

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

**平成 26 年度～平成 30 年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」  
研究成果報告書概要**

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 生命科学研究科

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

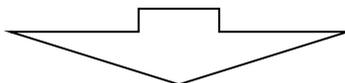
(共同研究機関等) 藤本 豊士	名古屋大学医学研究科・教授	MAM における脂質超分子構造の解析 索硬化症における MAM 機能と破綻	脂肪滴や膜脂質ドメイン解析を進め生理的意義および病態を検討する
松岡 正明	東京医科大学医学研究科・教授	筋萎縮性側索硬化症における MAM 機能と破綻	神経変性疾患の病態における MAM 機能の解析
渡部 徹郎	東京医科歯科大学医歯薬総合研究科・教授	筋萎縮性側索硬化症における MAM 機能と破綻	がん悪性化における MAM の役割と新規がん治療法の開発

<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

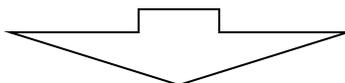
新

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

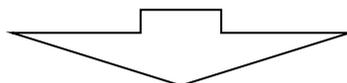
法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

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)



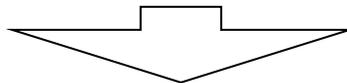
新

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

## 11 研究の概要(※ 項目全体を10枚以内で作成)

### (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 5 年間で約 30 名採用している。PD は各年度 2-3 名採用しており主に柳、多賀谷、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部研究 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。

### (4) 研究成果の概要 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び\*を付すこと。

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

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

体レベルまでの MAM 機能の包括的理解を目指した。以下に詳細を記載する。

### 「MITOL による MAM 制御機構と関連疾患の解明」および「MITOL 欠損マウスの解析」

#### 【当初の研究目標】

ミトコンドリアはエネルギーを産生する重要な細胞小器官である。ミトコンドリアの機能はミトコンドリアの分裂や融合、分解などによって制御されている。近年の研究成果により、ミトコンドリアの機能維持にミトコンドリアと小胞体の接着 (Mitochondrial associated ER membrane : MAM) が重要であることが明らかとなりつつある。MAM の主な役割はミトコンドリアと小胞体の脂質やカルシウムのやりとりであることから、MAM の破綻はミトコンドリアの機能異常を引き起こすことが推察される。MAM の形成機構のひとつとしてミトコンドリアの融合を制御する Mitofusin2 (Mfn2) の関与が報告されている。ミトコンドリアに局在する Mfn2 と小胞体に局在する Mfn2 がオリゴマー形成をすることにより、MAM を形成する。これまでに我々はミトコンドリアに局在するユビキチンリガーゼ (Mitochondrial ubiquitin ligase : MITOL) が Mfn2 のユビキチン化を促進し、活性化することにより MAM 形成を制御することを明らかとした。MITOL が MAM 形成を制御することから、MITOL 欠損マウスを用いて個体レベルにおける MAM の役割の解明を目指す。

#### 【得られた成果】

臓器特異的 MITOL 欠損マウスの解析が順調に進み、MITOL が細胞老化のみならず、各臓器の老化機能に重要な因子であることが証明できた。とくにミトコンドリア動態の破綻が老化を誘導するという新たな概念を提唱するに至っている。以前私たちは、MITOL がミトコンドリアと小胞体の接触場 (MAM) を制御していることを細胞レベルで報告した (Mol. Cell 2013)。今回、MITOL 欠損マウスの海馬組織を用いて MAM を 3 次元的に解析したところ、MAM の構造が激しく破綻していることを見いだした (論文投稿中)。さらに、MAM 領域において MITOL が小胞体ストレスセンサーの主要タンパク質である IRE1 を基質にすることが明らかとなった。詳細に解析した結果、MITOL は IRE1 をユビキチン化して IRE1 による小胞体ストレス応答を調節していることを明らかにした (Takeda et al. EMBO J in press) \*。このように MAM の破綻がミトコンドリア機能を障害し、老化を誘導する可能性を示唆することが出来た。一方、MITOL を誘導する薬剤が老化を抑制できるのではないかと考え、MITOL の発現を上昇させる薬剤を漢方薬からスクリーニングした結果、いくつかの有効成分が同定された。その一つの薬剤をマウスに服用させると皮膚組織をはじめ多くの臓器組織で MITOL の発現誘導が観察され、紫外線照射により皺形成を誘発させてみると、薬剤を服用したマウスではほとんど皺形成や老化所見が認められなかった。このことから MITOL 活性化剤は新たな抗老化薬になる可能性が強く示唆された。この薬剤はすでに漢方薬として服用されていることから、ヒトへ応用できる可能性がきわめて高く、医療の革新に寄与する成果として期待できる。

### 「MAM に存在する syntaxin17 の機能と関連疾患の解明」

#### 「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」

#### 【当初の研究目標】

動物細胞の小胞体は、微小管に沿って核近傍から細胞の周辺部へと広がる連続した膜構造体であり多種多様な機能を有している。これらの多様な機能は小胞体内に存在するいくつかのサブドメインによって行われているが、サブドメインは他の様々なオルガネラとの接触にも役立っている。

ミトコンドリアと接する小胞体領域は MAM (mitochondria-associated membrane) と呼ばれ、ミトコンドリアと連携して脂質合成を行い、またカルシウムを介してミトコンドリア機能を調節している。ミトコンドリア内カルシウム濃度の適度な上昇は、クエン酸サイクルの酵素を活性化して ATP 産生を促進し、一方、過度のカルシウム濃度の上昇が続くとアポトーシスが誘導される。

近年、MAM に関して新たな機能が発見されている。第一は、MAM がオートファジーにおける隔離膜の形成の主要な場となっているという発見である。隔離膜が形成される部位については長い間議論があったが、隔離膜形成に必要なホスファチジルイノシトール 3-リン酸 (PI3P) は MAM において合成される。この脂質の合成を司る PI3 キナーゼ複合体は、そのサブユニッ

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

トである Atg14L を介して MAM 存在する syntaxin17 (Stx17) と結合して MAM へと導かれる。第二の発見は、MAM がミトコンドリアの分裂部位を決定しているという知見である。形態学的な解析から MAM はミトコンドリアに絡み付き、そこにミトコンドリア分裂因子である Drp1 (ダイナミン様 GTPase) がリクルートされて分裂が起こる。

私たちのグループは、Stx17 が Drp1 の活性調節をしていることを見だし、さらに Stx17 が脂肪滴形成、PINK1-Parkin 経路 (パーキンソン病に関連)、インフラマソーム形成、レジオネラ感染に関係する可能性も見いだしている。本研究は Stx17 を中心として、MAM の多様な機能を分子レベルで解明することを目的としている。

### 【得られた成果】

#### 1) ミトコンドリア分裂における Stx17 の役割\*

Drp1 の活性はリン酸化-脱リン酸化によって調節されており、プロテインキナーゼ A (PKA) によってリン酸化されると活性を失ってミトコンドリアは伸長し、PGAM5、カルシニューリン、PP2A といったプロテインホスファターゼによって脱リン酸化されると活性が回復してミトコンドリアは分裂する。富栄養状態では、Stx17 はミトコンドリアの PKA アンカータンパク質である Rab32 と競合して Drp1 のリン酸化を抑制し、さらに PGAM5 と相互作用して Drp1 を脱リン酸化させて、ミトコンドリアの分裂を促進していることを明らかにした。栄養飢餓となると、Stx17 は Drp1 から解離し (その結果、Drp1 はリン酸化されて失活する)、PI3 キナーゼ複合体のサブユニットである ATG14L と結合して PI3P を産生することで隔離膜の形成を促す。飢餓時にミトコンドリアは伸長して ATP を効率良く産生し、また伸長することでオートファジー分解 (隔離膜による隔離) から逃れることが知られていたが、飢餓時における Stx17 の挙動からこの 2 つの現象を分子レベルで説明することができた (Arasaki, K., *et al. Dev. Cell* 2015)。

#### 2) 栄養状態の変化に伴う Stx17 の結合パートナー変換機構\*

栄養条件に応答して Stx17 の結合パートナー (Drp1 と ATG14L) が変換する機構を解明した。Stx17 に結合するタンパク質として同定された微小管結合タンパク質 MAP1B-LC1 (microtubule-associated protein 1B-light chain 1) は、Thr-217 がリン酸化されていると Stx17 と結合し、飢餓時には脱リン酸化されて Stx17 と解離する。この解離によって Stx17 は ATG14L と結合することが可能となる。すなわち富栄養状態においては、MAP1B-LC1 は Stx17 と結合して、オートファゴソーム形成を負に制御している (Arasaki, K., *et al. EMBO Rep* 2018)。

#### 3) 脂肪滴形成における Stx17 の役割\*

脂肪滴は小胞体から出芽する単層の脂質で囲まれたオルガネラであり、Stx17 が多く発現するステロイド産生細胞や肝臓において豊富に存在する。脂肪滴の小胞体上での成長には acyl-CoA 合成酵素 3 (ACSL3) が重要な役割を担っており、ACSL3 は脂肪滴形成の早い段階で小胞体の隆起構造 (脂肪滴前駆構造) に蓄積してトリアシルグリセロールの原料である Acyl-CoA を供給する。Stx17 は、その結合 SNARE である SNAP23 と共に、ACSL3 の脂肪滴前駆構造への移行を調節することで脂肪滴形成に関与していることが判明した。また、脂肪滴の形成においては、コレステロールとスフィンゴ脂質に富む脂質マイクロドメインであるラフト構造が重要であることも明らかにした (Kimura, H., *et al. J. Lipid Res* 2018)。

#### 4) Stx17-PGAM5 による PINK1-Parkin 依存性マイトファジーの調節\*

マイトファジーは、損傷ミトコンドリアを除去する機構で、PINK1-Parkin 依存性経路はパーキンソン病と関連している。マイトファジー受容体 (ユビキチンおよび隔離膜成分である LC3 の両方に結合するタンパク質) は、損傷してユビキチン化されたミトコンドリアを隔離膜へ選択的に取り込むために働く。PGAM5 はマイトファジー受容体の一つである FUNDC1 を脱リン酸化・活性化させて、損傷ミトコンドリアのオートファゴソームへの取り込みを促進する。前述したように、通常ミトコンドリアの分裂においては、Stx17 は PGAM5 の局在を調節して Drp1 の脱リン酸化を行っているが、マイトファジー条件下においては PGAM5 は部分分解を受け、Stx17 から解離して FUNDC1 を脱リン酸化する。PINK1-Parkin 依存性マイトファジーにおける PGAM5 と FUNDC1 の相互作用には、予め Stx17 と PGAM5 が相互作用している必要があることを明らかにした。 (Sugo, M., H., *et al. EMBO J* 2018)

#### 5) レジオネラ感染に伴う Stx17 の分解機構\*

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

レジオネラは宿主に侵入するとエフェクタータンパク質を放出し、宿主細胞の生理機能を制御することで、自らの増殖に都合の良い環境を作り出す。レジオネラの感染に伴って Stx17 が分解されることを見いだした。この分解によって、病原菌を排除するオートファジーと、病原菌の産生を抑制するための宿主の細胞死（アポトーシス）が抑制される。Stx17 の分解には Lpg1137 と呼ばれるエフェクター（プロテアーゼ）が関与していることを明らかにした (Arasaki, K., *et al. Nat. Commun.* 2017)。

### 「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」

#### 【当初の目標】

MAM における ER-ミトコンドリア間の  $Ca^{2+}$  の受け渡しには、イノシトール 1,4,5 三リン酸 (IP<sub>3</sub>)R が関与し、ミトコンドリアの正常な機能維持に不可欠である。従って細胞内  $Ca^{2+}$  を制御するイノシトールリン脂質代謝が、ミトコンドリアや細胞膜をはじめとする細胞内小器官の機能維持に重要な役割を果たす事が示唆される。またこうした細胞内小器官などの機能破綻は多様な疾患に関与しており、炎症性皮膚疾患やがん細胞の悪性化においても、オルガネラの機能異常に起因する場合が予想される。そこで細胞内や組織、マウス個体におけるリン脂質代謝の調節機構を解析し、その異常がもたらす病態との関連性を検証する。

#### 【得られた成果】

1) 小胞体やミトコンドリアの  $Ca^{2+}$  取り込みを調節するイノシトールリン脂質代謝酵素ホスホリパーゼ C(PLC) $\delta$ 1 はがん抑制遺伝子である\*

PLC $\delta$ 1 はミトコンドリアに存在が認められ、小胞体やミトコンドリアの  $Ca^{2+}$  取り込みを調節することが報告されている。そこで PLC $\delta$ 1 がオルガネラの機能異常を介して、がん細胞の悪性化に関与している可能性を検討した。第一に、PLC $\delta$ 1 は細胞膜間接着因子 E-カドヘリンの発現を誘導し、大腸がん細胞の浸潤転移能を激減させることが明らかになった。また PLC $\delta$ 1 を人為的に発現誘導したがん細胞をヌードマウスに移植すると、顕著にがん細胞の増殖や転移能が減少した。細胞内のシグナル伝達経路を検討したところ、がん細胞で生じているがん遺伝子 Ras の活性化や MEK, ERK 経路の活性化が PLC $\delta$ 1 の強制発現により抑制された。更に実際の大腸がん臨床検体において PLC $\delta$ 1 は著しく発現が低下しており、がん細胞の悪性化と逆相関する事が判明した。こうした事実は、PLC $\delta$ 1 ががん抑制因子として機能することを示している (Satow R. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2014)

2) イノシトールリン脂質代謝酵素の欠損は皮膚バリア機能不全を誘導し、炎症性皮膚疾患の原因となる\*

表皮特異的 PLC $\delta$ 1 遺伝子欠損マウスにおいて、表皮の過増殖が観察されていたので、PLC $\delta$ 1 が細胞増殖と分化制御を担う可能性をまず検討した。ヒト初代ケラチノサイト細胞 NHEK 細胞で PLC $\delta$ 1 発現抑制を行い、6 日間 3 次元ヒト人工皮膚モデル系で培養を行なったところ、細胞増殖性の亢進が観察された。また増殖が行なわれている基底層のマーカーである K5 が広域に発現し、逆に有棘層、顆粒層の分化マーカーである K1 やロリクリンの発現が上部に移行する事から、PLC $\delta$ 1 発現抑制は細胞増殖を亢進し、分化を抑制を引き起こすことが判明した。

増殖・分化制御の乱れは、表皮の重要な機能であるバリア機能にしばしば影響するので、次に表皮特異的 PLC $\delta$ 1 遺伝子欠損マウス、3 次元ヒト人工皮膚モデル系を用いてバリア機能を検討した。表皮特異的 PLC $\delta$ 1 遺伝子欠損マウス、3 次元ヒト人工皮膚モデル系のいずれの系においても、外部からの色素添加時の浸透性が増大し、バリア機能が低下している事が判明した。

そこで次に、表皮バリア機能の低下をもたらす分子機構の詳細を検討した。表皮特異的 PLC $\delta$ 1 遺伝子欠損マウスおよび、3 次元ヒト人工皮膚モデル系においてフィラグリンのプロセッシング異常が生じており、これはプロセッシングに関与する酵素群の発現低下等によることが判明した。また表皮顆粒層のバリアに重要なタイトジャンクションの形成異常を見出した。PLC $\delta$ 1 欠損マウス表皮やケラチノサイトで PLC $\delta$ 1 発現抑制を行なうと、タイトジャンクションを構成する ZO-1 の発現低下、RhoA の不活性化、p38MAP キナーゼの活性化等の異常が生じ、これが表皮バリア機能不全をもたらすことが判明した。これらの結果は、PLC $\delta$ 1 $\rightarrow$ Ca<sup>2+</sup> $\rightarrow$ p38MAP キナーゼの不活性化 $\rightarrow$ RhoA の活性化 $\rightarrow$ タイトジャンクションの形成 $\rightarrow$ 恒常的なバリア機能の維持というメカニズムが重要であることを示している。更に、乾癬やアトピー性皮膚炎の患者皮膚での PLC $\delta$ 1 発現を検討した結果、これらの患者さんでの PLC $\delta$ 1 発現が顕著に低下していることが判

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

明し、こうした疾患とリン脂質代謝酵素 PLC $\delta$ 1 の関連性が示唆された(Kanemaru K. et al. Cell Death & Differentiation, 2017) \*。

### 「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」

#### 【当初の目標】

組織常在マクロファージは、組織毎に固有の機能を有しており、各組織の恒常性の維持に重要な役割を担っている。組織傷害が起こると、これら組織常在マクロファージは他の免疫細胞にさきがけてその傷害を感知し、炎症や免疫応答を惹起すると考えられている。この組織傷害におけるマクロファージの初動は、疾患の病理および病態を規定する重要な要素であることが明らかになりつつある。しかし、組織に複数存在するどのマクロファージサブセットが、病態形成に重要な役割を担っているのかは明らかになっていない。

我々はこれまでに、CD169 陽性マクロファージが二次リンパ組織だけでなく、様々な器官において他の組織や外界との境界領域に局在し、病原体の侵入や組織傷害を感知して適切な免疫応答を誘導する可能性を見いだした。CD169 陽性マクロファージは、病原体あるいは損傷を受けた細胞由来の可溶性成分だけでなく、病原体そのものや死細胞由来の構造物 (particulate matter) を認識して貪食し、それを細胞内で分解するとともに、その成分を吟味して適切な免疫応答を誘導すると考えられる。このプロセスにはファゴサイトーシスやライソソーム内での構造物の分解や、それにより生じる抗原のプロセッシングおよび抗原提示など、細胞内輸送やオルガネラ間の連携が関与しており、オルガネラ接触場の関与も想定される。

このような背景のもと、本研究では、組織傷害におけるマクロファージによる炎症誘導機構を解明し、その制御による疾患治療の可能性を検討する。

#### 【得られた成果】

##### 1) マクロファージによる炎症制御

CD169-Cre-YFP マウスを用いた検討により、CD169 陽性マクロファージが腸管の粘膜固有層にも局在することを見いだした。さらに、CD169-DTR マウスを用いた解析により、同マクロファージは炎症性腸疾患モデルにおいて炎症の増悪に関与していることを明らかにした。さらに、マウスに DSS 腸炎を誘導し、腸管から CD169 陽性マウスを分取して遺伝子発現を検討した結果、同マクロファージは腸の上皮傷害や腸内細菌の侵入を感知して、CCL8 ケモカインを特異的に産生することにより、単球由来の炎症性マクロファージを動員し、炎症を惹起する働きがあることが分かった。実際に、CCL8 に対するモノクローナル抗体を樹立し、これを腸炎マウスに投与したところ、腸炎による体重減少を抑制できることを証明した(Asano et al. Nature Communications, 2015)\*。

本研究では続いて、マクロファージの機能制御に重要な役割を担うエクソソームの取り込みに関する検討を行い、CD169 分子が重要な役割を担っていることを明らかにした。

また我々は、腸管の CD169 マクロファージの機能や局在を決定する転写因子を探索し、その候補として c-Maf を同定した。c-Maf 欠損 CD169 マクロファージの解析から、c-Maf は CCL8 発現を正に、xCT, SLPI, VEGF などの遺伝子を負に制御していることが判明し、c-Maf と Nrf2 の転写活性が競合関係にあることを見いだした。さらに組織傷害の異なる時期において、CD169 マクロファージの c-Maf 発現量が変化し、それに伴って CD169 マクロファージの形質が変化することを見いだした(Kikuchi et al, J Immunol 2018)\*。

##### 2) マクロファージにおける酸化ストレス制御

次に、マクロファージの酸化ストレス耐性について検討した。近年、酸化ストレスの中でも、リン脂質酸化が細胞機能や生死に及ぼす影響について注目が集まっている。GPx4 は、酸化リン脂質の還元を触媒する酵素であり、オルガネラ膜や細胞膜の恒常性維持に重要な役割を担っていることが知られている。我々は、GPx4-flox マウスと作製した CD169-Cre マウスを交配することにより、CD169 マクロファージ特異的 GPx4 欠損マウスを作製した。CD169 マクロファージ特異的 GPx4 欠損マウスの骨髄から、マクロファージ(BMDM)を誘導したところ、GPx4 が欠損しているにもかかわらず、定常状態の生存率のもとより、各種酸化ストレス刺激における生存率やサイトカイン産生能でも野生型に比して明らかな異常が見られないことが分かった。さらに、CD169 マクロファージ特異的 GPx4 欠損マウスにおける CD169 陽性組織マクロファージの分布を野生型と比較したところ、脾臓、リンパ節、腸においては明らかな異常が認められな

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

かった。これらの結果より、定常状態では、CD169 マクロファージの生存や機能に GPx4 が必須ではないことが分かった。

### 「MAM 形成における Sec16B タンパク質の役割と解析」

#### 「Sec16B を介したペルオキシソームと脂肪滴の連関の解析」

##### 【当初の目標】

小胞体は分泌経路のスタート地点であり、分泌型タンパク質は小胞体に取り込まれたのち、ゴルジ体を経て細胞膜へと輸送される。また小胞体はミトコンドリア、ペルオキシソーム、脂肪滴などの分泌経路以外のオルガネラとも近接あるいは接触をもち、それらの形成・機能に寄与する。小胞体は極めて多機能なオルガネラであり、それゆえ連続した膜構造を保ちながら、様々な機能ドメインをもつ。

生体膜上のドメインの構築には適切なタンパク質および脂質の局在化が不可欠である。我々はこれまで、分泌輸送に関わる小胞体ドメインである ER exit site の構築に関して解析を行ってきた。ER exit site ではゴルジ体へ向う小胞 (COPII 小胞) が形成され、その小胞のコート成分は Sar1 (GTPase)、Sec23-Sec24、Sec13-Sec31 である。我々は ER exit site の形成調節に関わる因子として p125/Sec23IP と Sec16A を発見した。さらに最近、動物固有のタンパク質である Sec16B が小胞体からペルオキシソームへの輸送に働くことを明らかにし、またこのタンパク質が脂肪滴形成にも関わる可能性を見出した。

ペルオキシソームは一重膜のオルガネラであり、極長鎖脂肪酸の  $\beta$  酸化、エーテルリン脂質代謝、胆汁酸の生合成など多くの代謝機能をもつ。ヒトにおいてその障害は、Zellweger 症候群を代表とする疾患をもたらす。ペルオキシソームは、長年ミトコンドリアと同様に分裂により増殖すると考えられてきたが、近年、小胞体からペルオキシソームが新規に形成されるという「ペルオキシソーム de novo 合成」の概念が確立しつつある。

本研究では、Sec16B タンパク質を中心にこれらのタンパク質の機能解析を行い、小胞体のドメイン形成という観点から MAM 形成機構を解析する。小胞体内でのタンパク質輸送およびリン脂質代謝に注目して解析を行い、MAM 構築因子の小胞体内輸送制御に関する知見を得る。また小胞体とペルオキシソーム、小胞体と脂肪滴との関係を解明する。

##### 【得られた成果】

#### 1) Sec16B の発現低下による脂肪滴形成制御の検討

脂肪滴は、細胞内でトリアシルグリセロール等の脂質を蓄積するオルガネラであり、小胞体から形成される。脂質合成に関与する酵素の多くは MAM (mitochondria-associated membrane) に濃縮されていることが知られており、脂肪滴は MAM あるいはその近傍において形成されることが推定されているが、その分子機構についてはほとんどわかっていない。当研究室では Sec16B が脂肪滴の形成に関与する可能性を見出している。Sec16B を発現抑制すると脂肪滴が増加するが、Sec16A の発現抑制で蓄積しないため、脂肪滴形成について、Sec16B 特有の機能があることが想定された。また、Sec16B の発現抑制により脂肪滴分解酵素 ATGL の脂肪滴への局在が減少することが明らかになっている。Sec16B の発現抑制によりペルオキシソームが伸長し、Pex3 や Pex16 などの局在異常が起きる。Bianca らは Pex16 と複合体を形成する Pex19 のノックアウトにより脂肪滴蓄積タンパク質 UBXD8 がミトコンドリアへ局在変化することを明らかにしている。UBXD8 は ATGL の活性化を抑制し、脂肪滴の代謝に関連する。以上のことから、Sec16B は UBXD8 のミトコンドリアへの流出を防ぐことで、脂肪滴の形成を調節することが想定された。しかし、CRISPR/Cas9 法により Sec16B ノックアウト HeLa 細胞株を樹立したところ、脂肪滴の形成が有意に増加していなかった。そこで Sec16B の発現量が多かった NIH3T3L1 細胞でも Sec16B ノックアウト細胞を樹立したが、Sec16B ノックアウトによる脂肪滴の有意な蓄積は起こらなかった。以上の結果から、Sec16B をノックアウトしてしまうと細胞が順化してしまい、ノックアウトにより解析が難しい可能性が考えられた。

#### 2) Sec16B と Sec13 の相互作用を利用した Sec16B 独自の役割の発見

COPII 小胞のコートは内層 Sar1-Sec23-Sec24 と外層 Sec13-Sec31 で構成され、Sec16B は内層の Sec23、Sec24 と外層の Sec13 と結合する。昨年度までの研究で Sec16B の ER exit site への局在は Sec13 に依存するが、Sec13 は Sec16B の局在には影響を与えないことが明らかになった。

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

Sec16B と Sec13 の結合の意義を調べる目的で、*P. pastoris* で報告されている Sec16 の Sec13 結合欠失変異体の構造を参考にして、Sec16B<sup>L308D</sup> と Sec16B<sup>S328L</sup> の 2 つの変異体を作製した。このうち Sec16B<sup>L308D</sup> は Sec13 と結合せず、ER exit site に局在しなかった。Sec16B の機能をより詳細に調べるため比較的 Sec16B の発現量の高い、NIH3T3L-1 細胞を用いて、CRISPR/Cas9 法により Sec16B ノックアウト細胞を樹立し、VSVGts045-GFP を用い、ER からゴルジ体への輸送を観察した。すると Sec16B ノックアウト細胞では輸送が顕著に遅延した。また野生型の Sec16B を入れ戻した細胞では輸送が回復したが、Sec16B<sup>L308D</sup> では回復しなかったため、Sec16B の局在が輸送に重要であることが明らかになった。また Sec16B ノックアウト細胞に Sec16A を過剰発現しても VSVGts045-GFP の輸送の遅延が回復しなかった。このことにより Sec16B に独自の役割があることが明らかになった。さらに Sec16B ノックアウト細胞を用いて細胞分画実験をおこなったところ、結合因子である Sec31 が ER に相当する画分へ局在する量が減少した。このことは Sec16B が Sec13 と結合することにより、Sec31-Sec13 複合体が ER 上で安定化されることが予想される。Sec16B は Sec13 の下流で機能することが考えられるので、ERES の根元に局在する Sec16A とは異なる機能があると考えられた、そこで FLAP (Fluorescence recovery after photobleaching) 解析を行った。すると Sec16A の蛍光は回復せず、Sec16B は速やかに回復した。このことにより、Sec16A と Sec16B が異なる機能があることが推測された。

#### 「アフリカツメガエル卵無細胞系を用いた MAM の解析」

##### 【当初の目標】

小胞体とミトコンドリアの接触領域 (Mitochondria-Associated Membrane: MAM) は、ミトコンドリアのダイナミクスやアポトーシス、オートファジーなど基本的な生命現象の制御に関わっており、その機能破綻はアルツハイマー病やパーキンソン病などの疾患の発症と関係することが明らかになりつつある。しかし、MAM の形成機構や機能についての詳細は十分に理解されていないため、本研究では新しい MAM 解析ツールの開発を目指して MAM 構造を試験管内で再構成できるような実験系の構築を試みる。

MAM 再構成系の材料として、アフリカツメガエル (以下、ツメガエル) の未受精卵を遠心分画して得られる抽出液を用いる。精子核 DNA と卵抽出液を用いて再構成した細胞核は、核膜孔をもつ機能的な核膜が形成されており、半保存的な染色体 DNA 複製が再現可能であることから、複製因子の同定や複製制御機構の解明に大きく貢献してきた。さらに、卵抽出液中では生理的な特徴を反映した小胞体様構造が形成されることが知られており、小胞体関連因子の同定や動態制御の研究に用いられている実績がある。この小胞体再構成系に単離したミトコンドリア画分を添加することにより、MAM 構造の形成を誘導できるのではないかと考えられる。MAM 構築が実際に起きたかどうかについて構造学的・生化学的解析による検証を行い、再構成系として確立することを目指す。これに成功すれば、MAM 形成機構の解析や新規 MAM 因子の同定などについて新たな視点からの研究進展が期待できる。

##### 【得られた成果】

###### 1) MAM 再構成系の構築

ツメガエル未受精卵を遠心分画すると、サイトゾル画分、Light Membrane(LM)画分、Heavy Membrane(HM)画分などを調整することができる。このうち LM 画分には小胞膜、HM 画分にはミトコンドリアが多く含まれているが、LM 画分単独では小胞体構造を形成できず、サイトゾル画分と混ぜることにより小胞体特有の網目状構造を再現することができる。ここに単離したミトコンドリア画分を加えて顕微鏡観察すると、一部のミトコンドリアは小胞体構造に結合しているように見えた。次に、機能的 MAM が形成されているかどうかを検証するため、小胞体構造有無の条件下で MTS 還元アッセイによるミトコンドリア活性の測定を試みた。サイトゾル画分のみでは添加するミトコンドリア量を増やしても活性が増加しないのに対して、LM 画分とサイトゾル画分を混ぜた状態ではミトコンドリア量に応じて活性が上昇することが分かった。また、MAM 形成に必要なユビキチンリガーゼである MITOL に対する抗体を用いた機能阻害実験を行った。MITOL の N 末端 RING ドメインに対する抗体を系に添加するとミトコンドリア活性が約 50%低下するのに対して、C 末端領域に対する抗体の添加では特に影響がなかった。これらの結果は、卵抽出液中では小胞膜画分と MITOL ユビキチンリガーゼ活性に依存してミトコンドリア活性が維持されていることを示唆しており、機能的な MAM 構造が形成されてい

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

ることと矛盾しない。今後、さらなる証拠を積み上げることにより、MAM 再構成系として確立したい。

## 2) 卵無細胞系による細胞核機能の解析／分裂期レプリソーム脱離機構の発見

MAM 再構成系の構築に加えて、卵無細胞系で再構成した細胞核を用いた研究を行い、分裂期において働くレプリソーム脱離を導く新規経路を発見した (**Hashimoto & Tanaka, *Biochem Biophys Res Commun*, 2018**) \*。

DNA 複製装置であるレプリソームは、CMG(Cdc45-MCMs-GINS)ヘリカーゼ複合体や DNA ポリメラーゼなどの複製反応自体に必須の因子群と、複製フォーク安定化やチェックポイント活性化、姉妹染色体接着などの DNA 複製と関連した現象に関与する因子群を含む巨大なタンパク質複合体である。レプリソームは複製終了時に複製フォークから脱離するが、このとき CMG 複合体のサブユニットである MCM7 がポリユビキチン化され、p97/VCP 複合体によって認識・脱離されることが分かっている。一方、複製ストレスなどにより停止したフォークが崩壊する際にもレプリソーム脱離が起きるが、その分子機構はよく分かっていない。卵無細胞系を用いて停止したフォークからレプリソーム脱離が効率的に起きる条件を検討する中で、分裂期への誘導することにより劇的な脱離が起きることを見出したため、この分子機構の解析を行った。

ツメガエル未受精卵は減数第二分裂中期で細胞周期を停止しているが、カルシウムイオノホア処理により間期へ移行させることができる。このためイオノホア処理の有無により、分裂期と間期にそれぞれ特異的な活性をもつ2種類の卵抽出液の調整が可能である。ポリメラーゼ阻害剤である aphidicolin により停止させた複製フォークは、間期卵抽出液中では複製再開可能な状態維持されており、レプリソーム因子はクロマチン結合したまま安定化される。ここに分裂期卵抽出液を添加して細胞周期を強制的に分裂期へ進行させると、核膜崩壊、チェックポイント活性の消失、染色体接着因子コヒーシンの解離、染色体凝縮因子コンデンシンの結合、レプリソーム脱離が CDK 活性依存的に起きることが分かった。以降、この分裂期誘導によるレプリソーム脱離を単に「分裂期レプリソーム脱離」と呼ぶことにする。

分裂期レプリソーム脱離の分子機構を明らかにするため、各種経路の阻害剤や阻害タンパク質を用いて解析した結果、CDK 活性に加えて、ユビキチン化や Mre11 ヌクレアーゼ活性などが関与することを明らかにした。ユビキチン化の必要性についてさらに詳細に検討した結果、分裂期誘導に伴うコヒーシン解離とコンデンシン結合、Polδ の解離にはユビキチン化は必要ではなかったが、Cdc45、GINS、Pole などレプリソームコア因子の完全な解離には Lys48 と Lys63 の両方を介したポリユビキチン化が関与することが明らかとなった。一方、複製終了時に働く Cullin 型ユビキチンリガーゼを抑制しても全く影響はなく、p97/VCP を抑制した場合はレプリソーム脱離が部分的に阻害されたものの、間期と異なり Mcm7 のポリユビキチン化は起きなかった。

これらの結果は、分裂期レプリソーム脱離には複製終了時とは異なる分子機構が関与しており、CDK 活性と Mre11 ヌクレアーゼ活性、ユビキチン化に依存して段階的に起きることを示している。この脱離経路の存在意義は、複製ストレスなどにより未複製領域を残した状態で分裂期への進行が起きた場合の応答経路の一部として機能することではないかと推測される。

## 「腫瘍微小環境におけるオルガネラ接触場の役割」

### 【当初の目標】

腫瘍はがん細胞のみならず、腫瘍血管・リンパ管、がん関連線維芽細胞などさまざまな因子から構成され、腫瘍微小環境を形成している。この正常組織とは異なる環境においてさまざまな腫瘍特有のサイトカインや成長因子が細胞のオルガネラ接触場に影響を与えて、その変化が構成細胞の特徴を決定していると考えられる。近年、がんや心不全などの病的状態において血管を構成する血管内皮細胞が可塑的に変化し、間葉系細胞へと移行することがあきらかになりつつある。この内皮間葉移行 (Endothelial Mesenchymal Transition: EndMT) は、胎生期の心臓の弁形成において見出された生理的現象であるのみならず、がん・心不全に加えて、糖尿病・動脈硬化など様々な疾患の治療の新規標的として注目を集めている。我々はこれまで transforming growth factor (TGF)-β シグナルが内皮間葉移行を誘導することを報告してきたが、内皮間葉移行

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

を制御する詳細な分子機構についてはいまだ不明な部分が多く、関連疾患の診断や治療を困難なものにしている。そこで本研究課題においては、内皮間葉移行の詳細な分子機構をゲノムレベルで理解することにより、がん・心不全・糖尿病などの内皮間葉移行により悪性化する疾患の新規診断・治療法を開発することを目的とした。

### 【得られた成果】

1) 線維芽細胞増殖因子(FGF)シグナルは TGF- $\beta$  による内皮間葉移行を阻害する  
腫瘍組織から調製した腫瘍血管内皮細胞(TEC)を用いて内皮間葉移行を調節する因子の同定を試みた。その結果、TEC が発現する線維芽細胞増殖因子(FGF-2)により活性化されるシグナルが TGF- $\beta$  による内皮間葉移行の誘導を阻害することを見出した。MS-1 血管内皮細胞を用いた解析により、FGF-2 存在下では TGF- $\beta$  による内皮間葉移行の誘導は抑制され、FGF シグナルの下流因子である MEK の阻害剤(inh)により FGF-2 シグナルを阻害すると内皮間葉移行は亢進した。以上の結果から、腫瘍血管内皮細胞は自ら FGF-2 を産生することで、がん微小環境においてその性質を失わないようにしていることが示唆された。

2) TGF- $\beta$  シグナルによる内皮間葉移行において JAM-A の細胞膜表面における発現が重要な役割を果たす

我々は、MS-1 血管内皮細胞に TGF- $\beta$  および MEK 阻害剤を処理して得られた間葉系細胞を免疫原として得られた抗体の抗原が CD321 であることを明らかにした。CD321 は JAM-A としてタイトジャンクションを構成するタンパク質の一つとしても知られている。90G4 抗体を用いて血管内皮細胞における CD321 の機能を解析したところ、細胞の接着や遊走時に細胞内へ内在化されていることが明らかとなった。

3) BMP-9 シグナルは TGF- $\beta$  による内皮間葉移行を亢進する

骨形成因子(BMP-9)が、ヒト臍帯動脈内皮細胞(HUAEC)の TGF- $\beta$  による内皮間葉移行の誘導においてどのような作用を持つか検討したところ、複数の間葉系マーカー( $\alpha$ -SMA, SM22a, SMcalponin)の発現が上昇することが示された。また、BMP-9 シグナルを阻害すると血管内皮細胞における TGF- $\beta$  受容体(ALK5)の発現が低下することから、BMP-9 が TGF- $\beta$  シグナルを活性化することにより内皮間葉移行を亢進することが示唆された。以上の結果からがん微小環境におけるさまざまな因子がバランスをとって血管内皮細胞の性質を決定していることが示唆された。

4) IL13R $\alpha$ 2 は腫瘍血管新生を誘導することで悪性黒色腫の進展を亢進する

難治がんの一つである悪性黒色腫(メラノーマ)の治療法の開発のためには新規がんマーカーの同定ならびに、がんの進展のメカニズムの解明が急務だが、悪性黒色腫において特異的に発現し、その進展に寄与する細胞表面抗原については同定されていなかった。我々は、悪性黒色腫の一部の患者の腫瘍組織において、正常組織においては精巢にしか発現していないインターロイキン 13 受容体  $\alpha$ 2 (IL13R $\alpha$ 2) が発現しており、IL13R $\alpha$ 2 が Amphiregulin の発現上昇を介して、血管新生を亢進させ、腫瘍形成が増大することを明らかにした(図 3)。本研究の成果により、悪性黒色腫進展のさらなる病態解明と、新たな分子標的治療開発への応用が期待できる。

5) 内皮間葉移行を標的とした関連疾患の新規診断・治療法を開発した

我々の過去の研究により、BMP-9 が血管新生を亢進する作用があることが示されている。また、本研究課題の成果により、BMP-9 シグナルががんの悪性化要因である内皮間葉移行を亢進することが明らかとなった。そこでがん微小環境における BMP-9 シグナルを阻害するために、BMP-9 受容体である ALK1 の細胞外領域に抗体の Fc 領域を結合したキメラ受容体(ALK1-Fc)ならびに ALK1-Fc にさらに血管内皮細胞増殖因子(VEGF)受容体の細胞外領域を加えた ALK1FLT1-Fc を作成して、BxPC3 ヒト膵臓がん細胞において発現させたものを免疫不全マウスへ移植したところ、ALK1-Fc は腫瘍形成を阻害しなかったが、ALK1FLT1-Fc は腫瘍形成を有意に抑制することが示された。また、BMP-9 シグナルを抑制することで内皮間葉移行も低下した。以上の結果により、腫瘍組織内の BMP-9 シグナルならびに VEGF シグナルを抑制することによって複数のメカニズム(血管新生ならびに内皮間葉移行)によってがんの進展を抑制することが示唆された(Okamoto et al. Sci Rep. 2019)\*。

本研究においては、がんなどの疾患において悪性化要因である内皮間葉移行の分子機構を明らかにすることを目的にして TGF- $\beta$  をはじめとした複数のシグナル伝達経路の役割と明らかに

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

するとともに、それらのシグナルを標的とした新たな治療方法の開発を試みた。これから内皮間葉移行を司る分子機構を詳細に明らかにすることにより、さまざまな疾患のみならず心臓の形成などの発生機序の解明が進むという点で基礎生物学上の意義は大きい。さらに、臨床医学の観点では、本課題において開発された Fc キメラ受容体などの新規阻害剤の利用などを通じて内皮間葉移行を標的としたがんや心疾患の治療法開発が期待されるという点でインパクトが大きい。

#### ＜優れた成果が上がった点＞

- 1) MAM 領域において MITOL が小胞体ストレスセンサーの主要タンパク質である IRE1 を基質にすることが明らかとなった。MAM の破綻がミトコンドリア機能を障害し、老化を誘導する可能性を示唆することができた。
- 2) 神経細胞特異的な MITOL 欠損マウスを用いた解析により、MITOL の欠損は成長ホルモン分泌細胞の減少を引き起こすことが明らかとなった。
- 3) 従来の 2 次元的な解析方法ではなく、SBF-SEM を用いて得た連続画像を 3 次元再構築し、ミトコンドリアと MAM について解析を行う新たな MAM 解析方法の構築に成功した。
- 4) ミトコンドリア分裂における Stx17 の役割を明らかにした。
- 5) 栄養状態の変化に伴う Stx17 の結合パートナー変換機構を明らかにした。
- 6) 脂肪滴形成における Stx17 の役割を解明した。
- 7) Stx17-PGAM5 による PINK1-Parkin 依存性マイトファジーの調節
- 8) レジオネラ感染に伴う Stx17 の分解機構を明らかにした。
- 9) 小胞体やミトコンドリアの Ca<sup>2+</sup>取り込みを調節するイノシトールリン脂質代謝酵素ホスホリパーゼ C(PLC) $\delta$ 1 はがん抑制遺伝子であることがわかった。
- 10) イノシトールリン脂質代謝酵素の欠損は皮膚バリア機能不全を誘導し、炎症性皮膚疾患の原因となる。
- 11) マクロファージによる炎症制御機構を明らかにした。
- 12) マクロファージにおける酸化ストレス制御を明らかにした。
- 13) Sec16B の発現低下による脂肪滴形成制御機構を明らかにした。
- 14) Sec16B と Sec13 の相互作用を利用した Sec16B 独自の役割の発見した。
- 15) アフリカツメガエル未受精卵を用いて MAM 構造の試験管内再構成系の構築に成功した。
- 16) 卵無細胞系による細胞核機能の解析／分裂期レプリソーム脱離機構の発見した
- 17) 線維芽細胞増殖因子シグナルは TGF- $\beta$  による内皮間葉移行を阻害することがわかった。
- 18) TGF- $\beta$  シグナルによる内皮間葉移行において JAM-A の細胞膜表面における発現が重要な役割を果たすことがわかった。

#### ＜課題となった点＞

これまでに基礎的研究は着実にすすんでいるが、疾患への関与の解析、治療への応用や薬剤開発はすすみつつあるもののまだまだ不十分である。今後は外部医育・医療機関や製薬企業と連携をさらに密にしていくことを検討している。

#### ＜自己評価の実施結果と対応状況＞

毎年度成果報告書を作成することにより研究の進行状況や今後の計画について見直している。また、成果報告会を開催し、班員相互の評価の場としている。研究の進捗状況は翌年の研究費配分の参考としている。

#### ＜外部(第三者)評価の実施結果と対応状況＞

毎年度外部評価委員に書面を提出し、評価を受けている。評価内容は班員へフィードバックし、自己評価と共に翌年の研究費配分の参考としている。

#### ＜研究期間終了後の展望＞

MAM 研究の成果は、オルガネラ研究に新たな分野を開拓するという点で、細胞生物学において極めて重要であるが、神経変性疾患など様々な疾患の分子レベルでの理解をもたらすことで多くの医学分野へ波及効果をもたらすことが期待される。さらにこれまで推進してきた若手研究者(ポスドク・大学院生)の国際的な次世代研究者への育成も期待できる。また現在本研究組織のセンター化に向けて学内調整を行っており、数年後の設立を目指している。

#### ＜研究成果の副次的効果＞

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

現在のところ実用化や特許取得にまでは至っていないが、柳らの MITOL 活性化剤を用いた抗老化薬をはじめいくつかの研究成果については製薬企業との連携による実用化を目指して検討を行っている。

12 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) \_\_\_\_\_

13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには\*を付すこと。

<雑誌論文>

1. \*Takeda, K., Nagashima, S., Shiiba, I., Uda, A., Tokuyama, T., Ito, N., Fukuda, Y., Matsushita, N., Ishido, S., Iwawaki, T., Uehara, T., Inatome, R and Yanagi, S. MITOL prevents ER stress-induced apoptosis by IRE1 $\alpha$  ubiquitylation at ER-mitochondria contact sites *EMBO J in press* 査読有り (IF:10.557)
2. Kinoshita-Kawada M, Hasegawa H, Hongu T, Yanagi S, Kanaho Y, Masai I, Mishima T, Chen X, Tsuboi Y, Rao Y, Yuasa-Kawada J, Wu JY. A crucial role for Arf6 in the response of commissural axons to Slit. *Development*. 146(3), pii: dev172106 (2019) 査読有り (IF:6413)
3. \*Kimura, H., Arasaki, K., Iitsuka, M., Tagaya, M., Syntaxin 17 recruits ACSL3 to lipid microdomains in lipid droplet biogenesis. *Contact (Thousand Oaks)* 2, DOI: 10.1177/2515256419838719 (2019) 査読有り
4. \*Shiratori, K., Kanemaru, K., Ogura, T., Nakajima, A., Sugizaki, Y., Fukuyama, T., Iwakura, Y., Nakamura, Y., Fukami, K. Epidermal loss of phospholipase C $\delta$ 1 attenuates irritant contact dermatitis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2019) 査読有り (IF: 2.559)
5. \*Kudo, K., Yoneda, A., Sakiyama, D., Kojima, K., Miyaji, T., Yamazaki, M., Yaita, S., Hyodo, T., Satow, R., Fukami, K. Cell surface CD63 increased by up-regulated poly lactosamine modification sensitizes human melanoma cells to the BRAF inhibitor PLX4032. *FASEB J.* 33(3):3851-3869 (2019) 査読有り (IF: 5.595)
6. Wei, Q., Boulais, PE., Zhang, D., Pinho, S., Tanaka, M., Frenette, PS.. Maae expressed by macrophages, but not erythroblasts, maintains postnatal murine bone marrow erythroblastic islands. *Blood* 133:1222-32 (2019) 査読有り
7. \*Okamoto H, Yoshimatsu Y, Tomizawa T, Kunita A, Takayama R, Morikawa T, Komura D, Takahashi K, Oshima T, Sato M, Komai M, Podyma-Inoue KA, Uchida H, Hamada H, Fujiu K, Ishikawa S, Fukayama M, Fukuhara, T, Watabe T. Interleukin-13 receptor  $\alpha$ 2 is a novel marker and potential therapeutic target for human melanoma. *Sci Rep.* 9(1), 1281 (2019) 査読有り (IF: 4.122)
8. Hayashi Y, Harada Y, Kagiya Y, Nishikawa S, Ding Y, Imagawa J, Shingai N, Kato N, Kitaura J, Hokaiwado S, Maemoto Y, Ito A, Matsui H, Kitabayashi I, Iwama A, Komatsu N, Kitamura T, Harada H. NUP98-HBO1-fusion generates phenotypically and genetically relevant chronic myelomonocytic leukemia pathogenesis. *Blood Adv.* 9, 1047-1060 (2019) 査読有り
9. 池田直輝, 田中正人, 組織—骨髄連環による組織修復機構 実験医学 37(7), in press (2019)
10. Ikeda, N., Asano, K., Kikuchi, K., Uchida, Y., Ikegami, H., Takagi, R., Yotsumoto, S., Shibuya, T., Makino-Okamura, C., Fukuyama, H., Watanabe, T., Ohmuraya, M., Araki, K., Nishitai, G., Tanaka, M.. Emergence of immunoregulatory Ym1(+)/Ly6C(hi) monocytes during recovery phase of tissue injury. *Sci Immunol* 3:eaat0207 (2018) 査読有り \* (IF:)
11. \*Kikuchi, K., Iida, M., Ikeda, N., Moriyama, S., Hamada, M., Takahashi, S., Kitamura, H.,

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

- Watanabe, T., Hasegawa, Y., Hase, K., Fukuhara, T., Sato, H., Kobayashi, EH., Suzuki, T., Yamamoto, M., Tanaka, M., Asano, K.. Macrophages Switch Their Phenotype by Regulating Maf Expression during Different Phases of Inflammation. *J Immunol* **201**: 635-51 (2018) 査読有り (IF:4.539)
12. Shinde, PV., Xu, HC., Maney, SK., Kloetgen, A., Namineni, S., Zhuang, Y., Honke, N., Shaabani, N., Bellora, N., Doerrenberg, M., Trilling, M., Pozdeev, VI., van Rooijen, N., Scheu, S., Pfeffer, K., Crocker, PR., Tanaka, M., Duggimpudi, S., Knolle, P., Heikenwalder, M., Ruland, J., Mak, TW., Brenner, D., Pandya, AA., Hoell, JL., Borkhardt, A., Haussinger, D., Lang, KS., Lang, PA.. Tumor Necrosis Factor-Mediated Survival of CD169(+) Cells Promotes Immune Activation during Vesicular Stomatitis Virus Infection. *J Virol* **92**:e01637-17 (2018) 査読有り
  13. \* Arasaki, K., Kimura, H., Tagaya, M., Roy, C., R. *Legionella* remodels the plasma membrane-derived vacuole by utilizing exocyst components as tethers. *J. Cell Biol.* **217**(11):3863-3872 (2018) 査読有 (IF:8.784)
  14. \*Sugo, M., Kimura, H., Arasaki, K., Amemiya, T., Hirota, N., Dohmae, N., Imai, Y., Inoshita, T., Shiba-Fukushima, K., Hattori, N., Cheng, J., Fujimoto, T., Wakana, Y., Inoue, H., Tagaya, M., Syntaxin 17 regulates the localization and function of PGAM5 in mitochondrial division and mitophagy. *EMBO J.* **37**(21):e98899 (2018) 査読有 (IF:10.557)
  15. \*Maruyama, T., Baba, T., Maemoto, Y., Hara-Miyauchi, C., Hasegawa-Ogawa, M., Okano, H. J., Enda, Y., Matsumoto, K., Arimitsu, N., Nakao, K., Hamamoto, H., Sekimizu, K., Ohto-Nakanishi, T., Nakanishi, H., Tokuyama, T., Yanagi, S., Tagaya, M., Tani, K., Loss of DDHD2, whose mutation causes spastic paraplegia, promotes reactive oxygen species generation and apoptosis. *Cell Death Dis.* **9**(8):797 (2018) 査読有 (研究プロジェクト内での共同研究) (IF: 5.638)
  16. \* Arasaki, K., Nagashima, H., Kurosawa, Y., Kimura, H., Nishida, N., Dohmae, N., Yamamoto, A., Yanagi, S., Wakana, Y., Inoue, H., Tagaya, M., MAP1B-LC1 prevents autophagosome formation by linking syntaxin 17 to microtubules. *EMBO Rep.* **19**(8):e45584 (2018) 査読有 (研究プロジェクト内での共同研究) (IF: 8.568)
  17. \* Hashimoto, Y., Tanaka, H. Mitotic entry drives replisome disassembly at stalled replication forks. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **506**(1):108-113 (2018) 査読有り (IF: 2.559)
  18. Ikeda, N., Asano, K., Kikuchi, K., Uchida, Y., Ikegami, H., Takagi, R., Yotsumoto, S., Shibuya, T., Makino-Okamura, C., Fukuyama, H., Watanabe, T., Ohmura, M., Araki, K., Nishitai, G., Tanaka, M. Emergence of immunoregulatory Ym1(+)Ly6C(hi) monocytes during recovery phase of tissue injury. *Sci Immunol* **3**:eaat0207 (2018) 査読有り
  19. \*Kikuchi, K., Iida, M., Ikeda, N., Moriyama, S., Hamada, M., Takahashi, S., Kitamura, H., Watanabe, T., Hasegawa, Y., Hase, K., Fukuhara, T., Sato, H., Kobayashi, EH., Suzuki, T., Yamamoto, M., Tanaka, M., Asano, K.. Macrophages Switch Their Phenotype by Regulating Maf Expression during Different Phases of Inflammation. *J Immunol* **201**: 635-51 (2018) 査読有り (IF:4.539)
  20. Takahashi K, Podyma-Inoue KA , Takao C, Yoshimatsu Y , Muramatsu T, Inazawa J, Watabe T. Regulatory role of transforming growth factor- $\beta$  signals in the migration and tumor formation of HOC313-LM cells, an oral squamous cell carcinoma. *The Journal of the Stomatological Society*, 85: 52-61, 2018 (査読有り)
  21. Miyamoto, S., Nagamura, Y., Nakabo, A., Okabe, A., Yanagihara, K., Fukami, K., Sakai, R., Yamaguchi, H.. Aberrant alternative splicing of RHOA is associated with loss of its expression and activity in diffuse-type gastric carcinoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **495**, 1942-1947 (2018)
  22. \* Kimura, H., Arasaki, K., Ohsaki, Y., Fujimoto, T., Ohtomo, T., Yamada, J., Tagaya, M. Syntaxin 17 promotes lipid droplet formation by regulating the distribution of acyl-CoA synthetase 3. *J. Lipid Res.* **59**(5):805-819 (2018). 査読有 (IF:4.505)
  23. Asano, K., Kikuchi, K., Tanaka, M. CD169 macrophages regulate immune responses toward particulate materials in the circulating fluid. *J Biochem* **164**:77-85 (2018)
  24. 四元聡志, 田中正人. 好中球細胞外トラップの誘導機構とその生理的および病理的意義 臨

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

- 床免疫・アレルギー科 70(3), 301-306 (2018)
25. 菊池健太, 浅野謙一, 田中正人. 転写因子 Maf による腸管マクロファージの形質制御 実験医学 36(14), 2343-2348 (2018)
  26. 新崎恒平. 小胞体 SNARE タンパク質の多様な機能 生化学 90(5), 664-673 (2018)
  27. 新崎恒平. 肺炎原因菌であるレジオネラの細胞内感染経路 THE LUNG perspectives 26(4), 77-82 (2018)
  28. 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) (IF:9.130)
  29. Hirabayashi, T., Anjo, T., Kaneko, A., Senoo, Y., Shibata, A., Takama, H., Yokoyama, K., Nishito, Y., Ono, T., Taya, C., Muramatsu, K., Fukami, K., A. M. oz-Garcia, A. R. Brash, Ikeda, K., Arita, M., Akiyama, M., Murakami, M. PNPLA1 has a crucial role in skin barrier function by directing acylceramide biosynthesis. *Nat Commun.* **8**, 14609 (2017)
  30. Kanemaru, K., Nakamura, Y., Totoki, K., Fukuyama, T., Shoji, M., Kaneko, H., Shiratori, K., Yoneda, T., Inoue, T., Iwakura, Y., Kabashima K., Fukami, K. Phospholipase Cd1 regulates p38 MAPK activity and skin barrier integrity. *Cell Death & Differentiation* **24**, 1079-1090 (2017) (IF:8.184)
  31. \*Shimozawa, M., Anzai, S., Satow, R., Fukami, K. Phospholipase C d1 negatively regulates autophagy in colorectal cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **488**, 578-583. (2017) (IF: 2.559)
  32. Yamaguchi, H., Ito, Y., Miura, N., Nagamura, Y., Nakabo, A., Fukami, K., Honda, K., Sakai, R.. Actinin-1 and actinin-4 play essential but distinct roles in invadopodia formation by carcinoma cells. *Eur. J. Cell Biol.* **96**, 685-694. (2017)
  33. Murase, R., Taketomi, Y., Miki, Y., Nishito, Y., Saito, M., Fukami, K., Yamamoto, K., Murakami, M. Group III phospholipase A2 promotes colitis and colorectal cancer. *Sci. Rep.* **7**, 12261. (2017)
  34. Satow, R., Inagaki, S., Kato, C., Shimozawa, M., Fukami, K. Identification of ZIC5 as a Survival Factor of Prostate and Colorectal Cancer Cells. *Can. Sci.* **108**, 2405-2412 (2017) (IF:9.130)
  35. Yotsumoto, S., Muroi, Y., Chiba, T., Ohmura, R., Yoneyama, M., Magarisawa, M., Dodo, K., Terayama, N., Sodeoka, M., Aoyagi, R., Arita, M., Arakawa, S., Shimizu, S., Tanaka, M. Hydroperoxidation of ether-linked phospholipids accelerates neutrophil extracellular trap formation. *Sci Rep.* **7**:16026. (2017) (IF: 4.122)
  36. \*Arasaki, K., Tagaya, M. Legionella blocks autophagy by cleaving STX17 (syntaxin 17). *Autophagy* **13**, 2008-2009 (2017). (IF: 11.100)
  37. \*Arasaki, K., Mikami, Y., Shames, S. R., Inoue, H., Wakana, Y., Tagaya, M. Legionella effector Lpg1137 shuts down ER-mitochondria communication through cleavage of syntaxin 17. *Nat. Commun.* **8**, 15406 (2017). (IF: 12.353)
  38. \*武田啓佑, 柳 茂. アルツハイマー病におけるMAMの本当の役割. *BioClinica* **32**(8), 44-49 (2017)
  39. Fukuda, T., Yanagi, S. Psychiatric behaviors associated with cytoskeletal defects in radial neuronal migration. *Cellular and Molecular Life Sciences* **74**(19):3533-3552(2017) (査読有り)
  40. 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) (IF: 9.130)
  41. 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)
  42. \*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 Cδ1 regulates p38 MAPK activity and skin barrier integrity. *Cell Death & Differentiation.* **24**(6):1079-1090(2017) (査読有り) (IF: 8.339)

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

43. Nagata, S., Tanaka M. Programmed cell death and the immune system. *Nat Rev Immunol.* **17**(5):333-340 (2017) (IF: **41.982**)
44. \*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
45. Itoh, M., Suganami, T., Kato, H., Kanai, S., Shirakawa, I., Sakai, T., Goto, T., Asakawa, M., Hidaka, I., Sakugawa, H., Ohnishi, K., Komohara, Y., Asano, K., Sakaida, I., Tanaka, M., Ogawa, Y. CD11c+ resident macrophages drive hepatocyte death-triggered liver fibrosis in a murine model of nonalcoholic steatohepatitis. *JCI Insight* **2**: (2017) 査読有り
46. Li, Q., Wang, D., Hao, S., Han, X., Xia, Y., Li, X., Chen, Y., Tanaka, M., Qiu, CH.. CD169 Expressing Macrophage, a Key Subset in Mesenteric Lymph Nodes Promotes Mucosal Inflammation in Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis. *Front Immunol* **8**:669 (2017) 査読有り
47. Perez, OA., Yeung, ST., Vera-Licona, P., Romagnoli, PA., Samji, T., Ural, BB., Maher, L., Tanaka, M., Khanna, KM.. CD169(+) macrophages orchestrate innate immune responses by regulating bacterial localization in the spleen. *Sci Immunol* **2**:eaah5520 (2017) 査読有り
48. Piao, X., Yamazaki, S., Komazawa-Sakon, S., Miyake, S., Nakabayashi, O., Kurosawa, T., Mikami, T., Tanaka, M., Van Rooijen N, Ohmuraya M, Oikawa A, Kojima Y, Kakuta S, Uchiyama Y, Nakano H. Depletion of myeloid cells exacerbates hepatitis and induces an aberrant increase in histone H3 in mouse serum. *Hepatology* **65**:237-52 (2017) 査読有り
49. Wang, D., Li, Q., Yang, Y., Hao, S., Han, X., Song, J., Yin, Y., Li, X., Tanaka, M., Qiu, CH.. Macrophage Subset Expressing CD169 in Peritoneal Cavity-Regulated Mucosal Inflammation Together with Lower Levels of CCL22. *Inflammation* **40**:1191-203 (2017) 査読有り
50. Fukuhara, T., Kim J, Hokaiwado S, Nawa M, Okamoto H, Kogiso T, Watabe T., Hattori N. A novel immunotoxin reveals a new role for CD321 in endothelial cells. *PLoS One.* 2017 Oct 13;12(10):e0181502. (査読有り) (IF: **2.766**)
51. Akatsu Y, Yoshimatsu Y, Tomizawa T, Takahashi K, Katsura A, Miyazono K, Watabe T. Dual targeting of vascular endothelial growth factor and bone morphogenetic protein-9/10 impairs tumor growth through inhibition of angiogenesis. *Cancer Sci.* 2017 108(1):151-155. (査読有り) (IF: **4.372**)
52. Norita R, Suzuki Y, Furutani Y, Takahashi K, Yoshimatsu Y, Podyma-Inoue KA, Watabe T., Sato Y. Vasohibin-2 is required for epithelial-mesenchymal transition of ovarian cancer cells by modulating transforming growth factor- $\beta$  signaling. *Cancer Sci.* 2017 Mar;108(3):419-426. (査読有り)
53. Ode T, Podyma-Inoue KA, Terasawa K, Inokuchi JI, Kobayashi T, Watabe T., Izumi Y, Hara-Yokoyama M. PDMP, a ceramide analogue, acts as an inhibitor of mTORC1 by inducing its translocation from lysosome to endoplasmic reticulum. *Exp Cell Res.* 2017 350(1):103-114. (査読有り)
54. Nakamura, Y., Fukami, K. Regulation and physiological functions of mammalian phospholipase C. *J Biochem.* **161**(4):315-321 (2017) (査読有り)
55. Y. Nakamura, Fukami, K.. Regulation and physiological functions of mammalian phospholipase C. *J. Biochem.* 161.315-321(2017)
56. Simmen, T., and Tagaya, M. Organelle communication at membrane contact sites (MCS): From curiosity to center stage in cell biology and biomedical research. *Adv. Exp. Med. Biol.* **997**, 1-12 (2017).
57. Tagaya, M., and Arasaki, K. Regulation of mitochondrial dynamics and autophagy by the mitochondria-associated membrane. *Adv. Exp. Med. Biol.* **997**, 33-47 (2017).
58. \*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) (IF: **8.568**)
59. \*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) (IF: **4.122**)

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

60. Okubo, Y., Uchida, H., Wakata, A., Suzuki, T., Shibata, T., Ikeda, H., Yamaguchi, M., Cohen, J. B., Glorioso, J. C., Tagaya, M., Hamada, H., 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)
61. 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.* **100**, 43-53 (2016) (査読有り)
62. 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)
63. \*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)
64. 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)
65. Morikawa M, Koinuma D, Mizutani A, Kawasaki N, Holmborn K, Sundqvist A, Tsutsumi S, Watabe T, Aburatani H, Heldin CH, Miyazono K. *Stem Cell Reports.* 2016 Jan 12;6(1):64-73. (査読有り) (IF: 6.537)
66. Katsura A, Suzuki HI, Ueno T, Mihira H, Yamazaki T, Yasuda T, Watabe T, Mano H, Yamada Y, Miyazono K. *Genes Cells.* 2016 Jan;21(1):99-116. (査読有り)
67. Terasawa K, Tomabechi Y, Ikeda M, Ehara H, Kukimoto-Niino M, Wakiyama M, Katarzyna A Podyma-Inoue, Anupama R Rajapakshe, Watabe T, Shirouzu M, Miki Hara-Yokoyama. Lysosome-associated membrane proteins-1 and -2 (LAMP-1 and LAMP-2) assemble via distinct modes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016 Jan. O; 479(3); 489-495 (査読有り)
68. Ogata F, Fujii K, Matsumoto S, Nakayama Y, Shibata M, Oike Y, Koshima I, Watabe T, , Nagai R, Manabe I. Excess lymphangiogenesis co-operatively induced by macrophages and CD4+ T cells drives the pathogenesis of lymphedema. *Journal of Investigative Dermatology.* 2016 Mar.; 136(3); 706-714 (査読有り)
69. Muguruma K, Yakushiji F, Kawamata R, Akiyama D, Arima R, Shirasaka T, Kikkawa Y, Taguchi A, Takayama K, Fukuhara, T., Watabe T, Ito Y, Hayashi Y. Novel Hybrid Compound of a Plinabulin Prodrug with an IgG Binding Peptide for Generating a Tumor Selective Noncovalent-Type Antibody-Drug Conjugate. *Bioconj. Chem.* 2016 Jul.; 27(7); 1606-1613 (査読有り)
70. Hiroki, I., Ani, K., Tagaya, M. SNARE-associated proteins and receptor trafficking. *Receptors Clin. Investig.* 3, e1377 (2016) (IF: 13.251)
71. \*Kudo, K., Uchida, T., Sawada, M., Nakamura, Y., Yoneda, A., Fukami K. Phospholipase C  $\delta$ 1 in macrophages negatively regulates TLR4-induced proinflammatory cytokine production and Fc $\gamma$  receptor-mediated phagocytosis. *Adv. Biol. Regul.* **61**, 68-79 (2016) 査読有り
72. 浅野謙一, 田中正人. 死細胞貪食マクロファージ 実験医学 34(7), 1089-1094 (2016)
73. \*Asano, K., Takahashi, N., Ushiki, M., Monya, M., Aihara, F., Kuboki, E., Moriyama, S., Iida, M., Kitamura, H., C.H. Qiu, Watanabe, T., Tanaka, M. Intestinal CD169(+) macrophages initiate mucosal inflammation by secreting CCL8 that recruits inflammatory monocytes. *Nat Commun* 6:7802. 2015. (査読有り) (IF: 12.353)
74. \*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) (IF: 12.353)
75. Wakana, Y., Kotake, R., Oyama, N., Murate, M., Kobayashi, T., Arasaki, K., Inoue, H., 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) (IF: 3.512)

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

76. Inoue, H., Matsuzaki, Y., Tanaka, A., Hosoi, K., Ichimura, K., Arasaki, K., Wakana, Y., Asano, K., Tanaka, M., Okuzaki, D., Yamamoto, A., Ani, K., 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) (IF: 4.431)
77. Sekino, S., Kashiwagi, Y., Kanazawa, H., Takada, K., Baba, T., Sato, S., Inoue, H., Kojima, M., Ani, 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) (IF: 5.324)
78. 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)
79. Kanemaru, K., Matsuyuki, A., Nakamura, Y., 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)
80. Tanaka, M., Nishitai, G. Immune Regulation by Dead Cell Clearance. *Curr Top Microbiol Immunol.* (2015) *Exp. Dermatol*
81. Conde, P., Rodriguez, M., van der Touw, W., Jimenez, A., Burns, M., Miller J, Brahmachary M., Chen, HM., Boros, P., Rausell-Palamos, F., Yun, TJ., Riquelme, P., Rastrojo, A., Aguado, B., Stein-Streilein, J., Tanaka, M., Zhou, L., Zhang, J., Lowary, TL., Ginhoux, F., Park, CG., Cheong, C., Brody, J., Turley, SJ., Lira, SA., Bronte, V., Gordon, S., Heeger, PS., Merad, M., Hutchinson, J., Chen, SH., Ochando, J.. DC-SIGN(+) Macrophages Control the Induction of Transplantation Tolerance. *Immunity* **42**:1143-58 (2015) 査読有り (IF: 19.734)
82. Motomura, Y., Kanno, S., Asano, K., Tanaka, M., Hasegawa, Y., Katagiri, H., Saito, T., Hara, H., Nishio, H., Hara, T., Yamasaki, S.. Identification of Pathogenic Cardiac CD11c+ Macrophages in Nod1-Mediated Acute Coronary Arteritis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **35**:1423-33 (2015) 査読有り
83. 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)
84. 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
85. 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)
86. 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)
87. 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)
88. Kanemaru, K., Matsuyuki, A., Nakamura, Y., 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
89. 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 126-132, (2015)
90. 吉松康裕, 渡部徹郎 リンパ管新生.病理と臨床・別刷 Vol.33 p.83-90 (2015)
91. 渡部徹郎 がん転移における腫瘍リンパ管新生の役割とその分子機構 実験医学 増刊号 「がん微小環境と標的治療」 Vol. 33 No.5 p.139-145 (2015)
92. 田中正人, 浅野謙一. 死細胞貪食機構とその意義 日本臨牀 再生医療 **1080**, 573-577 (2015)
93. Tagaya, M., Arakaki, K., Inoue, H., Kimura, H.. Moonlighting functions of the NRZ (mammalian Dsl1) complex. *Front. Cell Dev. Biol.* **2**, 25 (2014)
94. \*Satow, R., Hirano, T., Batori, R., Nakamura, T., Murayama, Y., Fukami K. Phospholipase C delta

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

- 1 induces E-cadherin expression and suppresses malignancy in colorectal cancer cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 111:13505-13510 (2014) (査読有り) (IF: 9.504)
95. Nakamura, Y., Kanemaru, K., Kojima, R., Hashimoto, Y., Marunouchi, T., Oka, N., Ogura, T., Tanonaka, K., Fukami, K.. Simultaneous loss of phospholipase Cd1 and phospholipase Cd3 causes cardiomyocyte apoptosis and cardiomyopathy. Cell Death & Disease 5, e1215 doi:10.1038/cddis.2014.181 (2014) (査読有り)
96. 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. 26:896-906 (2015) 査読有り
97. Doi, H., Ushiyama, M., Baba, T., Tani, K., Shiina, M., Ogata, K., Miyatake, S., Fukuda-Yuzawa, Y., Tsuji, S., Nakashima, M., Tsurusaki, Y., Miyake, N., Saitsu, H., Ikeda, S., Tanaka, F., Matsumoto, N., and Yoshida, K. Late-onset spastic ataxia phenotype in a patient with a homozygous DDHD2 mutation. Sci. Rep. 4, 7132 (2014) 査読有り
98. Miyazaki H, Yoshimatsu Y, Akatsu Y, Mishima K, Fukayama M, Watabe T. (2014) Miyazono K. Expression of platelet-derived growth factor receptor  $\beta$  is maintained by Prox1 in lymphatic endothelial cells and is required for tumor lymphangiogenesis. Cancer Sci. 105(9):1116-23. (査読有り)
99. Fukami, K., Nakamura, Y.. The role of phospholipase C isozymes in cellular homeostasis. Phospholipases in Health and Disease 10,201-210 (2014)
100. 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)
101. 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)
102. 浅野謙一、唐澤一徳、田中正人. CD169 発現常在マクロファージによる組織恒常性維持と免疫制御 細胞工学 33(12), 1261-1266 (2014)
103. Itoh, F., Watabe T., Miyazono, K. Roles of TGF- $\beta$  family signals in the fate determination of pluripotent stem cells. Seminars in Cell & Developmental Biology. 32, 98-106 (2014)
104. 福原武志、渡部徹郎 TGF- $\beta$  シグナルからみた血管制御の均衡と破綻. 日本血栓止血学会誌 Vol. 25 No.5 p.609-614 (2014)渡部徹郎 発生過程ならびに疾患におけるリンパ管形成. 血管生物学の進歩と血液内科 Vol. 69 No.3 p.361-367 (2014)

### <図書>

1. 深見希代子. 第1章 遺伝子工学実践編 概論、第2章 ゲノム DNA 解析・mRNA 解析、第3章 転写制御解析、第5章 遺伝子導入とタンパク質の発現、第6章 タンパク質検出法と機能解析 「基礎講義遺伝子工学 II」 深見希代子、山岸明彦 編集、東京化学同人、1-8,9-21,22-28,36-49,50-57(2018)
2. 中村由和. 4章 RNAi による遺伝子発現制御, 7章タンパク質検出法と機能解析(2), 9章タンパク質間結合の解析法「基礎講義遺伝子工学 II」 深見希代子、山岸明彦 編集、東京化学同人、29-36, 58-68, 75-86 (2018)
3. 深見希代子、遺伝子解析技術、レポーターアッセイ、ゲルシフトアッセイ「遺伝子工学」根岸和雄、中西徹 編集、広川書店、p105-110 (2017)
4. 深見希代子、幹細胞と再生医療「遺伝子工学」根岸和雄、中西徹 編集、広川書店 p124-129 (2017)
5. 深見希代子、生殖医療「遺伝子工学」根岸和雄、中西徹 編集、広川書店 p136-140 (2017)
6. Tokuyama T., Yanagi, S. Mitochondrial ubiquitin ligase MITOL/MARCH5 Encyclopedia of Signaling Molecules, 2nd Edition (2017)
7. 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)
8. 渡部徹郎 ALK1 サイトカイン・増殖因子キーワード事典 p.304-305 (2015)
9. 渡部徹郎 BMP-9/10 サイトカイン・増殖因子キーワード事典 p.316-317 (2015)

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

10. 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. 下巻- エル・アイ・シー 271-282 (2014)

<学会発表>

1. Watabe, T. GF- $\beta$ -induced cell cycle arrest is associated with increased migration and metastasis of oral squamous carcinoma cells.. 11th AACR-JCA Joint Conference 2019.02.08 Maui, Hawaii
2. Campelo, F., Wakana, Y., van Galen, J., Turacchio, G., Parashuraman, S., Kozlov, M. K., Tagaya, M., Garcia-Parajo, M. F., Malhotra, V., Lipid homeostasis controls the shape, function and organization of the Golgi membranes, “The 2018 Golgi meeting: Membrane trafficking in cell organization and homeostasis”, 2018/10, Sorrento, Italy
3. Tanaka M., Resolution of inflammation and tissue repair by immunoregulatory monocytes. Cytokines2018, 2018, 10/27~31, Boston
4. Tagaya, M., Kimura, H., Arasaki, K., Ohsaki, Y., Fujimoto, T., Syntaxin 17 interacts with acyl-CoA synthetase 3 and regulates its translocation from the mitochondria-associated membrane to lipid droplets. EMBO Workshop “Membrane Contact Sites in Health and Disease”. 2018/09, Arosa, Switzerland (招待講演)
5. Tanaka M., The role of immunoregulatory monocytes in the recovery phase of tissue injury. Australia-Japan Meeting on Cell Death, 2018, 5/22~23, Tokyo
6. Yanagi S., Roles of mitochondrial ubiquitin ligase MITOL in mitochondrial dynamics and aging-related diseases. International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018, 2018, 2/17, Chiba (招待講演)
7. Tagaya, M., Versatile functions of syntaxin 17 in the ER-mitochondria contact site. Gordon Research Conference “Molecular Membrane Biology”, 2017/7, Andover, NH, USA
8. Kimura, H., Arasaki, K., Ohsaki, Y., Fujimoto, T., and Tagaya, M. Syntaxin 17 promotes lipid droplet formation by regulating the distribution of acyl-CoA synthetase 3. Gordon Research Conference “Molecular Membrane Biology”, 2017/7, Andover, NH, USA
9. Arasaki, K., Mikami, Y., Shames, S. R., and Tagaya, M., *Legionella* effector Lpg1137 shuts down ER-mitochondria communication through cleavage of syntaxin 17. Gordon Research Conference “Molecular Membrane Biology”, 2017/7, Andover, NH, USA
10. Miyagawa, T., Hasegawa, K., Aoki, Y., Watanabe, T., Arasaki, K., Wakana, Y., Asano, K., Tanaka, M., Yamaguchi, H., Tagaya, M., and Inoue, H. A novel SNARE complex containing Bet1 is required for efficient MT1-MMP trafficking to invadopodia in invasive cancer cells. JCS International conference “Cellular dynamics: membrane-cytoskeleton interaction”, 2017/5, Southbridge, MA, USA
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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.
16. 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
17. Sakiyama, D., Kudo, K., Yoneda, A., Fukami, K. Alteration in glycosylation of melanoma

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

- cells upon vemurafenib treatment. The 9<sup>th</sup> Korea-Japan Conference on Cellular Signalling for Young Scientists, 2016/7, Seoul
18. Simozawa M., Satow R., Fukami K. PLC delta1 regulates autophagy in colorectal cancer cells. 2016/7, Seoul
  19. 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
  20. 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)
  21. Fukami, K., Loss of phospholipase Cδ1 impairs epidermal barrier and skin inflammation. The 2nd special international symposium on Phospholipid-related signaling in physiology and pathology. 2015/12, Gyeongju/Korea
  22. Tanaka M., The role of CD169 macrophages in immune regulation. KAI 2015 Conference, 2015, 11/12, Seoul
  23. 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
  24. Yoneda A., Marie Morgan-Fisher., Fukami K., 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. 9<sup>th</sup> International Conference on Proteoglycans and 10th Pan-Pacific Connective Tissue Societies Symposium, 2015/8, Seoul (招待講演) (口頭)
  25. Arasaki, K., Sugo, M., Hirota, N., Dohmae, N., Carolina Ortiz-Sandoval, Thomas Simmen, Imai, Y., Hattori, N., and Tagaya, M., Regulation of mitochondrial division and mitophagy by syntaxin 17, Multifaceted Mitochondria, July, Chicago 2015
  26. 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
  27. Kudo K., Uchida T., Yoneda A., Fukami, K. The Cellular Functions of Phospholipase Cδ1 in Macrophages, 6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators, 2015/2, Tokyo.
  28. Nakamura Y., Kanemaru K., Fukami, K. Phospholipase C δ1 is required for epidermal barrier formation, 6th international conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators, 2015/2, Tokyo.
  29. Watabe, T. Roles of TGF-β Family signals in the Formation of Vascular Systems in Tumor Microenvironment. IVBM 2014 The 18th International Vascular Biology Meeting (Kyoto, Japan) 2014/4
  30. Watabe, T. Roles of signalling networks in the endothelial- mesenchymal transition. TGF-β Meeting 2014 (Leiden, The Netherland) 2014/5
  31. Watabe, T. Roles of BMP-9 Signals during the formation of lymphatic vessels. 10th International BMP Conference (Berlin, Germany) 2014/9
  32. Watabe, T. Roles of signal networks during the formation and maintenance of tumor vasculature Joint International Symposium on TGF-β Family and Cancer (Tsukuba, Japan) 2015/1
  33. Tanaka M., The role of CD169 macrophages in dead cell clearance and inflammatory regulation 2nd International Meeting of Clearance of Dying Cells and Debris in Healthy and Diseased Immune System. 2014, 10/6, Rhode
  34. Watabe, T. Roles of BMP-9 Signals during the formation of lymphatic vessels. 10<sup>th</sup> International BMP Conference (Berlin, Germany) 2014/9 (口演)
  35. Watabe, T. Roles of signalling networks in the endothelial- mesenchymal transition. TGF-β Meeting 2014 (Leiden, The Netherland) 2014/5 (口演)
  36. Watabe T. Roles of TGF-β Family signals in the Formation of Vascular Systems in Tumor Microenvironment. IVBM 2014 The 18<sup>th</sup> International Vascular Biology Meeting (Kyoto,

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

Japan) 2014/4 (シンポジウム)

(国内発表)

37. 橋本吉民、田中弘文. 分裂期進行に伴う停止した複製フォークからのレプリソーム解離機構の解析、第 41 回日本分子生物学会年会、2018 年 11 月、横浜。
38. 田邊栞、田中弘文、橋本吉民. DNA 鎖間架橋部位における BRCA1 依存的なレプリソーム解離機構の解析、第 41 回日本分子生物学会年会、2018 年 11 月、横浜。
39. 古川真帆、橋本吉民、田中弘文. Kintoun/H10BH-BP と Topoisomerase 2A の関連性、第 41 回日本分子生物学会年会、2018 年 11 月、横浜
40. 中村由和. 皮膚バリアの仕組みとその異常が引き起こす疾患、模擬講義、埼玉県立三郷北高等学校、2018/11、埼玉
41. 金丸佳織、中村由和、深見希代子. ホスホリパーゼ Cδ1 は p38MAPK の活性および皮膚のバリア機能を制御する、東京薬科大学生命科学部 25 周年記念シンポジウム、2018/10、東京
42. 深見希代子. 細胞膜リン脂質の多彩な生理機能、安田女子大学学術講演会 2018/10、広島 (招待講演) (口頭)
43. 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による表皮角化細胞の機能制御、第 69 回日本皮膚科学会中部支部学術大会、シンポジウム、2018/10、大阪 (招待講演) (口頭)
44. 佐藤礼子、深見希代子. 日本癌学会奨励賞受賞講演、第 77 回日本癌学会、2018/9、大阪
45. 中村由和、金丸佳織、深見希代子. 表皮バリア形成におけるイノシトールリン脂質代謝酵素ホスホリパーゼ Cδ1 の役割、第 91 回日本生化学会、2018/9、京都 (招待講演) (口頭)
46. 金丸佳織、中村由和、深見希代子. ホスホリパーゼ Cδ1 は p38MAPK の活性および皮膚のバリア機能を制御する、第 91 回日本生化学会、2018/9、京都
47. 福山堯嗣、豊田千穂、千葉優希、中村由和、深見希代子. 細胞膜リン脂質がケラチノサイトの分化に与える影響の解析、第91回日本生化学会、2018/9、京都
48. 工藤光野、崎山大輝、宮地建樹、米田敦子、深見希代子. メラノーマ細胞の BRAF 阻害剤耐性における CD63 の N-型糖鎖の機能、第 91 回日本生化学会、2018/9、京都
49. 松原愛、米田敦子、金丸佳織、中村由和、深見希代子. イノシトールリン脂質の新たな細胞膜動態、第91回日本生化学会、2018/9、京都
50. 稲垣翔太、加藤千明、下澤誠、佐藤礼子、深見希代子. ZIC5 は PDGFD を介して FAK や STAT3 を活性化し、前立腺癌及び大腸癌の薬剤耐性を促進する、第 91 回日本生化学会、2018/9、京都
51. 萱野日菜子、下澤誠、杉崎裕子、須川結衣、中村由和、深見希代子. 細胞膜リン脂質の量の変化が細胞体積に与える影響の解析、第91回日本生化学会、2018/9、京都
52. 久保田汐里、麻田惇、佐藤礼子、深見希代子. 大腸癌進展における Phospholipase Cδ1 の作用機序の解明、第91回日本生化学会、2018/9、京都
53. 木村葉那、新崎恒平、多賀谷光男、MAM における脂質ラフト様構造は脂肪滴形成に重要である、第 91 回日本生化学会大会、2018/09、京都
54. 小伊藤拓海、新崎恒平、多賀谷 光男、Rab33b を制御するレジオネラエフェクターの探索、第 91 回日本生化学会大会、2018/09、京都
55. 小田切ゆか、長谷川花奈、多賀谷光男、井上弘樹、MT1-MMP は浸潤性乳がん細胞において ER-Golgi SNARE Bet1 と相互作用し、Bet1 をエンドソームにリクルートする第 91 回日本生化学会大会、2018/09、京都
56. 工藤光野、崎山大輝、小島魁、宮地建樹、米田敦子、深見希代子. BRAF 変異ヒトメラノーマ細胞の Vemurafenib 耐性における CD63 の N-型糖鎖の機能、第 37 回日本糖質学会、2018/8、仙台
57. Yuichi Wakana, Mutsumi Tateishi, Rei Okuma, Chiaki Watanabe, Masato Taoka, Mitsuo Tagaya, Proteomic mapping of ER-Golgi contact sites identifies the V-ATPase subunit ATP6V0A2 as a potential regulator of cargo processing during CARTS biogenesis、第 70 回日本細胞生物学会・第 51 回日本発生生物学会合同大会 2018/06、東京
58. 久保田汐里、麻田惇、佐藤礼子、深見希代子. Molecular Mechanisms of Phospholipase Cδ1 in

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

- Colorectal Cancer Cells、第 70 回日本細胞生物学会、2018/6 東京
59. 若菜裕一、根本拓海、林開人、田岡万悟、多賀谷光男、小胞体膜コレステロールセンサー SCAP による小胞体-ゴルジ体膜接触を介した CARTS 輸送小胞形成の制御、第 60 回日本脂質生化学会 2018/05、東京
  60. 下澤誠、佐藤礼子、深見希代子、大腸がん細胞における KRAS 活性変異は PL Cδ1 の発現抑制を介してオートファジーを促進する、第 60 回日本脂質生化学会、2018/5、東京
  61. 新崎恒平、木村葉那、大崎雄樹、多賀谷光男、Syntaxin 17 は ACSL3 の局在と機能を制御することで脂肪滴形成を促進する、第 123 回日本解剖学会総会、2018/03、東京 (招待講演)
  62. 保阪拓利、小林俊木、前本佑樹、伊藤昭博 COPII 結合タンパク質である Sec16B の新機能の解明 日本農芸化学会 2018 年度大会、2018/3、名古屋
  63. 柳 茂、長島 駿、徳山剛士、武田啓佑、稲留涼子：MITOL/MARCH5 によるミトコンドリアダイナミクス制御と MAM 機能制御 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) シンポジウム、2017、12/9、神戸
  64. 福田敏史：CAMDI 欠損マウスの HDAC6 特異的阻害剤による大脳皮質神経細胞の移動異常と自閉症様行動の回復 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) ワークショップ、2017、12/6、神戸
  65. Arasaki, K., Tagaya, M., Multiple function of syntaxin 17 on the endoplasmic reticulum-mitochondria contact sites、ConBio2017、2017/12、神戸 (招待講演)
  66. Kimura, H., Arasaki, K., Tagaya, M., MAP1B-LC1 regulates the biogenesis of lipid droplets、ConBio2017、2017/12、神戸
  67. Nemoto, T., Wakana, Y., Hayashi, K., Tagaya, M., The endoplasmic reticulum (ER) cholesterol sensor SCAP interacts with VAPA-OSBP-Sac1 complex at ER-Golgi contact sites、ConBio2017、2017/12、神戸
  68. Maruyama, T., Maemoto, Y., James Okano, H., Hara, N., Tagaya, M., Ani, K., Loss of DDHD2 induces death of motor neuron through reactive oxygen species、ConBio2017、2017/12、神戸
  69. Hasegawa, K., Miyagawa, T., Aoki, Y., Watanabe, T., Yamaguchi, H., Tagaya, M., Inoue, H., Invasive cancer cell-specific novel SNARE complexes are required for efficient MT1-MMP trafficking to invadopodia、ConBio、2017/12、神戸
  70. 宇田葵、伊藤直樹、武田啓佑、稲留涼子、柳 茂：ミトコンドリア膜型ユビキチンリガーゼ MITOL による老人斑の形成制御と病態解析、2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) . 2017、12/6、神戸
  71. 福田 圭、齊藤 碧、三瓶琴乃、吉岡大介、柳 茂、松下暢子：DNA 損傷修復機構におけるヒストンアセチル化酵素群の機能解析、2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) . 2017、12/6、神戸
  72. 武田啓佑、長島 駿、徳山剛士、稲留涼子、柳 茂：MITOL は小胞体-ミトコンドリア接触場において小胞体ストレス応答を制御する、2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) . 2017、12/7、神戸
  73. 椎葉一心、武田啓佑、稲留涼子、柳 茂：ミトコンドリアユビキチンリガーゼ MITOL による Parkin のユビキチン化を介したマイトファジーの制御機構、2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) . 2017、12/7、神戸
  74. 徳山剛士、武田啓佑、松野圭悟、塩田実優、松下暢子、稲留涼子、柳 茂：ミトコンドリアユビキチンリガーゼ MITOL は Drp1 の制御を通して心臓老化を防いでいる、2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) . 2017、12/8、神戸
  75. 佐藤礼子、遠藤未来、加藤千明、稲垣翔太、深見希代子、神経冠形成遺伝子群に対するスクリーニングによる薬剤耐性促進因子の同定と機能解析、第 90 回日本生化学会 (ConBio2017)、2017/12、神戸
  76. 麻田惇、馬鳥亮介、佐藤礼子、深見希代子、大腸癌における PLCδ1 の PKC を介した作用メカニズムの解析、第 90 回日本生化学会 (ConBio2017)、2017/12、神戸
  77. 下澤誠、安斎咲希帆、佐藤礼子、深見希代子、大腸癌細胞において PLCδ1 はオートファジーを制御する、第 90 回日本生化学会 (ConBio2017)、2017/12、神戸
  78. 工藤光野、崎山大輝、宮地建樹、米田敦子、深見希代子、メラノーマ細胞の BRAF 阻害剤

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

- 感受性におけるCD63のN-型糖鎖修飾の役割、第90回日本生化学会 (ConBio2017)、2017/12、神戸
79. 藤中良介、矢板咲音里、木村美紗、松原愛、米田敦子、深見希代子、PLCδ1 はインテグリンを介したがん細胞の接着・遊走を制御する Regulation of integrin-mediated cancer cell migration and adhesion by PLCδ1. 第90回日本生化学会 (ConBio2017)、2017/12、神戸
  80. 田中正人、酸化脂質によるneutrophil extracellular trap の形成、生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) 2017/12
  81. 豊田千穂、福山堯嗣、中村由和、深見希代子、ホスファチジルイノシトール 4,5-二リン酸結合タンパク質の網羅的探索、第 90 回日本生化学会(ConBio2017)、2017/12、神戸
  82. 橋本吉民、田中弘文、分裂期誘導によるレプリソーム解離機構の in vitro 解析、第 40 回日本分子生物学会年会、2017/12、神戸  
古川真帆、橋本吉民、田中弘文、Kintoun/H10BH-BP は Topoisomerase 2A の分解制御に関与する、第 40 回日本分子生物学会年会、2017/12、神戸
  83. 三上麻綾、大石奈央子、前本佑樹、橋本吉民、田中弘文、C6orf62 と相互作用する因子の同定、第 40 回日本分子生物学会年会、2017/12、神戸
  84. Totoki, K., Shoji, M., Nakamura, Y., Nakaminam, H., Nakase, K., Noguchi, M., Fukami, K., Functional analysis of lipid-metabolizing enzyme of S.aureus、第 42 回日本研究皮膚科学会、2017/12、高知
  85. Fukuyama, T., Toyoda, C., Nakamura, Y., Fukami, K., PLCg1 is required for normal formation of sebaceous glands、第 42 回日本研究皮膚科学会、2017/12、高知
  86. 柳 茂、長島 駿、武田啓佑、徳山剛士：MAM の新たな役割と疾患との関連 第 17 回日本ミトコンドリア学会年会 シンポジウム. 2017, 11/22, 京都 (招待講演)
  87. 椎葉一心、武田啓佑、稲留涼子、柳 茂：ミトコンドリアユビキチンリガーゼ MITOL による Parkin のユビキチン化を介したマイトファジーの制御機構 第 17 回日本ミトコンドリア学会年. 2017, 11/22, 京都
  88. 伊藤直樹、宇田 葵、武田啓佑、稲留涼子、柳 茂：ミトコンドリアユビキチンリガーゼ MITOL による Aβ凝集制御と病態解析 第 17 回日本ミトコンドリア学会年会. 2017, 11/22, 京都
  89. 伊藤直樹、柳 茂：MITOL によるアミロイド斑の形成制御と病態解析 ミトコンドリアサイエンスワークショップ 2017、2017/10、山形
  90. 椎葉一心、柳 茂：MITOL による Parkin の直接的な分解機構の解明 ミトコンドリアサイエンスワークショップ 2017、2017/10、山形
  91. 武田啓佑、柳 茂：MITOL は小胞体-ミトコンドリア接触場において、小胞体ストレスを制御する ミトコンドリアサイエンスワークショップ 2017、2017/10、山形
  92. 徳山剛士、柳 茂：ミトコンドリアダイナミクスの破綻と虚血性心疾患発症メカニズムの関連 ミトコンドリアサイエンスワークショップ 2017、2017/10、山形
  93. 佐藤礼子、深見希代子、ZIC5 は FAK や STAT3 の活性化を介してがん細胞の薬剤耐性を亢進させる、第 76 回日本癌学会学術総会、2017/9、横浜
  94. 新崎恒平、レジオネラは syntaxin 17 の分解を介して宿主防御機構を回避する、第 100 回日本細菌学会関東支部総会、2017/9、東京 (招待講演)
  95. 福田敏史、稲留涼子、柳 茂：HDAC6 特異的阻害剤による CAMDI 欠損マウスの細胞移動障害と自閉症様行動の回復 第 40 回日本神経科学大会、2017/7、千葉
  96. 伊藤直樹、宇田 葵、武田啓佑、椎葉一心、柳 茂：MITOL 欠損は Aβオリゴマーの形成を促進しアルツハイマー病を増悪させる 第 40 回日本神経科学大会. 2017, 7/20, 千葉
  97. 工藤光野、崎山大輝、宮地建樹、米田敦子、深見希代子、メラノーマ細胞のBRAF阻害剤感受性におけるCD63のN-型糖鎖修飾の役割、日本糖質学会 2017/7、旭川
  98. 田中正人、ネトースと脂質酸化、第 26 回 日本 Cell Death 学会 2017/7、東京
  99. 鈴木悠大、馬鳥亮介、麻田偲、佐藤礼子、深見希代子、大腸がんにおけるPLCδ1の機能解析、第69回日本細胞生物学会、2017/6、仙台
  100. 稲垣翔太、加藤千明、遠藤未来、佐藤礼子、深見希代子、ZIC5はPDGFDを介してFAKとSTAT3を活性化し、がんの薬剤耐性を促進する、第69回日本細胞生物学会、2017/6、仙台

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

101. Yoneda, A., M.A. Høye, J. R. Couchman., U.M.Wewer, Fukami, K.. The Phosphorylation and Distribution of Cortactin Downstream of Integrin  $\alpha 9\beta 1$  Affects Cancer Cell Behaviour. 第 69 回日本細胞生物学会 2017/6、仙台
102. 工藤光野、崎山大輝、宮地建樹、米田敦子、深見希代子、仙台メラノーマ細胞のBRAF阻害剤感受性におけるCD63のN-型糖鎖修飾の役割、第 69 回日本細胞生物学会、2017/6、仙台
103. 福山堯嗣、豊田千穂、中村由和、Suh Pann-Ghill、深見希代子、表皮におけるホスホリパーゼ C $\delta 1$  の機能解析、第 59 回日本脂質生化学会、2017/6、京都
104. 十時謙伍、庄司麻土香、中村由和、中南秀将、中瀬恵亮、野口雅久、深見希代子、黄色ブドウ球菌分泌性脂質代謝酵素が病原性に与える影響の解析、第 69 回日本細胞生物学会、2017/6、仙台
105. 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
106. Fukuyama T., Toyoda C., Nakamura, Y., Fukami, K. Loss of epidermal PLC $\delta 1$  sebaceous gland hyperplasia and sparse hair. 第 41 回日本研究皮膚科学会、2016/12、仙台
107. 橋本吉民、田中弘文. Repisome disassembly during replication fork stalling、第 39 回日本分子生物学会年会、2016 年 12 月、横浜。
108. 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、2016/11、大阪
109. 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、2016/10、東京
110. 佐藤礼子、深見希代子、メラノーマの薬剤耐性を促進するZIC5の同定と機能解析、第75回日本癌学会学術総会、2016/10、横浜
111. 渡部徹郎. がん微小環境における血管内皮間葉移行(EndMT)のシグナルネットワークの役割. 第 75 回日本癌学会総会 2016.10.08
112. 工藤光野、崎山大輝、兵頭拓弥、米田敦子、深見希代子、BRAF 変異メラノーマ細胞に対する Vemurafenib 処理がエクソソームへの積荷分子のソーティングに与える影響、第89回日本生化学会大会、2016/9、仙台
113. 庄司麻土香、十時謙伍、中村由和、中南秀将、中瀬恵亮、野口雅久、深見希代子、黄色ブドウ球菌分泌物がケラチノサイトのバリアおよび炎症関連遺伝子に与える影響の解析、第 89回日本生化学会、2016/9、仙台
114. 麻田惇、馬鳥亮介、佐藤礼子、深見希代子、大腸癌におけるPLC $\delta 1$ の機能解析、第89回日本生化学会、2016/9、仙台
115. 安斎咲希帆、下澤誠、佐藤礼子、深見希代子、大腸癌がんにおけるPLC $\delta 1$ によるオートファジーの制御、第89回日本生化学会、2016/9、仙台
116. 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)
117. 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)
118. 車田征哉、舘野祐太、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
119. 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、2016/9、宮城
120. 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、2016/9、東京
121. 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 オルガネラネットワークの制御機構とその生理的意義」2016/7、岡崎
122. 田中正人、mmuneregulation by CD169 Macrophages MNCB2016、2016/6、東京

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

123. 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、2016/6、神奈川
124. 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、6/11、神奈川
125. 田中正人. Immunoregulation by CD169 Macrophages. MNCB2016、2016、6/4、東京
126. 工藤光野、兵頭拓弥、崎山大輝、米田敦子、深見希代子. BRAF 変異メラノーマ細胞に対する Vemurafenib 処理がエクソソームへの CD63 のソーティングに与える影響、第 68 回日本細胞生物学会大会、2016/6、京都
127. 土屋夏希、矢板咲音里、岡嶋さら、米田敦子、深見希代子. PIP<sub>2</sub> 量とインテグリンを介した細胞応答との相関、第68回日本細胞生物学会大会、2016/6、京都
128. 福山堯嗣、豊田千穂、Suh Pann-Ghill、中村由和、深見希代子. ホスホリパーゼCγ1は正常な皮脂腺形成に必要である、第68回日本細胞生物学会大会、2016/6、京都
129. 工藤光野、兵頭拓弥、崎山大輝、米田敦子、深見希代子. BRAF 変異メラノーマ細胞に対する Vemurafenib 処理がエクソソームへの CD63 のソーティングに与える影響、第5回医薬工シンポジウム、2016/6、東京
130. 下澤誠、佐藤礼子、深見希代子. PLCδ1によるオートファジーの制御、第58回日本脂質生化学会、2016/6、秋田
131. 十時謙伍、金丸佳織、中村由和、深見希代子. ケラチノサイトの細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度上昇、表皮バリア形成におけるホスホリパーゼCd1の役割、第58回日本脂質生化学会、2016/6、秋田
132. 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、横浜 (招待講演)
133. 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)
134. 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
135. 佐藤礼子、深見希代子. メラノーマ悪性化を促進する遺伝子の探索と機能解析、第 88 回日本生化学会、2015/12、神戸
136. 中村由和、金丸佳織、深見希代子.ホスホリパーゼ Cδ 1 は正常な皮膚バリアの形成に必要である、第 88 回日本生化学会、2015/12、神戸
137. 下澤誠、佐藤礼子、深見希代子. 大腸がん細胞において PLCδ1 はオートファジーを制御する、第 88 回日本生化学会、2015/12、神戸
138. 白鳥可奈子、小倉嵩寛、中村由和、深見希代子. ホスホリパーゼ Cδ 1 欠損による刺激性接触皮膚炎抑制機構の解明、第 88 回日本生化学会、2015/12、神戸
139. 阿蘇友佳里、金森茜、芳野聖子、深見希代子、村上善則、坂本毅治.Mint3 は膀胱癌細胞の細胞増殖を制御する、第 88 回日本生化学会、2015/12、神戸
140. 橋本吉民、田中弘文. 停止した複製フォークからのレプリソーム解離機構の解析、第 38 回日本分子生物学会年会、2015 年 12 月、神戸。
141. 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、福井 (招待講演)
142. 田中正人. 細胞死を起点とする生体応答。 第 44 回日本免疫学会、2015、11/18~20、北海道
143. 浅野謙一、高橋直道、宇敷美貴子、紋谷光沙、栗飯原史明、久保木恵理佳、森山誉隆、飯田真弓、北村浩、邱春紅、渡辺貴志、田中正人. CD169 macrophage-CCL8 axis is a therapeutic target for mucosal inflammation. 第 44 回日本免疫学会、2015、11/18~20、北海道
144. 田中正人. 死細胞貪食による免疫制御。 第 31 回 Wako ワークショップ、2015、11/4、東京
145. 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、

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

- 2015/11、岡崎（招待講演）
146. 佐藤礼子、深見希代子. メラノーマの増悪を促進する遺伝子の同定と機能解析、第 74 回日本癌学会学術総会、2015/10、名古屋
  147. 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、東京（招待講演）
  148. 浅野謙一、高橋直道、宇敷美貴子、紋谷光沙、栗飯原史明、久保木恵理佳、森山誉隆、飯田真弓、北村浩、邱春紅、渡辺貴志、田中正人. CD169 マクロファージによる粘膜免疫の制御. 第 26 回日本生体防御学会学術総会、2015、7/10~12、東京
  149. 工藤光野、内田崇史、澤田麻優、米田敦子、深見希代子. マクロファージにおけるホスホリパーゼ C $\delta$ 1 の機能解析、第 67 回日本細胞生物学会大会、2015/6、東京
  150. 六笠千愛、庄司麻土香、金丸佳織、中村由和、深見希代子. ホスホリパーゼ C $\delta$ 1 はケラチノサイトにおけるフィラグリン分解酵素の発現に必要である、第 67 回日本細胞生物学会大会、2015/6、東京
  151. 加藤千明、佐藤礼子、深見希代子. PLC $\delta$ 1 は E-cadherin の発現を促進し大腸がんの悪性化を制御する、第 67 回日本細胞生物学会大会、2015/6、東京
  152. 遠藤未来、佐藤礼子、深見希代子. 大腸癌において PLC $\delta$ 1 の発現は KRAS/MEK シグナル経路により制御される、第 67 回日本細胞生物学会大会、2015/6、東京
  153. 深見希代子. 生命科学の進展は生活を豊かにする、東京女子医大女子高校生理系選択プログラム、2015/6、東京
  154. 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、千里（招待講演）
  155. 浅野謙一、唐澤一徳、久保木恵理佳、宇敷美貴子、田中正人. CD169 マクロファージによる生体恒常性維持と疾患制御. 第 15 回日本蛋白質科学会年会、2015、6/24~25、徳島
  156. 藤中良介、原島望、土屋夏希、岸佑、米田敦子、深見希代子. PIP $_2$  のマスクングによるインテグリンを介した癌細胞の接着/遊走の調節、第 47 回日本結合組織学会学術大会、2015/5、東京
  157. 中村由和、金丸佳織、深見希代子. ホスホリパーゼ C  $\delta$ 1 の減少は p38MAPK の過剰活性化を介し表皮バリア機能を低下させる、第 57 回日本脂質生化学会、2015/5、東京
  158. 渡部徹郎、リンパ管形成におけるシグナルネットワークの役割、第 120 回日本解剖学会総会・全国学術集会、第 92 回日本生理学会大会 合同大会、2015/3、神戸（シンポジウム）
  159. 渡部徹郎、佐藤萌希、岡本勇人、駒井麻央、富澤泰志、吉松康裕、内田宏昭、濱田洋文、福原武志、悪性黒色腫の新規バイオマーカー IL13R $\alpha$ 2 とその機能解析 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 "オルガネラの接触場の形成機構と破綻による疾患"平成 26 年度成果報告会、2015/3、東京（口演）
  160. Kanemaru K., Nakamura Y., Fukami, K., Loss of phospholipase C  $\delta$ 1 impairs keratinocyte differentiation and epidermal barrier, 第 39 回研究皮膚科学会、2014/12、大阪
  161. 橋本吉民, 田中弘文. 複製フォークの停止・再開におけるレプリソーム動態制御、第 37 回日本分子生物学会年会、2014 年 11 月、横浜。
  162. 中村智美、佐藤礼子、深見希代子. PLC delta 1 は E カドヘリンの発現を促進し大腸癌の悪性化を抑制する、第 87 回日本生化学会、2014/10、京都
  163. 馬鳥亮介、佐藤礼子、深見希代子. 大腸癌において PLC delta 1 の発現は KRAS/MEK シグナル経路により抑制される、第 87 回日本生化学会、2014/10、京都
  164. 小倉崇寛、金丸佳織、中村由和、深見希代子. ケラチノサイトにおけるホスホリパーゼ C $\delta$ 1 の減少は炎症性サイトカインの発現を低下させる、第 87 回日本生化学会大会、2014/10、京都
  165. 金丸佳織、中村由和、深見希代子. ホスホリパーゼ C $\delta$ 1 の欠損は炎症性皮膚疾患を誘導する、第 87 回日本生化学会大会、2014/10、京都
  166. 深見希代子. カルシウム動態制御情報伝達系は様々な生理機能に関与する、第 58 回日本薬学会関東支部大会、2014/10、東京（招待講演）（口頭）
  167. 丸山智広、馬場崇、有光なぎさ、柏木ゆり子、谷佳津子、細胞内型ホスホリパーゼ A $_1$

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

<p>KIAA0725p/DDHD2 のノックアウトマウス作製と生理機能の解析 第 87 回日本生化学会大会、2014/10、京都</p> <p>168. <u>渡部徹郎</u>、吉松康裕、米山和樹、宮園浩平、血管内皮間葉移行 (EndMT) におけるシグナルネットワークの役割、第 87 回日本生化学会大会、2014/10、京都 (口演)</p> <p>169. <u>馬場崇</u>、泉欣延、柏木ゆり子、<u>谷佳津子</u>、Phosphatidic acid-preferring phospholipase A<sub>1</sub> (PA-PLA<sub>1</sub>)/DDHD1 のトランスフェリン受容体リサイクリングへの関与 第 87 回日本生化学会大会、2014/10、京都</p> <p>170. <u>渡部徹郎</u>、リンパ管形成におけるシグナル・転写ネットワークの役割、第 23 回日本形成外科学会基礎学術集会、2014/10、松本 (シンポジウム)</p> <p>171. <u>深見希代子</u>、E-カドヘリンの発現制御を介したがん細胞の運動性・浸潤性阻害、CBI セミナー、2014/9、東京 (招待講演) (口頭)</p> <p>172. 佐藤礼子、<u>深見希代子</u>、Phospholipase C Delta 1 Induces E-cadherin Expression and Suppresses Malignancy in Colorectal Cancer Cells、第 73 回日本癌学会学術総会、2014/9、横浜</p> <p>173. <u>渡部徹郎</u>、赤津裕一、吉松康裕、宮園浩平、Roles of signal and transcriptional networks during EndMT in tumor microenvironment、第 73 回日本癌学会学術総会、2014/9、横浜 (シンポジウム)</p> <p>174. <u>田中正人</u>、CD169 マクロファージによる死細胞貪食と炎症制御、Cell Death 学会、2014、7/19、東京</p> <p>175. <u>渡部徹郎</u>、リンパ管形成における TGF-β ファミリーシグナルの役割、第 38 回日本リンパ学会総会、2014/6、東京 (シンポジウム)</p> <p>176. 米田敦子、鈴木沙知、土屋夏希、<u>深見希代子</u>、フィブロネクチンマトリックス形成における δ 型ホスホリパーゼ C の役割、第 46 回日本結合組織学会学術大会第 61 回マトリックス研究会大会合同学術集会、2014/6、名古屋 (招待講演) (口頭)</p> <p>177. 米田敦子、鈴木沙知、土屋夏希、<u>深見希代子</u>、フィブロネクチンマトリックス形成における δ 型ホスホリパーゼ C の役割、第 66 回日本細胞生物学会大会、2014/6、奈良</p> <p>178. 中村由和、金丸佳織、<u>深見希代子</u>、PLCδ1 と PLCδ3 は心筋細胞の生存に参与し正常な心機能維持に必須である、第 56 回脂質生化学会、2014/6、大阪</p>
---

#### <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 <既に実施しているもの>

###### シンポジウム・報告会

- ・ 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
- ・ 国際セミナー "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、平成 29 年 3 月
- ・ 最終報告会開催 平成 30 年 3 月開催
- ・ 国際シンポジウム開催 平成 30 年 3 月開催 (Dr. Christine Suetterlin (UC Irvine)、 Prof. Ming Tan (UC Irvine)、 Prof. Hyeseong Cho (Ajou University) を招聘)

その他

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

- ・ 八王子学園都市大学 (いちょう塾)、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
- ・ 東京薬科大学生命学部 25 周年シンポジウム「生命科学部の未来～Dream and Passion～」高校生及び一般向けポスター発表 2018 年 10 月
- ・ 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>

最終報告書公開予定

#### 14 その他の研究成果等

#### 15 「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項及び対応

<「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>

該当せず

<「中間評価時」に付された留意事項>

特になし

<「中間評価時」に付された留意事項への対応>

該当せず

法人番号	131066
プロジェクト番号	S1411014

16

(千円)

年度・区分	支出額	内 訳						備考
		法人負担	私学助成	共同研究機関負担	受託研究等	寄付金	その他( )	
平成26年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	5,680	2,177	3,503				
	研究費	62,400	31,200	31,200				
平成27年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	5,984	1,995	3,989				
	研究費	65,800	32,900	32,900				
平成28年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	65,600	32,800	32,800				
平成29年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	65,200	32,600	32,600				
平成30年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	63,600	31,800	31,800				
総額	施設	0	0	0	0	0	0	0
	装置	0	0	0	0	0	0	0
	設備	11,664	4,172	7,492	0	0	0	0
	研究費	322,600	161,300	161,300	0	0	0	0
総計	334,264	165,472	168,792	0	0	0	0	

17

《施設》(私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。)(千円)

施設の名 称	整備年度	研究施設面積	研究室等数	使用者数	事業経費	補助金額	補助主体
研究3号館	H6	4,645m <sup>2</sup>	11研究室	100			
研究4号館	H13	6,823m <sup>2</sup>	11研究室	100			
実験動物棟	S59	1,090m <sup>2</sup>	11研究室	100			

※ 私学助成による補助事業として行った新增築により、整備前と比較して増加した面積

m<sup>2</sup>

法人番号	131066
------	--------

《装置・設備》(私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。)(千円)

装置・設備の名称	整備年度	型番	台数	稼働時間数	事業経費	補助金額	補助主体
(研究装置)				h			
				h			
				h			
				h			
(研究設備)							
蛍光実体顕微鏡システム	平成26年	MVP10-4-2	1	1800	h 5,680	3,503	私学助成
超遠心機システム	平成27年	CS100FNX	1	1500	h 5,984	3,989	私学助成
				h			
				h			
				h			
(情報処理関係設備)				h			
				h			
				h			
				h			

18 研究費の支出状況 (千円)

年度	平成 26 年度	積算内訳	
小科目	支出額	主な使途	金額
教育研究経費支出			
消耗品費	48,965	試薬消耗品	28,045
		器具消耗品	15,360
		その他	5,560
光熱水費	0		0
通信運搬費	33	国際郵送費	29
		宅急便代	4
印刷製本費	605	論文印刷代	290
		班会議印刷物	283
		その他	32
旅費交通費	1,140	学会参加費用	1,140
報酬・委託料	4,877	受託解析	1,452
		飼育委託	1,284
		その他	2,141
( )			
計	55,620		
アルバイト関係支出			
人件費支出 (兼務職員)	0		
教育研究経費支出			
計	0		
設備関係支出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	6,780	測定・解析機器	6,780
図書			
計	6,780		
研究スタッフ関係支出			
リサーチ・アシスタント	711	実験補助	711
ポスト・ドクター	2,188	MAMIにおける脂質解析	2,188
研究支援推進経費			
計	2,899		

年度		平成 27 年度		法人番号	131066
小科目	支出額	積算内訳			
		主な用途	金額	主な内容	
教 育 研 究 経 費 支 出					
消耗品費	51,244	試薬消耗品	31,688	試薬、抗体、測定キット、細胞培養培地等	
		器具消耗品	11,792	細胞培養用シャーレ、プラスチックチューブ等	
		その他	7,764	実験動物、炭酸ガス等	
光熱水費	0				
通信運搬費	419	動物輸送費	390	マウスの発送及び搬入の為に運搬費用	
		国際郵送費	19	Fedexによる海外へのサンプル送付及び受け取り	
		その他	10	宅急便代等	
印刷製本費	0				
旅費交通費	1,251	学会参加費用	1,136	国内開催学会参加(成果発表や情報収集)	
		研究打ち合わせ	115	研究打ち合わせ(国内)	
報酬・委託料	6,900	飼育委託	1,477	遺伝子改変マウスの飼育委託等	
		受託解析	587	生化学検査代等	
		その他	4,836	動物ブロック作成等	
( )					
計	59,814				
ア ル パ イ ト 関 係 支 出					
人件費支出 (兼務職員)	1,547	実験補助	1,547	時給 1,200円, 年間時間数 1,241時間 実人数 2人	
教育研究経費支出 計	1,547				
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)					
教育研究用機器備品	4,439	測定・解析機器	2,446	高感度化学発光解析システム、倒立型顕微鏡	
		細胞培養関連機器	1,993	バイオハザードキャビネット、ドラフトチャンバー	
図 書					
計	4,439				
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出					
リサーチ・アシスタント	5,080	実験補助	5,080	学内14人	
ポスト・ドクター	5,139	MAM制御機構の解析	2,795	学内1人	
		免疫応答におけるMAMの機能解析	2,344	学内1人	
研究支援推進経費 計	10,219			学内16人	

年度		平成 28 年度		法人番号	131066
小科目	支出額	積算内訳			
		主な用途	金額	主な内容	
教 育 研 究 経 費 支 出					
消耗品費	51,030	試薬消耗品	30,958	試薬、抗体、測定キット、細胞培養培地等	
		器具消耗品	13,693	細胞培養用シャーレ、プラスチックチューブ等	
		その他	6,379	実験動物、炭酸ガス等	
光熱水費	0				
通信運搬費	351	動物輸送費	299	マウスの発送及び搬入の為に運搬費用	
		宅急便代	49	国内のサンプル送付及び受け取り	
		その他	3	郵便代	
印刷製本費	531	論文印刷代	531	論文印刷代	
旅費交通費	1,830	学会参加費用	916	国内開催学会参加(成果発表や情報収集)	
		研究打ち合わせ	914	研究打ち合わせ(国内および海外)	
報酬・委託料	4,255	受託解析	1,309	DNAシーケンス解析、電顕解析等	
		校閲翻訳業務	608	英文校閲および和英翻訳代	
		その他	2,338	生化学検査代、マウス凍結保存料等	
( )					
計	57,997				
ア ル パ イ ト 関 係 支 出					
人件費支出 (兼務職員)	1,547	実験補助	1,547	時給 1,200円, 年間時間数 2,204時間 実人数 4人	
教育研究経費支出 計	1,547				
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)					
教育研究用機器備品	6,168	測定・解析機器	3,614	顕微鏡用高感度カメラ、サーマルサイクラー等	
		細胞培養関連機器	2,554	バイオハザードキャビネット、超純水装置等	
図 書					
計	6,168				
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出					
リサーチ・アシスタント	5,464	実験補助	5,464	学内14人	
ポスト・ドクター	7,217	MAM制御機構の解析	2,806	学内1人	
		免疫応答におけるMAMの機能解析	2,422	学内1人	
		MAM制御機構の解析	1,989	学内1人	
研究支援推進経費 計	12,681			学内17人	

法人番号	131066
------	--------

年 度	平成 29 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	51,762	試薬消耗品	35,426
		器具消耗品	13,508
		その他	2,828
光 熱 水 費	0		
通 信 運 搬 費	77	動物サンプル輸送費	77
印 刷 製 本 費	99	論文印刷代	99
旅 費 交 通 費	1,716	学会参加費用	1,716
報 酬 ・ 委 託 料	2,135	受託解析	2,025
		校閲翻訳、情報提供	110
( )			
計	55,789		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	1,218	実験補助	1,218
教育研究経費支出 計	1,218		
設 備 関 係 支 出 (1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	8,193	測定・解析機器	4,739
		細胞培養関連機器	3,454
図 書			
計	8,193		
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント	5,464	実験補助	5,771
ポスト・ドクター	5,983	MAM制御機構の解析	2,475
		MAM制御機構の解析	2,017
		MAM制御機構の解析	1,491
研究支援推進経費 計	11,447		
			学内18人

年 度	平成 30 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	48,514	試薬消耗品	31,209
		器具消耗品	15,007
		その他	2,298
光 熱 水 費	0		
通 信 運 搬 費	107	動物サンプル輸送費	107
印 刷 製 本 費	1,505	論文印刷代	1,505
旅 費 交 通 費	1,910	学会参加費用	1,910
報 酬 ・ 委 託 料	2,831	受託解析	2,482
		校閲翻訳、情報提供	349
( )			
計	54,867		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人件費支出 (兼務職員)	480	実験補助	480
教育研究経費支出 計	480		
設 備 関 係 支 出 (1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	8,253	測定・解析機器	3,828
		細胞培養関連機器	4,425
図 書			
計	8,253		
研 究 ス タ ッ プ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント	2,400	実験補助	2,400
ポスト・ドクター	9,000	MAMにおけるリン脂質代謝異常の解析	1,917
		Syntaxin17の機能	1,980
		MAMにおけるリン脂質代謝異常の解析	1,708
		Syntaxin17の機能	1,415
		MAM制御機構の解析	1,980
研究支援推進経費 計	11,400		
			学内11人