagawa, Y., Identification of a responsible promoter region and a key transcription factor, CCAAT/enhancer-binding protein epsilon, for up-regulation of PHGPx in HL60 cells stimulated with TNF-alpha, *Biochem. J.*, vol. 408, 277-286 (2007)
4. Hirotaka Imai, Nao Hakkaku, Ryo Iwamoto, Jyunko Suzuki, Toshiyuki Suzuki, Yoko Tajima, Kumiko Konishi, Shintaro Minami, Shizuko Ichinose, Kazuhiro Ishizaka, Seiji Shioda, Satoru Arata, Masuhiro Nishimura, Shinsaku Naito, Yasuhito Nakagawa, Depletion of

selenoprotein GPx4 in spermatocytes causes male infertility in mice, J. Biol. Chem., vol. 284, 32522–32532 (2009)

(2)特許出願  
なし

(3)その他の成果

(A)学会発表

1. 今井浩孝、鈴木利幸、鈴木絢子、八角奈緒、中川靖一、PHGP<sub>x</sub>欠損受精卵は発生過程において ICM の形成ができない、日本過酸化脂質・フリーラジカル学会 第30回大会(東京)(2006年10月20日)
2. 今井浩孝、関根香苗、長谷川純矢、中川靖一、Ethane dimethane sulfonateによるマウス精巣障害における酸化ストレスの関与、フォーラム 2006 衛生薬学・環境トキシコロジー(東京)(2006年10月31日)
3. 小西久美子、今井浩孝、八角奈緒、鈴木絢子、中川靖一、PHGP<sub>x</sub> トランスジェニック KO レスキューマウスの性状解析、日本薬学会第 127 年会(富山)(2007年3月28日)
4. 今井浩孝、服部浩之、喜来望、小西久美子、中川靖一、C/EBP $\epsilon$  は TNF $\alpha$  による PHGP<sub>x</sub> の発現誘導における細胞特異性に関与する、日本薬学会第 127 年会(富山)(2007年3月30日)
5. 喜来望、今井浩孝、杉本道俊、中川靖一、核小体型 PHGP<sub>x</sub> の高発現株は、腫瘍形成を抑制する
6. 田島陽子、今井浩孝、鈴木利幸、中川靖一、ビタミン E は PHGP<sub>x</sub> 欠損胚の Inner cell mass の形成阻害をレスキューできる、日本薬学会第 127 年会(富山)(2007年3月30日)
7. 今井浩孝、喜来望、杉本道俊、高橋勝彦、板部洋之、中川靖一、核小体型 PHGP<sub>x</sub> は新規細胞増殖抑制因子である、第 49 回日本脂質生化学会(札幌)(2007年6月5日)
8. 今井浩孝、服部浩之、小西久美子、喜来望、中川靖一、TNF $\alpha$  による PHGP<sub>x</sub> 発現誘導には転写因子 C/EBP $\epsilon$  が必要である、第 29 回日本フリーラジカル学会、第 31 回日本過酸化脂質・フリーラジカル学会合同学会(名古屋)(2007年6月9日)
9. 今井浩孝、八角奈緒、田島陽子、南慎太郎、中川靖一、中西広樹、田口良、酸化リン脂質代謝異常と疾患解析のためのGPx4コンディショナル欠損マウスの樹立、第 2 回メタボロームシンポジウム(東京)(2007年11月6日)
10. 今井浩孝、中川靖一、PHGPx(GPx4)の初期発生、精子形成過程での機能解析、BMB2007(横浜)(2007年12月14日)
11. 田島陽子、今井浩孝、鈴木利幸、鈴木絢子、中川靖一、PHGPx の発生過程における機能解析、BMB2007(横浜)(2007年12月14日)
12. 南慎太郎、今井浩孝、八角奈緒、田島陽子、塩田清二、荒田悟、市ノ瀬志津子、石坂和博、中川靖一、精巣特異的 PHGPx 欠損マウスは不妊になる、BMB2007(横浜)(2007年12月14日)
13. 小西久美子、今井浩孝、八角奈緒、鈴木絢子、中川靖一、非ミトコンドリア型 PHGPx は MEF の細胞増殖に必須である、BMB2007(横浜)(2007年12月14日)
14. 喜来望、今井浩孝、杉本道俊、鈴木順子、中川靖一、核小体型 PHGPx の高発現は、がん細胞の増殖を抑制する、BMB2007(横浜)(2007年12月14日)
15. Hirota Imai, Nao Hakkaku, Youko Tajima, Shintaro Minami, Yasuhito Nakagawa, Depletion of GPx4 in testis and sperm caused male infertility in mice and human, BOSHD 2008 "Biomarkers of oxidative Stress in Health and Diseases", Osaka, Japan (2008/1/17)
16. 田島陽子、今井浩孝、鈴木利幸、中川靖一、ICM 形成における3つのタイプの PHGPx の機能解析、日本薬学会第 128 年会(横浜)(2007年3月28日)

17. 今井浩孝、小西久美子、八角奈緒、中川靖一、MEF 細胞における PHGP<sub>x</sub> 欠損は致死となる、日本薬学会第 128 年会(横浜)(2007 年 3 月 28 日)
18. 南慎太郎、今井浩孝、八角奈緒、田島陽子、塩田清二、荒田悟、市ノ瀬志津子、石坂和博、中川靖一、精巢特異的 PHGP<sub>x</sub> 欠損マウスは不妊になる、日本薬学会第 128 年会(横浜)(2007 年 3 月 28 日)
19. 喜来望、今井浩孝、杉本道俊、鈴木順子、高橋勝彦、板部洋之、中川靖一、核小体型 PHGP<sub>x</sub> の高発現による細胞増殖抑制機構の解析、日本薬学会第 128 年会(横浜)(2007 年 3 月 28 日)
20. 今井浩孝、八角奈緒、田島陽子、南慎太郎、中川靖一、PHGP<sub>x</sub> 欠損と男性不妊症との関連の解析、第 50 回日本脂質生化学会(徳島)(2008 年 6 月 5 日)
21. 今井浩孝、抗酸化酵素 PHGP<sub>x</sub> と男性不妊症との関連、第 8 回日本抗加齢医学会総会シンポジウム 6 フリーラジカルの医学・生物学(東京)(2008 年 6 月 6 日)
22. 今井浩孝、八角奈緒、南慎太郎、中川靖一、抗酸化酵素 PHGP<sub>x</sub> と男性不妊症との関連、第 61 回日本酸化ストレス学会 シンポジウム 5 遺伝子改変マウスが解き明かす抗酸化遺伝子の真の役割(京都)(2008 年 6 月 20 日)
23. 今井浩孝、セレン酵素 PHGP<sub>x</sub> と男性不妊症との関連、第 19 回日本微量元素学会 シンポジウム 3 セレン研究の最前線(東京)(2008 年 7 月 4 日)
24. Hiroataka Imai, Nao Hakkaku, Youko Tajima, Shintaro Minami, Yasuhito Nakagawa, Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase is essential for spermatogenesis and development of functional spermatozoa, Lipid Peroxidation 2008 Session 6 Antioxidant enzymes, Karuizawa, Japan (2008/10/17)
25. 岩本涼、今井浩孝、八角奈緒、田島陽子、南慎太郎、中川靖一、精巢特異的 PHGP<sub>x</sub> 欠損マウスにおける精子形成異常の解析、BMB2008(神戸)(2008 年 12 月 9 日)
26. 大川信子、今井浩孝、小西久美子、八角奈緒、鈴木絢子、中川靖一、非ミトコンドリア型 PHGP<sub>x</sub> による PHGP<sub>x</sub> 欠損 MEF の致死抑制機構の解析、BMB2008(神戸)(2008 年 12 月 12 日)
27. 南慎太郎、今井浩孝、田島陽子、鈴木利幸、鈴木絢子、中川靖一、3 つのタイプの PHGP<sub>x</sub> の ICM 形成における機能、BMB2008(神戸)(2008 年 12 月 12 日)
28. 小川文博、今井浩孝、南慎太郎、中川靖一、胚発生過程における PHGP<sub>x</sub> プロモーター活性の変動の解析、BMB2008(神戸)(2008 年 12 月 12 日)
29. 鈴木里枝子、今井浩孝、大川信子、杉本道俊、喜来望、鈴木順子、高橋勝彦、中川靖一、核小体型 PHGP<sub>x</sub> の細胞増殖抑制機構の解析、BMB2008(神戸)(2008 年 12 月 12 日)
30. 今井浩孝、南慎太郎、田島陽子、中川靖一、PHGP<sub>x</sub> プロモーター制御 Cre マウスによる PHGP<sub>x</sub> の胚発生過程の機能解析、日本薬学会第 129 年会(京都)(2009 年 3 月 27 日)
31. 大川信子、今井浩孝、小西久美子、中川靖一、PHGP<sub>x</sub> 欠損による細胞死は非アポトーシス経路である、日本薬学会第 129 年会(京都)(2009 年 3 月 27 日)
32. 岩本涼、今井浩孝、鈴木里枝子、南慎太郎、中川靖一、ミトコンドリア型 PHGP<sub>x</sub> 欠損マウスの精子異常の解析、日本薬学会第 129 年会(京都)(2009 年 3 月 27 日)
33. 鈴木里枝子、今井浩孝、岩本涼、南慎太郎、中川靖一、トランスジェニックレスキュー法を用いた胚発生過程で必至な PHGP<sub>x</sub> サブタイプの同定、日本薬学会第 129 年会(京都)(2009 年 3 月 27 日)
34. 小川文博、今井浩孝、南慎太郎、清水孝彦、白澤卓二、中川靖一、脳高選択的 PHGP<sub>x</sub> 欠損マウスのフェノタイプの解析、日本薬学会第 129 年会(京都)(2009 年 3 月 27 日)
35. Hiroataka Imai, The physiological role of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase during murine embryogenesis and spermatogenesis, 4th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators, Tokyo, Japan (2009/5/28)
36. 今井浩孝、3つのタイプのリン脂質ヒドロペルオキシドグルタチオンペルオキシダーゼ (PHGP<sub>x</sub>) の個体レベルでの機能解析(日本酸化ストレス学会学術賞受賞講演)、第 62

- 回日本酸化ストレス学会(福岡)(2009年6月11日)
37. 松岡正城、田島陽子、鈴木利幸、中川靖一、今井浩孝、ICM形成には非ミトコンドリア型PHGPx活性が必要である、第62回日本酸化ストレス学会(福岡)(2009年6月11日)
  38. 原田晋作、大川信子、小西久美子、中川靖一、今井浩孝、PHGPx欠損MEF細胞における細胞死の解析、第62回日本酸化ストレス学会(福岡)(2009年6月11日)
  39. 岩本涼、鈴木里枝子、中川靖一、今井浩孝、ミトコンドリア型PHGPx欠損マウスのフェノタイプの解析、第62回日本酸化ストレス学会(福岡)(2009年6月11日)
  40. 今井浩孝、鈴木里枝子、岩本涼、原田晋作、藤原竜樹、中川靖一、トランスジェニックレスキュー法を用いた個体レベルでの3つのタイプのPHGPxの機能解析、第51回日本脂質生化学研究会(名古屋)(2009年7月31日)
  41. 今井浩孝、リン脂質ヒドロペルオキシドグルタチオンペルオキシダーゼのノックアウトマウスの受精卵のICM形成にビタミンEが顕著な保護作用を示す、第12回 Vitamin E Update Forum(東京)(2009年8月31日)
  42. 今井浩孝、オルガネラ選択的、臓器特異的PHGPx欠損マウスを用いた個体レベルでのPHGPxの機能解析、第82回日本生化学会(神戸)(2009年10月22日)
  43. 岩本涼、鈴木里枝子、中川靖一、今井浩孝、ミトコンドリア型PHGPx欠損マウスは精子障害をおこし不妊となる、第82回日本生化学会(神戸)(2009年10月23日)
  44. 原田晋作、南慎太郎、小川文博、服部光治、清水孝彦、白澤卓二、中川靖一、今井浩孝、脳高選択的PHGPx欠損マウスのフェノタイプの解析、第82回日本生化学会(神戸)(2009年10月23日)
  45. 小川文博、清水孝彦、白澤卓二、佐野元昭、中川靖一、今井浩孝、心筋・骨格筋特異的PHGPx欠損マウスのフェノタイプの解析、第82回日本生化学会(神戸)(2009年10月23日)
  46. 松岡正城、南慎太郎、清水孝彦、白澤卓二、中川靖一、今井浩孝、肝臓特異的PHGPx欠損マウスのフェノタイプの解析、第82回日本生化学会(神戸)(2009年10月23日)
  47. 鈴木里枝子、岩本涼、南慎太郎、中川靖一、今井浩孝、トランスジェニックレスキュー法を用いた胚発生過程でのPHGPxの必須サブタイプの同定、第82回日本生化学会(神戸)(2009年10月23日)
  48. 大川信子、小西久美子、原田晋作、中川靖一、今井浩孝、タモキシフェン誘導型PHGPx欠損MEF細胞における細胞死誘導機構の解析、第82回日本生化学会(神戸)(2009年10月23日)
  49. Imai Hirotaka, Phenotype analysis of tissue specific phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase knockout mice, 1st International Conference of Lipid Hydroperoxide Biology and Medicine, Sendai, Japan (2009/11/5)
  50. 今井浩孝、新規膜酸化ストレス細胞死におけるリポドミクス解析、第4回メタボロームシンポジウム(横浜)(2009年11月19日)
  51. 今井浩孝、鈴木利幸、田島陽子、小西久美子、大川信子、原田晋作、中川靖一、ビタミンEはPHGPx欠損受精卵、繊維芽細胞の増殖阻害を抑制する、第21回ビタミンE研究会(東京)(2010年1月22日)
- (B)受賞
1. 日本酸化ストレス学会学術賞(2008年6月19日)
- (C)著作物
1. 今井浩孝、中川靖一、リン脂質ヒドロペルオキシドグルタチオンペルオキシダーゼの生体内機能—新たな細胞機能制御因子としての脂質ヒドロペルオキシド、細胞工学, vol. 26, 1269-1275 (2007)
  2. 今井浩孝、セレン酵素PHGPx欠損と男性不妊症との関連, Biomed. Res. Trace Elements, vol. 20, 232-239 (2009)
  3. 今井浩孝、グルタチオンペルオキシダーゼ4(GPx4, PHGPx)による胚発生・精子形



成の制御機構、実験医学増刊, vol. 27, 112-117 (2009)

4. Hirotaka Imai, New Strategy of Functional Analysis of PHGPx Knockout Mice Model Using Transgenic Rescue Method and Cre-LoxP System, Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, vol. 46, 1-12 (2010)