

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

## 研究進捗状況報告書の概要

### 1 研究プロジェクト

学校法人名	学校法人 東京薬科大学	大学名	東京薬科大学
研究プロジェクト名	オルガネラ接触場の形成機構と破綻による疾患		
研究観点	研究拠点を形成する研究		

### 2 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

近代生物学は「遺伝子単位」「細胞単位」での研究が中心であり、疾患の発症も「遺伝子の異常」「細胞の異常」として捉えられてきた。しかし細胞には様々な細胞小器官（オルガネラ）が存在し、近年の細胞生物学の発展により、異なるオルガネラが直接接触する領域（オルガネラ接触場）を介して行われるコミュニケーションの重要性が明らかになりつつある。このようなオルガネラ接触場の中で、特に注目を浴びている「ミトコンドリアと小胞体が接する領域（MAM）」は細胞増殖などの多彩な現象に関与し、その機能異常が様々な疾患の原因となる可能性が指摘されている。本研究では、申請者らが発見した MAM 機能を司る因子を足がかりに、MAM の構築と機能を分子レベルで解明し、MAM 機能の破綻による疾患を検証する。その成果として、オルガネラ接触場の研究を世界的にリードする組織作りを進め、将来的にオルガネラ接触場を標的にした治療法開発を推進できる組織を構築する。

### 3 研究プロジェクトの進捗及び成果の概要

基盤解明グループと疾患解明グループが有機的に連携しながら MAM の形成とその破綻による疾患解明を目指して研究をすすめた。基盤解明グループが作製・開発した MAM 形成異常を示す遺伝子改変マウスやこれらのマウスから調製した各種 MAM 異常細胞、および MAM 形成を制御する化合物等の研究資源ならびに、これまで基盤解明グループが培ってきた MAM 形成を細胞レベルで解析する技術を共有し、各疾患の病態解析に応用することで、細胞レベルから個体レベルまでの MAM 機能の包括的理解を目指した。これまでに、MAM 構築機構の解明と関連因子の探索を行った。MAM 構築因子の発現を変化させ、MAM 機能の変化を調べつつ、MAM 構築因子の結合タンパク質を探索し、得られた候補の中から MAM 制御に関連する分子の同定を試みた。また、MAM 構造の試験管内再構成系を、アフリカツメガエル未受精卵を用いて構築する。解析ツールの作製については MITOL 条件付き遺伝子欠損マウスを作製した。

MAM 関連疾患モデルの樹立：MITOL コンディショナル遺伝子欠損マウスを用いて、神経、心筋、マクロファージなどにおいて特異的に MITOL を欠損するマウスの作製を開始した。また、神経変性疾患モデルマウスさらに心不全モデルマウスなどにおける MAM 機能の変化について解析を開始した。また、様々ながん細胞等における MAM タンパク質の発現を調べ、また MAM 構築因子の発現を抑制し、増殖に対する影響について検討を行った。さらにレジオネラ変異株を利用して Syn17 の分解に関与する遺伝子の同定を試みた。

これまでに各年度の成果報告会に加えて、国際的な次世代研究者の育成に力を入れ、海外から講演者を招聘した国際シンポジウムを2回、セミナーを1回開催し、若手研究者企画のミニシンポジウムも開催した。成果報告会では若手にも積極的に発表をさせている。平成28年4月には若手研究者2名を米国 UC Urvine へ派遣し、また先方から研究者を招聘し相互交流を深めた。

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

**平成 26 年度選定「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」  
研究進捗状況報告書**

- 1 学校法人名 学校法人 東京薬科大学      2 大学名 東京薬科大学
- 3 研究組織名 オルガネラ接触場研究グループ
- 4 プロジェクト所在地 東京都八王子市堀之内 1432-1
- 5 研究プロジェクト名 オルガネラ接触場の形成機構と破綻による疾患
- 6 研究観点 研究拠点を形成する研究

## 7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
柳 茂	生命科学研究科	教授

- 8 プロジェクト参加研究者数 11 名
- 9 該当審査区分 理工・情報      生物・医歯      人文・社会

## 10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
柳 茂	生命科学研究科・教授	MITOL による MAM 制御機構と関連疾患の解明	本申請の代表者であり、MAM 形成機構と生理機能を総括する
長島 駿	生命科学研究科・助教	MITOL 欠損マウスの解析	MITOL 欠損マウスの解析を通して関連疾患を解明する
多賀谷 光男	生命科学研究科・教授	MAM に存在する syntaxin17 の機能と関連疾患の解明	本申請のコアメンバーであり、MAM の関連する細胞機能を解明する。
新崎 恒平	生命科学研究科・講師	レジオネラ感染における Syntaxin17 を介した MAM の構築機構の解析	感染における Syn17 を介した MAM の機能を解明する
前本 佑樹	生命科学研究科・助教	MAM 形成における Sec16B タンパク質の役割の解析	MAM 構築因子の小胞体内輸送制御機構の解析
深見 希代子	生命科学研究科・教授	MAM におけるリン脂質代謝異常がもたらす疾患機構の解明	MAM における脂質解析とカルシウム動態の解析
田中 正人	生命科学研究科・教授	腸管マクロファージ活性化における MAM の役割と病理学的意義の解明	免疫応答における MAM の機能を解明する
橋本 吉民	生命科学研究科・助教	アフリカツメガエル卵無細胞再構成系を用いた MAM の解析	MAM 形成と細胞周期における動態、がん化との関連を明らかにする

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

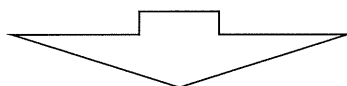
(共同研究機関等) 藤本 豊士	名古屋大学医学研究科・教授	MAM における脂質超分子構造の解析 索硬化症における MAM 機能と破綻	脂肪滴や膜脂質ドメイン解析を進め生理的意義および病態を検討する
松岡 正明	東京医科大学医学研究科・教授	筋萎縮性側索硬化症における MAM 機能と破綻	神経変性疾患の病態における MAM 機能の解析
渡部 徹郎	東京医科歯科大学医歯薬総合研究科・教授	筋萎縮性側索硬化症における MAM 機能と破綻	がん悪性化における MAM の役割と新規がん治療法の開発

<研究者の変更状況（研究代表者を含む）>

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
腫瘍微小環境におけるオルガネラ接触場の役割	生命科学研究科・教授	渡部 徹郎	がん悪性化における MAM の役割と新規がん治療法の開発

(変更の時期：平成 27 年 7 月 1 日)



新

変更前の所属・職名	変更（就任）後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
東京薬科大学生命科学研究科・教授	東京医科歯科大学医歯薬総合研究科・教授	渡部 徹郎	がん悪性化における MAM の役割と新規がん治療法の開発

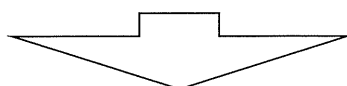
新

変更前の所属・職名	変更（就任）後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
東京薬科大学生命科学研究科・助教	東京薬科大学生命科学研究科助教	福原 武志	がん悪性化における MAM の役割と新規がん治療法の開発

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
腫瘍微小環境におけるオルガネラ接触場の役割	生命科学研究科・助教	福原 武志	がん悪性化における MAM の役割と新規がん治療法の開発
腫瘍微小環境におけるオルガネラ接触場の役割	東京医科歯科大学医歯薬総合研究科・教授	渡部 徹郎	がん悪性化における MAM の役割と新規がん治療法の開発

(変更の時期：平成 28 年 1 月 1 日)



新

変更前の所属・職名	変更（就任）後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
腫瘍微小環境におけるオルガネラ接触場の役割	東京医科歯科大学医歯薬総合研究科・教授	渡部 徹郎	がん悪性化における MAM の役割と新規がん治療法の開発

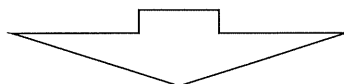
法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
腫瘍微小環境におけるオルガネラ接触場の役割	生命科学研究科 助教	馬場 崇	Sec16B を介したペルオキシソームと脂肪滴の関連解析

(変更の時期：平成 28 年 3 月 1 日)

(変更の時期：平成 28 年 5 月 1 日)



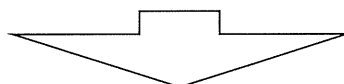
新

変更前の所属・職名	変更（就任）後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
退職した前任者に代わり平成 28 年 4 月 1 日付けで採用の前本助教を平成 28 年 5 月 1 日付けで追加	生命科学研究科 助教	前本 佑樹	Sec16B を介したペルオキシソームと脂肪滴の関連解析

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
腫瘍微小環境におけるオルガネラ接触場の役割	生命科学研究科・ 教授	谷 佳津子	MAM 構築因子の小胞体内輸送制御機構の解析

(変更の時期：平成 28 年 3 月 27 日)



新

変更前の所属・職名	変更（就任）後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
当該研究室に平成 28 年 4 月 1 日付けで採用の前本助教を平成 28 年 5 月 1 日付けで追加しており、研究遂行には問題は無い。	生命科学研究科・ 助教	前本 佑樹	MAM 構築因子の小胞体内輸送制御機構の解析 Sec16B を介したペルオキシソームと脂肪滴の関連解析

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

## 1 1 研究進捗状況

### (1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

真核細胞内の様々なオルガネラには固有のタンパク質が存在し、それらが機能することで、細胞に必要な物質とエネルギーが産生されている。種々のオルガネラは、独自の機能を発揮すると共に、オルガネラ間で情報を交換し、連携して細胞の維持、増殖、分化を成し遂げている。このオルガネラ間の情報交換には、小胞輸送に加えて、異なるオルガネラが直接接触する場である“オルガネラ接触場”が重要な役割を担っている。特に小胞体とミトコンドリアの接触領域(MAM)は、効率的なカルシウムの受け渡しや脂質代謝の制御に重要な役割をすることが知られていたが、近年、MAMがミトコンドリアの分裂を制御していること、アポトーシスやオートファゴソームの形成場であること、細胞増殖や代謝調節のシグナル伝達の間であることなどの驚くべき知見が次々と発表され、MAMの新たな機能が注目されている。さらにMAMの過形成により生じるミトコンドリアストレスが、アルツハイマー病の病態形成に寄与していることや、ウイルスタンパクによるMAM機能の阻害が抗ウイルス免疫応答を抑制することが報告され、MAM異常による病態形成という新たなパラダイムが確立しつつある。このように医学分野における病態の理解や新たな治療開発においてもMAM研究の推進が急務となっている。

このような状況下において、本戦略申請代表者である柳らは、ミトコンドリアユビキチンリガーゼであるMITOLがMitofusin2を介してミトコンドリアとMAMの接着を制御していることを世界で初めて明らかにした。また、多賀谷らはMAMに存在するsyntaxin17がMAMのラフト構造の構築に関与し、ミトコンドリアの分裂を制御していることを発見し、谷らは小胞体膜におけるMAM構築分子の輸送に関与すると考えられるSec16Bの新たな役割を報告している。MAM構築の調節因子として機能するMITOL、実行分子としてのsyntaxin17、構築分子を供給するSec16Bを足がかりとしてMAM機能を解析することによって、オルガネラ接触場の形成と制御機構を多角的に理解することが可能となることが強く期待される。本プロジェクトでは、この3グループの研究を基盤として、脂質代謝異常や炎症などのMAMが関連する疾患の病態解明に携わってきた研究者との連携により、これらの疾患におけるMAMの機能と破綻による病態を検証する。本研究は、さまざまな病態の理解に貢献し、MAMを標的にした新たな治療法開発の基盤的研究となることが期待される。

本申請研究は、コアグループの独創的な知見を基に考案された特色ある研究であり、学術的な新規性はもとより、医学分野においても極めて大きな波及効果を与え得る計画である。

### (2) 研究組織

本プロジェクトはMAMに代表されるオルガネラ接触場の構築原理の解明を目指す「基盤解明グループ」とMAMが破綻することにより発症する疾患の解明ならびに治療法の開発を目指す「疾患解明グループ」が連携しつつ研究を進めている。「基盤解明グループ」には柳、多賀谷、前本(平成28年度までは、谷、馬場)、藤本、橋本、深見が、「疾患解明グループ」には、田中、新崎、長島、松岡、渡部に加え柳と多賀谷も参画している。「基盤解明グループ」のなかでも柳、多賀谷、前本(平成28年度までは、谷、馬場)はコアグループとしてMAM形成機構の研究を中心に研究組織の中心的役割を果たしている。学外研究者である藤本は多賀谷と、松岡ならびに渡部は柳と経常的にコンタクトをとり研究をすすめている。大学院生は各研究者につき1-6名が研究に従事し、RAは3年間でのべ20名採用している。PDは各年度2-3名採用しており主に柳、深見、田中の研究に携わってきた。

### (3) 研究施設・設備等

研究施設；東京薬科大学生命科学研究3号館、研究4号館(130周年記念館)の各研究室及び共同機器室、実験動物棟にて行われた。  
研究設備；蛍光実体顕微鏡システム、超遠心機システム(どちらも本研究計画で購入)など。

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

1 2 キーワード（当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。）

- (1) オルガネラ                      (2) ミトコンドリア                      (3) 小胞体  
 (4) \_\_\_\_\_                      (5) \_\_\_\_\_                      (6) \_\_\_\_\_  
 (7) \_\_\_\_\_                      (8) \_\_\_\_\_

1 3 研究発表の状況（研究論文等公表状況。印刷中も含む。）

<雑誌論文>

1. \* Arasaki, K., Mikami, Y., Shames, S. R., Inoue, H., Wakana, Y., and Tagaya, M. *Legionella* effector Lpg1137 shuts down ER-mitochondria communication through cleavage of syntaxin 17. *Nat. Commun.* in press (2017) (査読有り)
2. Toshifumi Fukuda and Shigeru Yanagi Psychiatric behaviors associated with cytoskeletal defects in radial neuronal migration *Cellular and Molecular Life Sciences* in press (査読有り)
3. Satow, R., Nakamura, T., Kato, C., Endo, M., Tamura, M., Batori, R., Tomura, S., Murayama, Y., Fukami, K. ZIC5 drives melanoma aggressiveness by PDGFD-mediated activation of FAK and STAT3. *Cancer Res.* 77, 366-377 (2017) (査読有り)
4. Hirabayashi, T., Anjo, T., Kaneko, A., Senoo, Y., Shibata, A., Takama, H., Yokoyama, K., Nishito, Y., Ono, T., Taya, C., Muramatsu, K., Fukami, K. Munoz- Garcia, A., Brash, A. R., Ikeda, K., Arita, M., Akiyama, M., Murakami, M. PNPLA1 has a crucial role in skin barrier function by directing acylceramide biosynthesis. *Nat Commun.* 1:8:14609, (2017) (査読有り)
5. Kanemaru, K., Nakamura, Y., Totoki, K., Fukuyama, T., Shoji, M., Kaneko, H., Shiratori, K., Yoneda, A., Inoue, T., Iwakura, Y., Kabashima, K., Fukami, K. Phospholipase C $\delta$ 1 regulates p38 MAPK activity and skin barrier integrity. *Cell Death & Differentiation.* in press (査読有り)
6. Nagata S, Tanaka M. Programmed cell death and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 17(5):333-340 (2017)
7. 武田啓佑、柳 茂. 小胞体-ミトコンドリア接触場の形成制御とアルツハイマー病 医学のあゆみ, 260(1), 24-30, 2017
8. Satow, R., Nakamura, T., Kato, C., Endo, M., Tamura, M., Batori, R., Tomura, S., Murayama, Y., Fukami, K. ZIC5 drives melanoma aggressiveness by PDGFD-mediated activation of FAK and STAT3. *Cancer Res.* 77.366-377 (2017) (査読有り)
9. Nakamura, Y., Fukami, K. Regulation and physiological functions of mammalian phospholipase C. *J Biochem.* 161(4):315-321 (2017) (査読有り)
10. Fukuda T., Nagashima S., Abe T., Kiyonari H., Inatome R. & Yanag, S. Rescue of CAMDI deletion-induced delayed radial migration and psychiatric behaviors by HDAC6 inhibitor. *EMBO. Rep.* 17, 1785-1798 (2016) (査読有り)
11. Matsushita N., Suzuki M., Ikebe E., Nagashima S., Inatome R., Asano K., Tanaka M., Matsushita M., Kondo E., Iha H., & Yanagi, S. Regulation of B cell differentiation by the ubiquitin-binding protein TAX1BP1. *Sci. Rep.* 6:31266 (2016) (査読有り) (研究プロジェクト内での共同研究)
12. Okubo, Y., Uchida, H., Wakata, A., Suzuki, T., Shibata, T., Ikeda, H., Yamaguchi, M., Cohen, J. B., Glorioso, J. C., Tagaya, M., Hamada, H., and Tahara, H. Syncytial Mutations do not impair the specificity of entry and spread of a glycoprotein D receptor-retargeted herpes simplex virus. *J. Virol.* 90, 11096-11105 (2016) (査読有り)
13. Mizushima W., Takahashi H., Watanabe M., Kinugawa S., Matsushima S., Takada S., Yokota T., Furihata T., Matsumoto J., Tsuda M., Chiba I., Nagashima S., Yanagi S., Matsumoto, M., Nakayama, K., Tsutsui, H., & Hatakeyama, S. The novel heart-specific RING finger protein 207 is involved in energy metabolism in cardiomyocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.*

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

- 100, 43-53 (2016) (査読有り)
14. Yoshida T, Tsujioka M, Honda S, Tanaka M, Shimizu S. Autophagy suppresses cell migration by degrading GEF-H1, a RhoA GEF. *Oncotarget*. 2016;7(23):34420-9. (査読有り)
  15. \*徳山剛士、柳 茂. ミトコンドリアダイナミクスの破綻による心臓老化細胞 48(11), 12-15, 2016
  16. \*長島 駿、武田啓佑、徳山剛士、柳 茂. MITOLによるミトコンドリアダイナミクス制御と神経疾患 脳 21 19(3), 17-23, 2016
  17. Simmen, T., and Tagaya, M. Organelle communication at membrane contact sites (MCS): From curiosity to center stage in cell biology and biomedical research. In *Organelle contact sites: from molecular mechanism to disease*. Tagaya, M., and Simmen, T. (Editors) In *Advances in Experimental Medicine and Biology* vol. 997 Switzerland, Springer in press (2017)
  18. Tagaya, M., and Arasaki, K. Regulation of mitochondrial dynamics and autophagy by the mitochondria-associated membrane. In *Organelle contact sites: from molecular mechanism to disease*. Tagaya, M., and Simmen, T. (Editors) In *Advances in Experimental Medicine and Biology* vol. 997 Switzerland, Springer in press (2017)
  19. Hiroki, I., Tani, K., and Tagaya, M. SNARE-associated proteins and receptor trafficking. *Receptors Clin. Investig.* 3, e1377 (2016)
  20. \*Asano, K., N. Takahashi, M. Ushiki, M. Monya, F. Aihara, E. Kuboki, S. Moriyama, M. Iida, H. Kitamura, C.H. Qiu, T. Watanabe, and M. Tanaka. Intestinal CD169(+) macrophages initiate mucosal inflammation by secreting CCL8 that recruits inflammatory monocytes. *Nat Commun* 6:7802. 2015. (査読有り)
  21. \*Arasaki K, Shimizu H, Mogari H, Nishida N, Hirota N, Furuno A, Kudo Y, Baba M, Baba N, Cheng J, Fujimoto T, Ishihara N, Ortiz-Sandoval C, Barlow LD, Raturi A, Dohmae N, Wakana Y, Inoue H, Tani K, Dacks JB, Simmen T, Tagaya M. A role for the ancient SNARE syntaxin 17 in regulating mitochondrial division *Dev Cell*. 32(3):304-17 (2015) (査読有り) (研究プロジェクト内での共同研究)
  22. Wakana, Y., Kotake, R., Oyama, N., Murate, M., Kobayashi, T., Arasaki, K., Inoue, H., and Tagaya, M. CARTS biogenesis requires VAP-lipid transfer protein complexes functioning at the endoplasmic reticulum-Golgi interface. *Mol. Biol. Cell* 26, 4686-4699 (2015). (査読有り)
  23. Inoue, H., Matsuzaki, Y., Tanaka, A., Hosoi, K., Ichimura, K., Arasaki, K., Wakana, Y., Asano, K., Tanaka, M., Okuzaki, D., Yamamoto, A., Tani, K., and Tagaya, M. (2015)  $\gamma$ -SNAP stimulates disassembly of endosomal SNARE complexes and regulates endocytic trafficking pathways. *J. Cell Sci.* 128, 2781-2794 (2015). (査読有り)
  24. Sekino, S., Kashiwagi, Y., Kanazawa, H., Takada, K., Baba, T., Sato, S., Inoue, H., Kojima, M., and Tani, K. The NESH/Abi-3-based WAVE2 complex is functionally distinct from the Abi-1-based WAVE2 complex. *Cell Commun. Signal.* 13, 41 (2015) (査読有り)
  25. \*Kudo, K., Uchida, T., Sawada, M., Nakamura, Y., Yoneda, A., and Fukami K. Phospholipase C  $\delta$ 1 in macrophages negatively regulates TLR4-induced proinflammatory cytokine production and Fc $\gamma$  receptor-mediated phagocytosis. *Adv Biol Regul.* S2212-4926 15, 30022-1 (2016) (査読有り)
  26. Kanemaru, K., Matsuyuki, A., Nakamura, Y., and Fukami, K. Obesity exacerbates imiquimod-induced psoriasis-like epidermal hyperplasia and interleukin 17 and interleukin 22 production in mice. *Exp. Dermatol* 24, 436-442(2015) (査読有り)
  27. Tanaka, M., and G. Nishitai. Immune Regulation by Dead Cell Clearance. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015
  28. Karasawa K, Asano K, Moriyama S, Ushiki M, Monya M, Iida M, Kuboki E, Yagita H, Uchida K, Nitta K, Tanaka M. Vascular - resident CD169 - positive Monocytes and Macrophages Control Neutrophil Accumulation in the Kidney with Ischemia - reperfusion Injury. *J. Am. Soc. Nephrol. Apr*: 26(4):896-906. 2015 (査読有り)
  29. \*

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

30. Shibata T, Uchida H, Shiroyama T, Okubo Y, Suzuki T, Ikeda H, Yamaguchi M, Miyagawa Y, Fukuhara T, Cohen JB, Glorioso JC, Watabe T, Hamada H, Tahara H.: Development of an oncolytic HSV vector fully retargeted specifically to cellular EpCAM for virus entry and cell-to-cell spread. *Gene Therapy* doi 10.1038/gt.2016.17 (査読有り)
31. 武田啓佑, 徳山剛士, 長島 駿, 柳 茂. ミトコンドリアダイナミクスの制御シグナルと疾患 実験医学 33(10), 93-98, 2015
32. 多賀谷光男, 変わりゆくオルガネラ間コミュニケーションの概念、実験医学、33、2546-2552 (2015)
33. 多賀谷光男, 新崎恒平, 谷佳津子, MAM-ミトコンドリア機能を制御する小胞体サブドメイン、実験医学、33、羊土社、2553-2559 (2015)
34. 中村由和、金丸佳織、深見希代子、「炎症性皮膚疾患とイノシトールリン脂質代謝系」実験医学増刊 脂質疾患学 なぜ “あぶら” の異常が病気を引き起こすのか?、羊土社、126-132 (2015)
35. Tagaya, M., Arakaki, K., Inoue, H., and Kimura, H. Moonlighting functions of the NRZ (mammalian Ds11) complex. *Front. Cell Dev. Biol.* 2, 25 (2014)
36. \*Satow R., Hirano T., Batori R., Nakamura T., Murayama, Y. Fukami K. (2014) Phospholipase C delta 1 induces E-cadherin expression and suppresses malignancy in colorectal cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 111:13505-13510 (査読有り)
37. Nakamura Y., Kanemaru K., Kojima R., Hashimoto Y., Marunouchi T., Oka, N. Ogura T., Tanonaka K., Fukami K. (2014) Simultaneous loss of phospholipase Cd1 and phospholipase Cd3 causes cardiomyocyte apoptosis and cardiomyopathy. *Cell Death & Disease* 5, e1215 doi:10.1038/cddis.2014.181 (査読有り)
38. Kanemaru K., Matsuyuki A., Nakamura Y., Fukami K. (2015) Obesity exacerbates imiquimod-induced psoriasis-like epidermal hyperplasia and interleukin 17 and interleukin 22 production in mice. *Experimental Dermatology* doi: 10.1111/exd.12691 (査読有り)
39. Fukami, K., Nakamura, Y. The role of phospholipase C isozymes in cellular homeostasis. *Phospholipases in Health and Disease* 10, 201-210 (2014)
40. 金丸佳織, 中村由和, 深見希代子 「表皮におけるイノシトールリン脂質代謝の役割」 生化学 第86巻 第2号, 255-258 (2014)
41. 深見希代子, 中村由和 ホスホリパーゼ C (PLC) による恒常性維持機構とその破綻がもたらす疾病 医学のあゆみ 248 (13) 1051-1058 (2014)
42. 中村由和, 金丸佳織, 深見希代子 「イノシトールリン脂質代謝系と炎症性皮膚疾患」、実験医学増刊 脂質疾患学～脂質研究から疾患制御へ～ 羊土社(2014)

### <図書>

1. Tokuyama T., & Yanagi, S. Mitochondrial ubiquitin ligase MITOL/MARCH5 *Encyclopedia of Signaling Molecules*, 2nd Edition (2017)
2. 中村由和, 深見希代子. 「ホスホリパーゼ C」 モデル動物利用マニュアル-脂質代謝異常と関連疾患. エル・アイ・シー、下巻 第1節 (2015)

### <学会発表>

主に国内口頭発表もしくは国際学会

1. Kudo, K., Yoneda, A., Fukami, K. Vemurafenib treatment affects a sorting of CD63 into exosomes secreted by BRAF-mutated melanoma cells. The 9th Korea-Japan Conference on Cellular Signalling for Young Scientists, 2016/7, Seoul
2. Sakiyama, D., Kudo, K., Yoneda, A., Fukami, K. Alteration in glycosylation of melanoma cells upon vemurafenib treatment. The 9th Korea-Japan Conference on Cellular Signalling for Young Scientists, 2016/7, Seoul



法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

3. Simozawa, M., Satow, R., Fukami, K. PLC delta1 regulates autophagy in colorectal cancer cells. 2016/7, Seoul
4. Kato, C., Satow, R., Fukami, K. Zic5 promotes melanoma progression via FAK and Stat3 activation. The 9th KOREA-JAPAN Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, 2016/7, Seoul
5. Fujinaka, R., Yaita, S., Yoneda, A., Fukami, K. Regulation of integrin-mediated cancer cell migration by PLC $\delta$ 1. 57th International Conference on the Bioscience of Lipids, 2016/9, France
6. Nakamura, Y., Kanemaru K., Fukami, K. Phospholipase C  $\delta$ 1 regulates epidermal barrier formation. 57th International Conference on the Bioscience of Lipids, 2016/9, France
7. Kimura, H., Arasaki, K., and Tagaya, M. Syntaxin 17 promotes lipid droplet formation by regulating the distribution of ACSL3, a key enzyme for lipid droplet biogenesis. ASCB annual meeting, 2016/12, San Francisco, USA.
8. Arasaki, K., Tagaya, M., Dohmae, N., Kurosawa, Y., and Nagashima, H. MAP1B - LC1 regulates autophagosome formation by interacting with the autophagy - related SNARE syntaxin 17. ASCB annual meeting, 2016/12, San Francisco, USA.
9. Wakana, Y., Yoshida, S., Okuma, R., and Tagaya, M. A role for endoplasmic reticulum-Golgi contacts in CARTS biogenesis from the trans-Golgi network. EMBO workshop "Organelle contact sites: Intracellular communication and role in disease", 2016/9, Cagliari-Sardegna, Italy.
10. Shigeru Yanagi, Role of MITOL in NO Signalling and Cardiovascular Diseases. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide The 16th Annual Scientific Meeting of the Nitric Oxide Society of Japan 2016 年 5/21, 仙台 (招待講演)
11. \*長島 駿, 武田 啓佑, 柳 茂 MITOL によるミトコンドリアと小胞体の接着制御と生理機能平成 28 年度生理学研究所会「オルガネットワークの制御機構とその生理的意義 オルガネットワークの制御機構とその生理的意義」2016/29 岡崎
12. 柳 茂: ミトコンドリアユビキチンリガーゼ MITOL によるミトコンドリア品質管理機構 Role of mitochondrial ubiquitin ligase MITOL in mitochondrial dynamics and quality control シンポジウム 31「ミトコンドリア品質管理の理解と医療応用」 第 89 回日本薬理学会年会. 2016, 3/11, 横浜 (招待講演)
13. 新崎恒平、三上優美、James Havey、Stephanie Shames、Craig Roy、多賀谷光男、*Legionella* Effector Lpg1137 Shuts down ER-mitochondria Communication through Cleavage of Syntaxin 17、第 90 回日本細菌学会総会、2017/3、仙台
14. 木村葉那、新崎恒平、多賀谷光男、Syntaxin 17 regulates the lipid droplets localization of ACSL3 through interaction with SNAP-23、第 89 回日本生化学会大会、2016/9、仙台 (ポスター賞)
15. 新崎恒平、長島晴輝、黒澤優里、堂前直、多賀谷光男、The autophagic function of syntaxin 17 is suppressed by MAP1B-LC1、第 89 回日本生化学会大会、2016/9、仙台 (招待講演)
16. 車田征哉、館野祐太、細井香里、奥崎大介、多賀谷光男、井上弘樹、Rab11-FIP5 のリソソームタンパク質輸送における機能、第 89 回日本生化学会大会、2016/9、仙台
17. 田中正人 immunoregulation by CD169 Macrophages MNCB2016 2016 年 6 月 4 日、東京
18. 田中正人、菊池健太、浅野謙一 The role of CD169 macrophages in the regulation of inflammation IMS-JSI 国際シンポジウム 2016、2016 年 6 月 11 日、神奈川
19. 田中正人組織傷害における CD169 マクロファージの役割 Cell Death 学会、2016 年 9 月 9 日、東京

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

20. 田中正人、菊池健太、浅野謙一 CD169 陽性マクロファージによる死細胞貪食と炎症制御 第 89 回 生化学会大会、2016 年 9 月 25 日、宮城
21. 田中正人組織マクロファージによる炎症制御機構 第 31 回日本 Shock 学会総会、2016 年 10 月 6 日、東京
22. 田中正人 CD170 陽性マクロファージによる死細胞貪食と免疫制御 千里ライフサイエンスセミナー、2016 年 11 月 15 日、大阪
23. 新崎恒平、木村葉那、大崎雄樹、多賀谷光男、脂肪滴形成における MAM の役割～Stx17 の機能を中心として～、第 121 回日本解剖学会総会、2016/3、福島 (招待講演)
24. 木村葉那、新崎恒平、大崎雄樹、多賀谷光男、Stx17 は ACSL3 を制御することで脂肪滴形成に関与する、第 121 回日本解剖学会総会、2016/3、福島
25. 柳 茂: ミトコンドリアダイナミクス制御と破綻による疾患 第 15 回日本ミトコンドリア学会年会 シンポジウム 2「ミトコンドリアにおける臨床医学と基礎科学の融合」「基礎医学の貢献」 2015, 11/20, 福井 (招待講演)
26. \*長島 駿: SBF-SEM を用いたミトコンドリアと小胞体の形態学的解析 SSSEM 研究部会&生理研研究会 合同ワークショップ「電子顕微鏡ビッグデータが拓くバイオメディカルサイエンス」～電子顕微鏡による生物構造情報の抽出～ レクチャーワークショップ 2015, 11/18, 岡崎 (招待講演)
27. 柳 茂: ミトコンドリアユビキチンリガーゼ MITOL による微小管安定化因子 MAP1B-LC1 の S-ニトロシル化を介した分解機構と生理的意義 第 15 回日本 NO 学会学術集会 シンポジウム 2「NO による神経細胞死/病態形成機構の新展開」 2015, 6/27, 千里 (招待講演)
28. 柳 茂: ミトコンドリアダイナミクス制御と破綻による疾患 第 18 回 Cardiovascular Metabolism and Aging Conference. 2015, 7/24, 東京 (招待講演)
29. Atsuko Yoneda, Marie Morgan-Fisher, Kiyoko Fukami, John R. Couchman. GSK3 phosphorylation and mRNA splicing of collapsin response mediator protein-2 determine inhibition of Rho-associated protein kinase (ROCK) II function in carcinoma cell migration and invasion, 9th International Conference on Proteoglycans and 10th Pan-Pacific Connective Tissue Societies Symposium, 2015/8, Seoul
30. Kiyoko Fukami. Loss of phospholipase C  $\delta$  1 impairs epidermal barrier and skin inflammation. The 2nd special international symposium on Phospholipid-related signaling in physiology and pathology. 2015/12, Gyeongju/Korea
31. Tanaka M The role of CD169 macrophages in dead cell clearance and inflammatory regulation Japan Australia Meeting on Cell Death, 2015/10/21~23, Melbourne
32. Tanaka M The role of CD169 macrophages in immune regulation KAI 2015 Conference, 2015/11/12, Seoul
33. Kohei Arasaki, Masashi Sugo, Naohiko Hirota, Naoshi Dohmae, Carolina Ortiz-Sandoval, Thomas Simmen, Yuzuru Imai, Nobutaka Hattori, and Mitsuo Tagaya, Regulation of mitochondrial division and mitophagy by syntaxin 17, Multifaceted Mitochondria, July, Chicago 2015
34. Satow R., Hirano T., Batori R., Nakamura T., Murayama Y., Fukami K. Phospholipase C delta 1 induces E-cadherin expression and suppresses malignancy in colorectal cancer cells, 6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators, 2015/2, Tokyo
35. Kudo K., Uchida T., Yoneda A., Fukami K. The Cellular Functions of Phospholipase C  $\delta$  1 in Macrophages, 6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators, 2015/2, Tokyo.
36. Nakamura Y., Kanemaru K., Fukami K. Phospholipase C  $\delta$  1 is required for epidermal barrier formation, 6th international conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators, 2015/2, Tokyo.
37. Watabe, I. Roles of BMP-9 Signals during the formation of lymphatic vessels. 10th International BMP Conference (Berlin, Germany) 2014/9

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

38. Watabe, T. Roles of signal networks during the formation and maintenance of tumor vasculature Joint International Symposium on TGF- $\beta$  Family and Cancer (Tsukuba, Japan) 2015/1

#### <研究成果の公開状況> (上記以外)

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等  
ホームページで公開している場合には、URL を記載してください。

##### <既に実施しているもの>

- ・ International Mini-symposium “Membrane Contact Sites: Organelle Dynamics and Diseases” 平成 27 年 7 月開催 (Dr. Eric A. Schon (Columbia Univ)、Dr. Andree M. Hubber を招聘)
- ・ 若手企画ミニシンポジウム 平成 27 年 7 月開催
- ・ 若手研究者 (若菜助教、長島助教) による UC Irvine 訪問セミナーおよびディスカッション 平成 28 年 4 月開催
- ・ セミナー “The daughter centriole - does it contribute to centrosome function?” 平成 28 年 11 月開催 (UC Irvine より Dr. Christine Suetterlin を招聘)
- ・ International Symposium “Membrane Contact Sites: Organelle Dynamics and Diseases” 平成 28 年 11 月開催 (Dr. Julien Prudent (MRC)、Alexandre Janer (McGill Univ) を招聘)
- ・ 各年度の成果報告会及び中間報告会、平成 27 年 3 月、平成 28 年 2 月、平成 28 年 12 月開催
- ・ 八王子学園都市大学 (いちよう塾)、本研究支援事業を紹介 田中正人 2016 年度
- ・ いなぎ IC カレッジプロフェッサー講座、本研究支援事業を紹介 柳茂 2016 年度
- ・ ホームページ ; <http://organella-tupls.net/index.html>

##### <これから実施する予定のもの>

- ・ 平成 29 年度成果報告会及び最終報告会 (平成 30 年度)、国際シンポジウム (次期未定)

#### 1 4 その他の研究成果等

「1 2 研究発表の状況」で記述した論文、学会発表等以外の研究成果及び企業との連携実績があれば具体的に記入してください。 また、上記 1 1 (4)に記載した研究成果に対応するものには\*を付してください。

#### 1 5 「選定時」に付された留意事項とそれへの対応

##### <「選定時」に付された留意事項>

特になし

##### <「選定時」に付された留意事項への対応>