

# 高島 茂雄

Shigeo TAKASHIMA

## 所属 Affiliation

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科・准教授

(医療情報学専攻・生体制御研究領域)

岐阜大学高等研究院・准教授 (科学研究基盤センター・ゲノム研究分野)

岐阜大学糖鎖生命コア研究所・准教授 (糖鎖分子科学研究センター)

岐阜大学高等研究院 One Medicine トランスショナルリサーチセンター (COMIT)・准教授 (革新的モダリティ創出部門)

United Graduate School of Drug Discovery and Medical Information Sciences, Gifu University (Field of Biofunctional Control, Medical Information Sciences Division)

Division of Genomics Research, Life Science Research Center, Gifu University

Integrated Glyco-Molecular Science Center (iGMol), Institute for Glyco-core Research (iGCORE), Gifu University

Center for One Medicine Innovative Translational Research (COMIT); Associate Professor (Division of Innovative Modality Development)

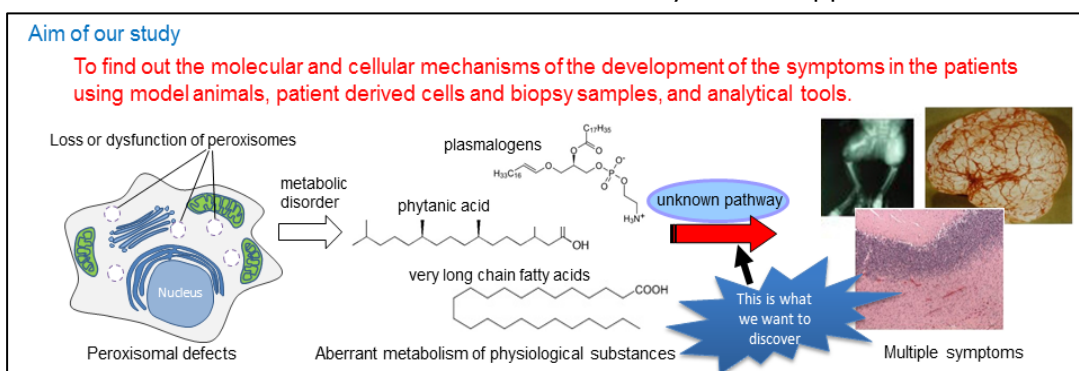
<p>専門 Research Area</p>	<p>発生遺伝学 Developmental Genetics</p>
<p>研究課題 代表的な研究</p>	<p>① <b>脂肪酸代謝と生物の発生・疾患とのかかわりについて</b> 脂肪酸は重要な生体成分の 1 つであり、生体膜の構成因子となるだけでなくシグナル物質として細胞機能の調節を行ったり、細胞のエネルギー源として使われたりするなど、生理的に重要な役割を果たしています。私達の研究室では個体の発生や疾患における脂肪酸の機能的役割について、脂肪酸代謝が損なわれるヒトの遺伝病を手掛かりに研究しています。 ペルオキシソーム形成異常症は、細胞内小器官であるペルオキシソームの機能異常に起因する先天性の代謝異常疾患です。患者では、ペルオキシソームで行われる脂質関連物質の代謝が損なわれます。極長鎖脂肪酸と呼ばれる非常に長い脂肪酸や、フィタン酸、プリスタン酸などの分枝脂肪酸などが過剰に蓄積し、一方でプラズマローゲンなどのエーテル型リン脂質や胆汁酸が欠乏します。それらの代謝産物の変動により、神経変性や肝障害、骨形成異常などの多様な病態が引き起こされると考えられていますが、その実態はよくわかっていません。 本疾患の原因となる遺伝子を人為的に破壊したゼブラフィッシュを作成し、その影響を調べたところ、ヒト患者と同様の病態が引き起こされることが分かりました。さらに、代謝産物の変動を質量分析装置により解析したところ、組織ごとに特定の脂肪酸種が蓄積していることも判明しました。また、患者さんから提供された細胞や、人為的に原因遺伝子を破壊した培養細胞なども用いて、脂肪酸の変動と細胞機能のかかわりを明らかにする研究も行っています。それらの知見をもとに、ヒト患者における病態発症機構と原因物質を明らかにしたいと考えています。</p> <p>② <b>生体内における脂肪酸種の網羅的同定法の開発</b> 脂肪酸は、炭化水素が鎖状に繰り返し連結した単純な構造の物質ですが、炭素鎖長や炭素間の二重結合の数、二重結合の位置が異なる様々な分子種が存在します。さらに、脂肪酸代謝に異常を生じる疾患では、通常では見られない脂肪酸種も現れます。しかしながら、生体サンプルにおける脂肪酸種を網羅的に簡便に同定する方法はありません。私たちは、生体内の脂肪酸の全貌を明らかにすることを目的に、脂肪酸の網羅的同定法について液体クロマトグラフィー質量分析装置を用いて研究しています。これまでに炭素鎖長 14 程度の中鎖脂肪酸から、炭素鎖長 44 もある超極長鎖脂肪酸までの幅広い長さの脂肪酸を一度に測定できる方法を報告してきました。また、簡便に二重結合位置を同定する方法も開発しました。本方法を使うことで、いろいろな病気や生理条件における脂肪酸代謝変動の全体像を明らかにでき、そこからさらに疾患マーカーなどの役に立つ情報を見出したいと考えています。</p>
<p>Main Research Projects</p>	<p>① Fatty acid metabolism and animal development and diseases Fatty acid is an important constituent of living organisms. Fatty acids form a lipid bilayer, serve as signal molecules, and become energy sources of the cells. We aim to study the function of fatty acids in animal development and health by studying human diseases with defective fatty acid metabolism. Peroxisome biogenesis disorder (PBD) is a congenital human disease with defective peroxisomal function. In patients with PBD, malfunctioned peroxisomes lead to accumulation of very-long chain fatty acids and branched fatty acid, such as phytanic acid and pristanic acid, as well as depletion of ether phospholipid including plasmalogens, and bile acids. Such metabolic fluctuations are thought to be the direct cause of the symptoms including neuronal dystrophy, liver</p>

dysfunction, and bone defects. However, the pathological detail and responsible metabolic substances are still unknown.

We established a disease model fish by experimentally mutating one of the disease-causing genes, and found that the disease model fish recapitulate important human symptoms. By using liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS), we also revealed tissue-specific accumulation of distinct fatty acid species. We also study patient-derived cell resources as well as gene-modified cell lines. From these studies we aim to understand the pathological mechanisms of PBD and discover the responsible metabolic substances that lead to the development of the symptoms.

② Establishment of a conventional analytical method for a range of fatty acid species

Fatty acids are simple molecules composed of a chain of hydrocarbons. They, however, differ with the chain lengths, the number of double bonds and the position of the double bonds, consisting a wide variety of molecular species. Because there is no conventional way to analyze the entire fatty acid species in biological samples, we are establishing an analytical method using LC-MS. Our current method can detect a wide range of fatty acid species from hydrocarbon chain length of 14 (long-chain fatty acid) to of 44 (ultra-very-long-chain fatty acid) in a single assay. We also established a method to determine the double bond positions of unsaturated fatty acids. By using these analytical techniques, we aim to discover the disease markers for many clinical applications.



研究業績

(過去 5 年)

原著論文

1. Kawai H, Takashima S, Ohba A, Toyoshi K, Kubota K, Ohnishi H, Shimozawa N. Development of a system adapted for the diagnosis and evaluation of peroxisomal disorders by measuring bile acid intermediates. *Brain & development* 45(1) 58-69 2023. (IF: 1.7, CS: 3.8) 査読あり
2. Kakino Y, Doi T, Okada H, Suzuki K, Takada C, Tomita H, Asano H, Kano S, Wakayama Y, Okuda T, Fukuda H, Nishio A, Kawasaki Y, Kuroda A, Shimada T, Takashima S, Suzuki K, Yoshimura G, Kamidani R, Yasuda R, Fukuta T, Kitagawa Y, Okamoto H, Miyake T, Suzuki A, Yoshida T, Tetsuka N, Yoshida S, Ogura S. Recombinant thrombomodulin may protect cardiac capillary endothelial glycocalyx through promoting Glypican-1 expression under experimental endotoxemia. *Heliyon* 8(11) e11262 2022. (IF: 4.0, CS: 5.6) 査読あり
3. Tsukada F, Takashima S, Wakihara Y, O Kamatari Y, Shimizu K, Okada A, Inoshima Y. Characterization of miRNAs in Milk Small Extracellular Vesicles from Enzootic Bovine Leukosis Cattle. *International journal of molecular sciences* 23(18) 2022. (IF: 5.6, CS: 7.8) 査読あり
4. Takashima S, Fujita H, Toyoshi K, Ohba A, Hirata Y, Shimozawa N, Oh-Hashi K. Hypomorphic mutation of PEX3 with peroxisomal mosaicism reveals the oscillating nature of peroxisome biogenesis coupled with differential metabolic activities. *Molecular genetics and metabolism* 137(1-2) 68-80 2022. (IF: 3.8, CS: 6.5) 査読あり
5. Nakanishi R, Takashima S, Wakihara Y, O Kamatari Y, Kitamura Y, Shimizu K, Okada A, Inoshima Y. Comparing microRNA in milk small extracellular vesicles among healthy cattle and cattle at high risk for bovine leukemia virus transmission. *Journal of dairy science* 105(6) 5370-5380 2022. (IF: 3.5, CS: 7.4) 査読あり
6. Hiraoka M, Takashima S, Wakihara Y, O Kamatari Y, Shimizu K, Okada A, Inoshima Y. Identification of Potential mRNA Biomarkers in Milk Small Extracellular Vesicles of Enzootic Bovine Leukosis Cattle. *Viruses* 14(5) 2022. (IF: 4.7, CS: 7.1) 査読あり

7. Rahman MM, Takashima S, Kamatari YO, Badr Y, Shimizu K, Okada A, Inoshima Y. Putative Internal Control Genes in Bovine Milk Small Extracellular Vesicles Suitable for Normalization in Quantitative Real Time-Polymerase Chain Reaction. *Membranes* 11(12) Nov 26, 2021. (IF: 4.106, CS: 3.7) 査読あり
8. Yamamoto A, Fukumura S, Habata Y, Miyamoto S, Nakashima M, Takashima S, Kawasaki Y, Shimozawa N, Saitsu H. Novel HSD17B4 Variants Cause Progressive Leukodystrophy in Childhood: Case Report and Literature Review. *Child Neurology Open* 8 Oct, 2021 査読あり
9. Rahman MM, Takashima S, Kamatari YO, Shimizu K, Okada A, Inoshima Y. Comprehensive Proteomic Analysis Revealed a Large Number of Newly Identified Proteins in the Small Extracellular Vesicles of Milk from Late-Stage Lactating Cows. *Animals : an open access journal from MDPI* 11(9) Aug 26, 2021. (IF: 2.752, CS: 2.7) 査読あり
10. Shimozawa N, Takashima S, Kawai H, Kubota K, Sasai H, Orii K, Ogawa M, Ohnishi H. Advanced Diagnostic System and Introduction of Newborn Screening of Adrenoleukodystrophy and Peroxisomal Disorders in Japan. *International journal of neonatal screening* 7(3) Aug 25, 2021. (CS: 3.2) 査読あり
11. Maeda M, Suzuki M, Takashima S, Sasaki T, Oh-Hashi K, Takemori H. The new live imagers MitoMM1/2 for mitochondrial visualization. *Biochemical and biophysical research communications* 562 50 - 54 2021. (CS:5.5) 査読あり
12. Okamoto H, Muraki I, Okada H, Tomita H, Suzuki K, Takada C, Wakayama Y, Kuroda A, Fukuda H, Kawasaki Y, Nishio A, Matsuo M, Tamaoki Y, Inagawa R, Takashima S, Taniguchi T, Suzuki A, Suzuki K, Miyazaki N, Kakino Y, Yasuda R, Fukuta T, Kitagawa Y, Miyake T, Doi T, Yoshida T, Yoshida S, Ogura S. Recombinant antithrombin attenuates acute respiratory distress syndrome in experimental endotoxemia. *The American journal of pathology* 2021. (IF: 3.491 CS: 6.9) 査読あり
13. Ma P, Takashima S, Fujita C, Yamada S, Oshima Y, Cai H, Yurimoto H, Sakai Y, Hayakawa T, Shimada M, Ning X, Wei B, Nakagawa T. Fatty acid composition of the methylotrophic yeast *Komagataella phaffii* grown under low- and high-methanol conditions. *Yeast (Chichester, England)* 2021. (IF: 3.143) 査読あり
14. Takashima S, Takemoto S, Toyoshi K, Ohba A, Shimozawa N. Zebrafish model of human Zellweger syndrome reveals organ-specific accumulation of distinct fatty acid species and widespread gene expression changes. *Molecular genetics and metabolism* 2021. (IF: 4.170 CS: 7.0) 査読あり
15. Kazuo Kubota S, Kawai H, Takashima S, Shimohata T, Otsuki M, Ohnishi H, Shimozawa N. Clinical evaluation of childhood cerebral adrenoleukodystrophy with balint's symptoms. *Brain & development* 43(3) 396 - 401 2021. (IF: 1.504 CS 3.1) 査読あり
16. Rahman MM, Takashima S, Kamatari Y, Badr Y, Kitamura Y, Shimizu K, Okada A, Inoshima Y. Proteomic profiling of milk small extracellular vesicles from bovine leukemia virus-infected cattle. *Scientific reports* 11(1) 2951 - 2951 2021. (CS: 7.1) 査読あり
17. Tanabe K, Takashima S, Iida S. Changes in the gene expression in mouse astrocytes induced by pulsed radiofrequency: A preliminary study. *Neuroscience letters* 135536 - 135536 2020. (CS 4.6) 査読あり
18. Atsushi Morita S, Enokizono T, Ohto T, Tanaka M, Watanabe S, Takada Y, Iwama K, Mizuguchi T, Matsumoto N, Morita M, Takashima S, Shimozawa N, Takada H. Novel ACOX1 mutations in two siblings with peroxisomal acyl-CoA oxidase deficiency. *Brain & development* 2020. (IF: 1.504 CS 3.1) 査読あり
19. Takashima S, Toyoshi K, Yamamoto T, Shimozawa N. Positional determination of the carbon-carbon double bonds in unsaturated fatty acids mediated by solvent plasmation using LC-MS. *Scientific reports* 10(1) 12988 - 12988 2020. (CS: 7.1) 査読あり
20. Ishikawa H, Rahman MM, Yamauchi M, Takashima S, Wakihara Y, Kamatari Y, Shimizu K, Okada A, Inoshima Y. mRNA Profile in Milk Extracellular Vesicles from Bovine Leukemia Virus-Infected Cattle. *Viruses* 12(6) 2020. (CS: 5.7) 査読あり
21. Suzuki K, Okada H, Takemura G, Takada C, Tomita H, Yano H, Muraki I, Zaikokuji R, Kuroda A, Fukuda H, Nishio A, Takashima S, Suzuki A, Miyazaki N, Fukuta T, Yamada N, Watanabe T, Doi T, Yoshida T, Kumada K, Ushikoshi H, Yoshida S, Ogura S. Recombinant thrombomodulin protects against LPS-induced acute respiratory distress syndrome via preservation of pulmonary endothelial glycocalyx. *British journal of pharmacology* 2020. (IF: 7.730) 査読あり
22. Hama K, Fujiwara Y, Takashima S, Hayashi Y, Yamashita A, Shimozawa N, Yokoyama K. Hexacosenoyl-CoA is the most abundant very long-chain acyl-CoA in ATP binding cassette transporter D1-deficient cells. *Journal of lipid*

research. 61(4), 523-536 2020. (CS: 8.2) 査読あり

23. Hamamoto A, Isogai R, Maeda M, Hayazaki M, Horiyama E, Takashima S, Koketsu M, Takemori H. The High Content of Ent-11 $\alpha$ -hydroxy-15-oxo-kaur-16-en-19-oic Acid in *Adenostemma lavenia* (L.) O. Kuntze Leaf Extract: With Preliminary in Vivo Assays. *Foods* (Basel, Switzerland) 9(1), 2020. (CS: 1.3) 査読あり

24. Almunia J, Nakamura K, Murakami M, Takashima S, Mori T, Takasu M. Sexual precocity in male microminipigs evaluated immunohistologically using spermatogonial stem cell markers. *Theriogenology* 130 120 - 124. 2019. (CS:4.2) 査読あり

25. Shimada M, Ichigo Y, Shirouchi B, Takashima S, Inagaki M, Nakagawa T, Hayakawa T. Treatment with myo-inositol attenuates binding of the carbohydrate-responsive element-binding protein to the ChREBP- $\beta$  and FASN genes in rat nonalcoholic fatty liver induced by high-fructose diet. *Nutrition research* (New York, N.Y.) 64 49 - 55, Jan 2019. (IF:2.627, CS:2.82) 査読あり

26. Zaabi NA, Kendi A, Al-Jasmi F, Takashima S, Shimozawa N, Al-Dirbashi OY. Atypical PEX16 peroxisome biogenesis disorder with mild biochemical disruptions and long survival. *Brain & development*. Aug 2018. (IF:1.756, CS:1.68) 査読あり

27. Deng H\*, Takashima S\*, Paul M, Guo M, Hartenstein V. Mitochondrial dynamics regulates *Drosophila* intestinal stem cell differentiation. *Cell death discovery* 5 17 Jul 2018. \*co-first authors. (CS:5.5) 査読あり

28. Takashima S, Toyoshi K, Shimozawa N. Analyses of the fatty acid separation principle using liquid chromatography-mass spectrometry. *Medical Mass Spectrometry* 2(1) Jun 2018. 査読あり

29. Hama K, Fujiwara Y, Morita M, Yamazaki F, Nakashima Y, Takei S, Takashima S, Setou M, Shimozawa N, Imanaka T, Yokoyama K. Profiling and Imaging of Phospholipids in Brains of *Abcd1*-Deficient Mice. *Lipids* 53(1) 85 - 102 Jan 2018. (IF:1.936, CS:1.99) 査読あり

**著書**

1. 高島 茂雄, 下澤 伸行. 「ペルオキシソーム病」. 生体の科学 難病研究の進歩 71(5) 2020.

2. Takashima, S., Shimozawa, N. Model organisms for understanding peroxisomal disorders. *Peroxisomes: Biogenesis, function, and role in human disease* (pp. 137-157) doi:10.1007/978-981-15-1169-1\_6.

**総説**

1. Takashima S, Saitsu H, Shimozawa N. Expanding the concept of peroxisomal diseases and efficient diagnostic system in Japan. *Journal of human genetics*, Sep 2018. (IF:2.942, CS:2.98) 査読あり

<p><b>外部資金</b> (過去5年)</p>	<p>1. 令和元年-3年度 科学研究費補助金基盤研究 (C) (研究代表者)「疾患モデルを用いたペルオキシソーム形成異常症発症因子の特定」</p> <p>2. 平成 30-令和元年度 AMED 難治性疾患実用化研究事業 (分担)「モデル動物等研究コーディネーティングネットワークによる希少・未診断疾患の病因遺伝子変異候補の機能解析研究」</p> <p>3. 平成 28-30 年度 科学研究費補助金基盤研究 (C) (研究代表者)「疾患モデルフィッシュを用いたペルオキシソーム病発症因子の特定と治療法の開発」</p>
<p><b>略歴</b></p>	<p>平成 13 年 3 月 山口大学大学院理工学研究科 修了</p> <p>平成 13 年 4 月 国立遺伝学研究所 初期発生研究部門 博士研究員</p> <p>平成 14 年 4 月 東京大学大学院 理学系研究科 動物発生学研究室 博士研究員</p> <p>平成 17 年 8 月 University of California, Los Angeles (UCLA) Department of Molecular, Cell, and Developmental Biology Post-Doctoral Research fellow</p> <p>平成 24 年 5 月 岐阜大学 生命科学総合研究支援センター ゲノム研究分野 助教</p> <p>平成 30 年 4 月 岐阜大学 研究推進・社会連携機構 科学研究基盤センター ゲノム研究分野 助教</p> <p>平成 30 年 11 月 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科・助教 (併任)</p> <p>令和 2 年 4 月 組織改編により岐阜大学高等研究院 科学研究基盤センター ゲノム研究分野・助教</p> <p>令和 4 年 4 月 岐阜大学高等研究院 科学研究基盤センター ゲノム研究分野 准教授 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科・准教授 (併任)</p> <p>令和 5 年 1 月 岐阜大学高等研究院 One Medicine トランスレーショナルリサーチセンター (COMIT)・ 准教授 (併任)</p>