

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実績報告書**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	リン脂質代謝を介した増殖・分化制御機構の解明:日本発創薬への基盤作り
研究機関・ 部局・職名	東京薬科大学・生命科学部・教授
氏名	深見 希代子

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた 額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	108,000,000	108,000,000	0	108,000,000	108,000,000	0	0
間接経費	32,400,000	32,400,000	0	32,400,000	32,400,000	0	0
合計	140,400,000	140,400,000	0	140,400,000	140,400,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	34,990,000	20,155,019	18,467,082	24,741,605	98,353,706
旅費	0	127,760	84,820	312,405	524,985
謝金・人件費等	0	155,777	2,684,173	2,371,331	5,211,281
その他	0	1,073,547	1,837,359	999,122	3,910,028
直接経費計	34,990,000	21,512,103	23,073,434	28,424,463	108,000,000
間接経費計	127,280	18,112,720	6,900,000	7,260,000	32,400,000
合計	35,117,280	39,624,823	29,973,434	35,684,463	140,400,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
イメージングサイトメーター	InCellAnalyzer2000	1	33,323,810	33,323,810	2011/3/30	東京薬科大学(税抜)
CO2インキュベーター	ザンヨー MCO-18AC	2	680,000	1,360,000	2011/11/7	東京薬科大学(税抜)
デジタルCCDカメラ	浜松ホニクス ORCA-R2 C10600-10B	1	1,900,000	1,900,000	2012/3/7	東京薬科大学(税抜)
マイクロ冷却遠心機	久保田 3700型	1	511,450	511,450	2012/3/5	東京薬科大学(税抜)
細胞内カルシウム濃度測定装置一式	デジタルインターフェイスM7791-19	1	878,300	878,300	2012/3/7	東京薬科大学(税抜)
小型恒温振とう培養器	バイオシエーカー タイテック BR-23FP/MR	1	584,000	584,000	2013/1/28	東京薬科大学(税抜)
ラボ用オートクレーブ 50L	トミー LSX-500	2	530,000	1,060,000	2013/5/13	東京薬科大学(税抜)
超低温槽	CLN-32U 327LXW715+81XD765XH1975	1	944,000	944,000	2014/1/6	東京薬科大学(税抜)

様式20

ケミルミスキャナーシステム	C-DiGit	1	950,000	950,000	2014/1/22	東京薬科大学(税抜)
---------------	---------	---	---------	---------	-----------	------------

5. 研究成果の概要

イノシトールリン脂質代謝が介在する細胞の増殖・分化制御とその破綻がもたらす疾患発症機構の解明を目的とした。遺伝子欠損マウス等の解析から、PLC δ 1が表皮での増殖・分化に重要であり、その破綻が乾癬様の皮膚疾患を誘導する事が判明した。またPLC δ 1は脂肪細胞分化や心筋細胞の恒常性維持など広く生理機能に関与することが明らかになった。

一方、がん細胞の悪性化に関するE-カドヘリンの発現を制御する既存の薬剤としてメトトレキサート、新たな創薬シーズとしてメラノーマ細胞、大腸がん細胞に対してそれぞれ何種類かの低分子量化合物を見出した。これらの薬剤や化合物は、がん細胞の運動性・移動性を有意に阻害し、薬剤候補として今後の期待できる。

課題番号	LS115
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
研究成果報告書**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	リン脂質代謝を介した増殖・分化制御機構の解明: 日本発創薬への基盤作り
	Regulation mechanism of growth and differentiation by phosphoinositide metabolism: Approach for drug development from Japan
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	東京薬科大学・生命科学部・教授
	Professor, Faculty of Life Science, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences
氏名 (下段英語表記)	深見 希代子
	Kiyoko Fukami

研究成果の概要

(和文):

イノシトールリン脂質代謝が介在する細胞の増殖・分化制御とその破綻がもたらす疾患発症機構の解明を目的とした。遺伝子欠損マウス等の解析から、PLC δ 1 が表皮での増殖・分化に重要であり、その破綻が乾癬様の皮膚疾患を誘導する事が判明した。また PLC δ 1 は脂肪細胞分化や心筋細胞の恒常性維持など広く生理機能に関与することが明らかになった。

一方、がん細胞の悪性化に関与する E-カドヘリンの発現を制御する既存の薬剤としてメトトレキサート、新たな創薬シーズとしてメラノーマ細胞、大腸がん細胞に対してそれぞれ何種類かの低分子量化合物を見出した。これらの薬剤や化合物は、がん細胞の運動性・移動性を有意に阻害し、薬剤候補として今後が期待できる。

(英文):

We aimed to clarify the regulation mechanism of growth and differentiation by phosphoinositide metabolism and this rupture-induced diseases. We found that PLC δ 1 was essential for keratinocyte differentiation and skin homeostasis by analyses of

keratinocyte-specific PLCd1 KO mice. Loss of PLCd1 gene caused features of inflammatory skin diseases such as psoriasis. PLCd1 was also required for differentiation of adipocytes and cardiomyocyte survival and normal cardiac function.

We also found that methotrexate and some hit compounds restored the expression of E-cadherin in a colorectal cancer cell line and/or a melanoma cell line, indicating that these compounds would be attractive lead molecules as anti-metastasis agents.

1. 執行金額 140,400,000 円
(うち、直接経費 108,000,000 円、間接経費 32,400,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

イノシトールリン脂質代謝は、ホスファチジルイノシトールニリン酸(PIP2)がホスホリパーゼC(PLC)によって分解されることトリガーとなり、細胞骨格の制御、細胞増殖や分化など様々な細胞機能に関与する。本研究では、リン脂質 PIP2 とその分解酵素 PLC に着目し、組織幹細胞の増殖と分化制御における役割を明らかにすることを目的とする。またリン脂質代謝の破綻がもたらす疾患のメカニズムを理解し、治療への創薬基盤の確立を目指す。具体的には、以下の3つの点に関する解析を目的とする。

(1)組織幹細胞の増殖と分化制御における PLC δ 1 の役割の解析

①皮膚恒常性維持における PLC δ 1 の機能解析

表皮での分化異常に起因する疾患機構の解明を行なう。表皮限定的 PLC δ 1 遺伝子欠損(KO)マウスが、皮膚での乾癬様表現型のみならず、顆粒球数の急増など全身的な異常を誘導するメカニズムをサイトカインに注目して検討する。また分化異常に伴う他の皮膚疾患についても解析する。

②肥満と脂肪細胞形成における PLC δ 1 の重要性の検証

PLC δ 1KO マウスはヤセ型で、脂肪前駆細胞から白色脂肪への分化が抑制され、逆に褐色脂肪が維持され熱産生能が亢進している。褐色脂肪分化と熱産生機能における PLC δ 1 の役割を明らかにする。

③PLC δ 1/ δ 3DKO マウスを用いた個体発生における PLC の重要性の検証

PLC δ 1/ δ 3DKO は胎盤の形成不全により胎生致死となる。そこで正常な胎盤機能を持つコンディショナル DKO マウスを作製し、個体の形態形成における PLC δ タイプの新たな機能を明らかにする。

(2)リン脂質の偏りが創る新たな細胞機能の解明～新たな PIP2 偏在機能の解明～

PIP2 は細胞二重膜内側に存在するリン脂質であるが、サポニン非存在下、抗 PIP2 抗体で特徴ある染色像が観察されることから、PIP2 が必要に応じて外側に局在するという新しい概念を検証する。

(3)リン脂質代謝と E-カドヘリンをターゲットとした創薬へのアプローチ

①E-カドヘリンの発現を制御する低分子量化合物の探索

PIP2 合成酵素が E-カドヘリンの発現を制御することを明らかにしてきた。がん細胞は運動性・浸潤性などの悪性化に伴い、E-カドヘリンの発現が低下する。そこで悪性がん細胞の E-カドヘリンの発現回復を指標に創薬シーズの可能性を持つ低分子量化合物をライブラリーから探索する。

②E-カドヘリンの発現に影響を及ぼす遺伝子の探索

E-カドヘリンの発現低下は、上皮・間葉系細胞の転換の指標ともなり、がん細胞の薬剤耐性やがん幹細胞の出現とも関係する。そこで E-カドヘリンの発現回復を指標に上皮・間葉系細胞の転換に関与する遺伝子の siRNA ライブラリーを作製し、スクリーニングを行なう。

4. 研究計画・方法

(1)組織幹細胞の増殖と分化制御における PLC δ 1 の役割の解析

表皮限定的 PLC δ 1 遺伝子欠損マウスが、擬似的な皮膚損傷状態を作り出し、造血幹細胞の分化異常を介して白血球増加等を誘導することが明らかになっている。表皮限定的 PLC δ 1 遺伝子欠損が、どのようなメカニズムによって造血幹細胞の分化異常をもたらすのか、皮膚における角化細胞と免疫細胞や間質系細胞との相互作用により産生するサイトカインに注目して検討を行なう。また PLC δ 1 が肥満と脂肪細胞形成において重要な役割を持つことも明らかになってきているので、脂肪前駆細胞から脂肪細胞への分化制御と脂肪の肥大化のステップに着目した解析を行なう。更に PLC δ 1 と PLC δ 3 の両遺伝子欠損マウスは胎盤の形成不全で胎生致死になるため、正常な胎盤を持つ両遺伝子欠損マウスを作製し、発生過程における機能を検討する。

(2)リン脂質の偏りが創る新たな細胞機能の解明

本来細胞二重膜の内側に局在する PIP2 が必要に応じて外側に局在するのかをまず検証する。抗体を用いた検出の他、PIP2 と親和性の高いタンパク質ドメインとの結合性、PIP2 分解酵素を用いた時の挙動等を検討する。生理的な機能についても検討する。

(3)リン脂質代謝と E-カドヘリンをターゲットとした創薬へのアプローチ

リン脂質代謝が E-カドヘリンの発現に影響を持つことを明らかにしてきたが、E-カドヘリンの発現が低いがん細胞は運動性・浸潤性などの悪性度が高い。そこで悪性がん細胞の E-カドヘリンの発現回復を指標に創薬シーズの可能性を持つ低分子量化合物をライブラリーから探索

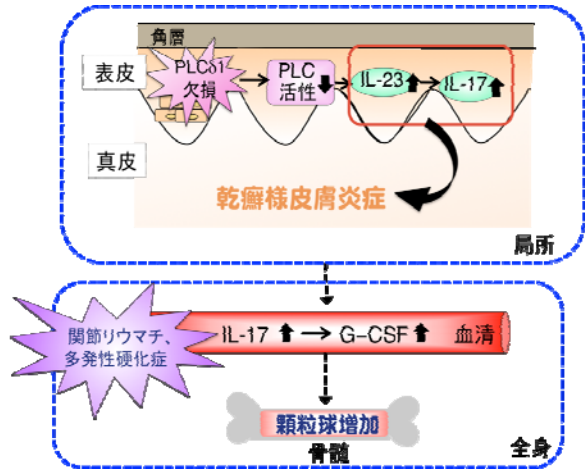
する。また E-カドヘリンの発現を指標として上皮・間葉転換に関与する siRNA ライブラリーのスクリーニングも行ない、がん細胞の悪性化に関与する遺伝子を探索する。

5. 研究成果・波及効果

(1)組織幹細胞の増殖と分化制御における PLC δ 1 の役割の解析

①皮膚恒常性維持における PLC δ 1 の機能解析

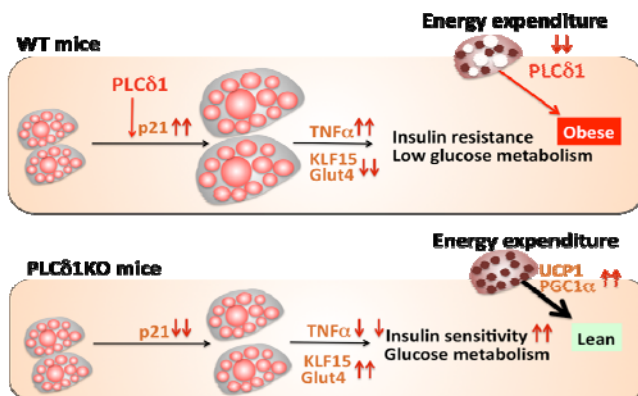
表皮限定的 PLC δ 1 遺伝子欠損マウスが、皮膚においてはサイトカインの1つ IL-23 の発現増加、IL-17 の発現増加など乾癬様の表現型を示す事が明らかになった。また IL-17 は局所リンパ節および血中での増加、G-CSF の血中での増加を介して顆粒球増加を引き起こす事を明らかにした。この事は表皮での PLC δ 1 遺伝子欠損が、皮膚での乾癬様の疾患を誘導すると同時に、全身的な異常を引き起こす事を示している(上図)。



また実際のヒト乾癬患者皮膚では PLC δ 1 遺伝子の発現が減少している事、マウスにイミキモドを塗布することにより乾癬様皮膚炎を誘導した際に表皮において PLC δ 1 の発現低下が見られることも確認され、PLC δ 1 が乾癬発症に強く関与していることが明らかになった。これらの結果を、Nature Commun.に発表した(2012)。

一方、アトピー性皮膚炎の患者さんからの皮膚切片での PLC δ 1 の発現を検討し、発現が減少していることを見いだしている。表皮の正常な層構造は表皮細胞の増殖と分化の綿密なバランスにより維持されており、表皮細胞の増殖、分化の乱れは表皮層構造に異常をもたらし、皮膚バリア機能を低下させる。表皮限定的 PLC δ 1 遺伝子欠損マウスでは表皮の分化異常が生じ、表皮バリア機能、免疫細胞の浸潤等アトピー性皮膚炎に類似した表現型が観察された。

②肥満と脂肪細胞形成における PLC δ 1 の重要性の検証



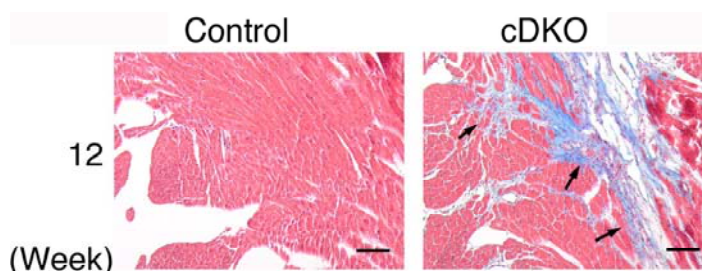
PLC δ 1KO マウスはヤセ型で、高脂肪食下でも白色脂肪量が少なかった。また高脂肪食時の高血糖の誘導やインスリン抵抗性が、PLC δ 1KO マウスでは改善されていた。PLC δ 1 を発現抑制した 3T3L1 脂肪前駆細胞を脂肪細胞へと分化させた in vitro の系においても、顕著に脂肪滴の蓄積が抑制され、脂肪分

化に關与する遺伝子の発現が顯著に阻害された。このことは PLC δ 1 が白色脂肪の分化を正に制御していることを示している。

次に褐色脂肪細胞における PLC δ 1 の役割を検討した。野生型マウスを低温室に置き、熱産生を誘導したところ、褐色脂肪において熱産生遺伝子である uncoupling protein 1 (UCP1) や PGC1 α の発現量が増加する一方、逆に PLC δ 1 の発現量は減少した。これらのことは PLC δ 1 が褐色脂肪の熱産生能を負に制御していることを示している。以上の結果から、PLC δ 1 は白色脂肪の分化を促進し、褐色脂肪の熱産生能を制御する事により、肥満形成に重要な役割を担うことが明らかになった(上図)。これらの結果を、Diabetes に発表した(2011)。

③ PLC δ 1 / δ 3DKO マウスを用いた個体発生における PLC の重要性の検証

PLC δ 1 / δ 3DKO で見られた胎盤の形成不全による胎生致死を回避するため、正常な胎盤機能を持つコンディショナル DKO(cDKO)マウスを作製した。cDKO マウスはメンデル率によって生まれてきたが、約半数が1ヶ月以内に死亡した。生き残った cDKO マウスでは両遺伝子の発現が顯著に多い心臓で心肥大や線維化(下図)などの異常が観察された。そこで心臓超音波検査を行なった所、ポンプ機能などの低下などが確認された。心臓での免疫細胞の浸潤や炎症性サイトカインの産生増加など心筋炎様症状や心不全マーカーであるナトリウム利尿ペプチド ANP や BNP の上昇も見られた。更に cDKO マウス心筋や PLC δ 1 / δ 3 遺伝子発現抑制した H9c2 ラット心筋芽細胞においてアポトーシスが生じていることが判明した。これらの結果より、PLC δ 1 / δ 3 両遺伝子欠損は心臓においてアポトーシスを誘導し、その結果心臓の繊維化が起こり、心機能の低下がもたらされると考えられた。これらの成果は、Cell Death & Disease に受理された(2014)。



(2)リン脂質の偏りが創る新たな細胞機能の解明～新たな PIP2 偏在機能の解明～

PIP2 は細胞二重膜外側に存在することが、抗 PIP2 抗体染色で示唆された。そこで PIP2 と結合性が高い PLC δ 1PH ドメインと、結合部位に変異を導入したものを作製し、同様の現象が観察されるかを検証した結果、野生型 PLC δ 1PH ドメインを用いた場合には、抗 PIP2 抗体を用いた時と同様 PIP2 が細胞二重膜外側に局在する事、変異型を用いた場合にはこの染色像が見られなかった。細胞二重膜外側に PIP2 が存在するならば、PIP2 ホスファターゼ処理によって分解される事が示唆されるので、今後分解酵素等を用いたデータの検証をすると共に、生理的意義を検討する必要がある。

(3)リン脂質代謝をターゲットとした創薬へのアプローチ

①E-カドヘリンの発現を制御する低分子量化合物の探索

第一に、大腸がん細胞 SW480 細胞における E-カドヘリンの発現に影響を及ぼす酵素として、PI5P 4-kinase type II beta (PIP5KIIb) を同定した。PIP5KIIb の遺伝子発現抑制を行なった時に、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 処理による E-カドヘリンの発現誘導が抑制され、高い浸潤能が維持された。このことは PIP5KIIb が特異的に PIP2 合成を介して E-カドヘリンの発現誘導に関与している事を示している。この成果は J. Biol. Chem. (2011) に報告した。

次にメラノーマ細胞や大腸がん細胞など E-カドヘリンの発現量の少ないがん細胞を用いて、E-カドヘリンの発現が上昇することを指標に、既存薬ライブラリー及び 9600 種類の低分子量化合物ライブラリーのスクリーニングを行った。その結果、メラノーマ細胞、大腸がん細胞でメトトレキサートと何種類かの低分子量化合物を見出した。これらの薬剤や低分子量化合物で処理した細胞では、がん細胞の運動性・移動性が有意に阻害される事が判明した。これらの成果は、Biochem Pharmacol. に発表した(2013)。

②E-カドヘリンの発現に影響を及ぼす遺伝子の探索

上皮間葉転換に関与する遺伝子群の siRNA ライブラリーを作製し、E-カドヘリンの発現が上昇することを指標に、E-カドヘリンの発現に関与する遺伝子を探索した。新たに見出した転写因子について、過剰発現系や発現抑制系を構築し、がん細胞に対する増殖性、細胞接着性、移動性を検討した結果、この転写因子ががん細胞の悪性化に強く関わっていることが判明した。

6. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 19 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 18 件 【原著論文】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yamaguchi, H., Yoshida, N., Takanashi, M., Ito, Y., <u>Fukami, K.</u>, Yanagihara, K., Yashiro, M., and Sakai R. Stromal fibroblasts mediate extracellular matrix remodeling and invasion of scirrhous gastric carcinoma cells. PLoS One 9, e85485 (2014). 2. Yamaguchi, H., Takanashi, M., Yoshida, N., Ito, Y., Kamata, R., <u>Fukami, K.</u>, Yanagihara, K., and Sakai, R. Saracatinib impairs the peritoneal dissemination of diffusetype gastric carcinoma cells resistant to Met and FGFR inhibitors. Cancer Sci. 105, 528-36 (2014). 3. Hirano, T., Satow, R., Kato, A., Tamura, M., Murayama, Y., Saya, H., Kojima, H., Nagano, T., Okabe, T., and <u>Fukami, K.</u> Identification of novel small compounds that restore E-cadherin expression and inhibit tumor cell motility and invasiveness. Biochem Pharmacol. 86, 1419-29 (2013). 4. Lukacs, V., Hammond, G. R., Sharma, E., <u>Fukami, K.</u>, and Rohacs, T. Distinctive changes in plasma membrane phosphoinositides underlie differential regulation of TRPV1 in nociceptive neurons. J. Neurosci. 33, 11451-63 (2013). 5. Staats, KA., Van, H. L., Jones, A. R., Bento, A. A., Van, H. A., Shatunov, A., Simpson. C.L., Lemmens. R., Jaspers. T., <u>Fukami, K.</u>, Nakamura, Y., Brown, RH. Jr, Van, D. P., Liston, A., Robberecht, W., Al-Chalabi. A., and Van, D. B.L. Genetic ablation of phospholipase C delta 1 increases survival in SOD1(G93A) mice. Neurobiol. Dis. 60, 11-7 (2013). 6. Kanemaru, K., Nakamura, Y., Sato, K., Kojima, R., Takahashi, S., Yamaguchi, M., Ichinohe, M., Kiyonari, H., Shioi, G., Kabashima, K., Nakahigashi, K., Asargiri, M., Jamora, C., Yamaguchi, H., <u>Fukami, K.</u> Epidermal phospholipase Cδ1 regulates granulocyte counts and systemic interleukin-17 levels in mice. Nat. Commun. 3, 963 (2012). 7. Satow, R., Shitashige, M., Jigami, T., <u>Fukami, K.</u>, Honda, K., Kitabayashi, I., Yamada, T. β-catenin antagonizes PML tumor suppressor function by inhibiting SUMOylation and nuclear body formation. Gastroenterology 142, 572-81 (2012). 8. Kurokawa, H., Noda, H., Sugiyama, M., Sakaue-Sawano, A., <u>Fukami, K.</u>, Miyawaki, A. Software for precise tracking of cell proliferation. Biochem. Biophys. Res. Comm. 417, 1080-5 (2012). 9. Runkel, F., Hintze, M., Griesing, S., Michels, M., Blanck, B., <u>Fukami, K.</u>,
------------------------	--

	<p>Guénet, J.L., Franz, T. Alopecia in a viable Phospholipase C delta 1 and Phospholipase C delta 3 double Mutant. PLoS One 7, e39203 (2012).</p> <p>10. Sakurai, K., Hirata, M., Yamaguchi, H., Nakamura, Y., <u>Fukami, K.</u> Phospholipase Cδ3 is a novel binding partner of Myosin VI and functions as anchoring of Myosin VI on plasma membrane. Advan. Enzyme Regul. 51, 171–181 (2011)</p> <p>11. Kouchi, Z., Igarashi, T., Shibayama, N., Inanobe, S., Sakurai, K., Yamaguchi, H., Fukuda, T., Yanagi, S., Nakamura, Y., <u>Fukami, K.</u> Phospholipase Cδ3 regulates RhoA/Rho kinase signaling and neurite outgrowth. J. Biol. Chem. 286, 8459-71 (2011)</p> <p>12. Yamamoto, K., Taketomi, Y., Isogai, Y., Miki, Y., Sato, H., Masuda, S., Nishito, Y., Morioka, K., Ishimoto, Y., Suzuki, N., Yokota, Y., Hanasaki, K., Ishikawa, Y., Ishii, T., Kobayashi, T., <u>Fukami, K.</u>, Ikeda, K., Nakanishi, H., Taguchi, R., Murakami, M. Hair follicular expression and function of group X secreted phospholipase A2 in mouse skin. J. Biol. Chem. 286, 11616-31 (2011)</p> <p>13. Kouchi, Z., Fujiwara, Y., Yamaguchi, H., Nakamura, Y., <u>Fukami, K.</u> Phosphatidylinositol 5-phosphate 4-kinase type II beta is required for vitamin D receptor-dependent E-cadherin expression in SW480 cells. Biochem. Biophys. Res. Comm. 408, 523-9 (2011)</p> <p>14. Hirata, M., Suzuki, M., Ishii, R., Satow, R., Uchida, T., Kitazumi, T., Sasaki, T., Kitamura, T., Yamaguchi, H., Nakamura, Y., <u>Fukami, K.</u> Genetic defect in phospholipase Cδ1 protects mice from obesity by regulating thermogenesis and adipogenesis. Diabetes 60, 1926-37 (2011)</p> <p>15. Yamaguchi, H., Yoshida, S., Muroi, E., Yoshida, N., Kawamura, M., Kouchi, Z., Nakamura, Y., Sakai, R., <u>Fukami, K.</u> Phosphoinositide 3-kinase signaling mediated by p110α regulates invadopodia formation. J. Cell Biol. 193, 1275-88 (2011)</p> <p>16. Okamoto, N., Yasukawa, M., Nguyen, C., Kasim, V., Maida, Y., Possemato, R., Shibata, T., Ligon, K. L. <u>Fukami, K.</u>, Hahn, W. C., Masutomi, K. Telomerase and retrotransposons: reverse transcriptases that shaped genomes special feature sackler colloquium: maintenance of tumor initiating cells of defined genetic composition by nucleostemin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 108, 20388-93 (2011)</p> <p>17. Tsutsumi, K., Matsuda, M., Kotani, M., Murakami, A., Takahashi, I., Terada, Y., Kanematsu, T., <u>Fukami, K.</u>, Takenawa, T., Jimi, E., Hirata, M. Involvement of PRIP, phospholipase C-related, but catalytically inactive protein, in bone formation. J. Biol. Chem. 286, 31032-42 (2011)</p> <p>18. Hama, H., Kurokawa, H., Kawano, H., Ando, R., Shimogori, T., Noda, H.,</p>
--	--

	<p><u>Fukami, K.</u>, Sakaue-Sawano, A., Miyawaki, A. Sca/e: a chemical approach for fluorescence imaging and reconstruction of transparent mouse brain. Nature Neurosci. 14, 1481-8 (2011)</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 1 件</p> <p>1. Nakamura, Y., Kanemaru, K., Kojima, R., Hashimoto, Y., Marunouchi, T., Oka, N., Ogura, T., Tanonaka, K., and <u>Fukami, K.</u> Simultaneous loss of phospholipase Cδ1 and phospholipase Cδ3 causes cardiomyocyte apoptosis and cardiomyopathy. Cell Death & Dis. in press</p>
<p>会議発表 計 66 件</p>	<p>専門家向け 計 61 件</p> <p>1. Tamura, M., Satow, R., and <u>Fukami, K.</u> Identification of Novel Small Compounds that Restore E-cadherin Expression and Inhibit Tumor Cell Motility and Invasiveness, The 8th Japan-Korea Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, 2013/11, Fukuoka</p> <p>2. Ogura, T., Kanemaru, K., Nakamura, Y., and <u>Fukami, K.</u> Phospholipase Cδ1 Regulates Keratinocyte Proliferation and differentiation, The 8th Japan-Korea Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, 2013/11, Fukuoka</p> <p>3. Fujinaka, R., Yoneda, A., and <u>Fukami, K.</u> Function of PLC delta family in integrin-mediated cellular process, The 8th Japan-Korea Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, 2013/11, Fukuoka</p> <p>4. 佐藤礼子、<u>深見希代子</u>. 大腸癌の進展における PLCD1 の機能解析 第72回日本癌学会学術総会、2013/10、横浜</p> <p>5. <u>深見希代子</u>、金丸佳織、中村由和. 酸性リン脂質代謝酵素ホスホリパーゼ C (PLC) δ1 と δ3 の生理機能解析、第86回日本生化学会大会、2013/9、横浜 (招待講演)</p> <p>6. 中村由和、金丸佳織、<u>深見希代子</u>. 細胞膜リン脂質代謝酵素ホスホリパーゼ C δ1 によるケラチノサイトの増殖、分化制御と表皮バリア形成、第86回日本生化学会大会、2013/9、横浜 (招待講演)</p> <p>7. 佐藤礼子、平野珠生、<u>深見希代子</u>. 大腸癌における PLCD1 の機能解析、第86回日本生化学会大会 2013/9、横浜</p> <p>8. Kanemaru, K., Nakamura, Y., and <u>Fukami, K.</u> Epidermal phospholipase Cδ1 regulates systemic interleukin-17 levels and granulocyte counts in mice.第86回日本生化学会大会、2013/9、横浜 (招待講演)</p> <p>9. 岡臨、小倉崇寛、金丸佳織、中村由和、<u>深見希代子</u>.ホスホリパーゼ C δ1 はケラチノサイトの増殖・分化を制御する、第86回日本生化学会大会、2013/9、横</p>

	<p>浜</p> <p>10. 新屋有希、金丸佳織、中村由和、<u>深見希代子</u>. イノシトールリン脂質代謝酵素と皮膚疾患の関連についての検討、第 86 回日本生化学会大会、2013/9、横浜</p> <p>11. 鈴木沙知、米田敦子、<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 の機能解析、第 86 回日本生化学会大会 2013/9、横浜</p> <p>12. 戸村詩織、佐藤礼子、<u>深見希代子</u>. 大腸癌細胞における E-cadherin 発現制御に關与する PLC アイソフォームの同定、第 86 回日本生化学会大会、2013/9、横浜</p> <p>13. 松雪綾乃、金丸佳織、中村由和、<u>深見希代子</u>. 肥満合併による乾癬悪化を再現するマウスモデルの確立、第86回日本生化学会大会、2013/9、横浜</p> <p>14. 小倉崇寛、金丸佳織、中村由和、<u>深見希代子</u>. ホスホリパーゼ C δ 1 はケラチノサイトの増殖・分化を制御する、第 55 回脂質生化学会、2013/6、松島</p> <p>15. 金丸佳織、中村由和、<u>深見希代子</u>. ホスホリパーゼ C δ 1 の欠損は炎症性皮膚疾患を誘導する、第 55 回脂質生化学会、2013/6、松島</p> <p>16. Yoneda, A., Morgan-Fisher, M., Høye, A. M., Wewer, U. M., and <u>Fukami, K.</u> Fine regulation of common players in cancer cell migration and fibronectin matrix assembly, 第 65 回日本細胞生物学会大会、2013/6、名古屋(招待講演)</p> <p>17. 高梨美帆、山口英樹、吉田那智、<u>深見希代子</u>、堺隆一. スキルス胃癌細胞の腹膜播種における Met 受容体型チロシンキナーゼの役割 第 65 回日本細胞生物学会大会、2013/6、名古屋</p> <p>18. 工藤光野、内田崇史、米田敦子、<u>深見希代子</u>. マクロファージにおけるホスホリパーゼ C δ 1 の機能解析、第 65 回日本細胞生物学会大会、2013/6、名古屋</p> <p>19. 伊藤優未、山口英樹、<u>深見希代子</u>、本田一文、三浦奈美、山田哲司、堺隆一. 浸潤突起形成におけるアクチニンアイソフォームの機能、第 65 回日本細胞生物学会大会、2013/6、名古屋</p> <p>20. 米田敦子、Morgan-Fisher, M., Høye, A. M., Wewer, U. M., Couchman, J. R., <u>深見希代子</u>. 細胞外マトリックスと細胞内アクチン骨格とのインテグリンを介した双方向クロストーク、第45回日本結合組織学会学術大会 第 60 回マトリックス研究会大会合同学術大会、2013/6、和歌山(招待講演)</p> <p>21. Matsumura, Y., Yoshida, A., Nakaki, R., Wakabayashi, K., Inagaki, K., <u>Fukami, K.</u>, Aburatani, H., and Sakai, J. Histone H3K9 methyltransferase SETDB1 regulates metabolic switch of preadipocytes to adipocytes through repression of <i>C/EBPα</i>. Cold Spring Harbor meeting. 2013</p> <p>22. Kanemaru, K., Nakamura, Y., and <u>Fukami, K.</u> Loss of phospholipase Cδ1 impairs</p>
--	--

	<p>epidermal barrier and induces chronic dermatitis. International Investigative Dermatology, 2013/5, Edinburgh</p> <p>23. Nakamura, Y., Kanemaru, K., and <u>Fukami, K.</u> Keratinocyte-specific loss of Phospholipase Cδ1 results in aberrant activation of IL-23/IL-17 axis and skin inflammation. International Investigative Dermatology, 2013/5, Edinburgh</p> <p>24. 佐藤礼子、金丸佳織、中村由和、<u>深見希代子</u>.リン脂質代謝酵素に着目した病態モデルの構築、BIO Tech2013, 2013/5、東京</p> <p>25. Nakamura, Y., Kanemaru, K., Kabashima, K., Nakahigashi, K., and <u>Fukami, K.</u> Phospholipase C δ1 is required for normal expression of profilaggrin in keratinocytes, 第37回日本研究皮膚科学会、2012/12、沖縄</p> <p>26. Kanemaru, K., Nakamura Y., Kabashima, K., Nakahigashi, K., and <u>Fukami, K.</u> Epidermal phospholipase Cd1 regulates systemic interleukin-17 levels and granulocyte counts in mice, 第37回日本研究皮膚科学会、2012/12、沖縄</p> <p>27. 中村由和、金丸佳織、<u>深見希代子</u>. Phospholipase C δ1は表皮角化細胞におけるプロフィラグリンの正常な発現に必須である、第85回日本生化学会大会、2012/12、福岡</p> <p>28. 金丸佳織、中村由和、<u>深見希代子</u>. 表皮におけるホスホリパーゼC δ1の欠損は血清中のIL-17濃度を上昇させ顆粒球増多を引き起こす、第85回日本生化学会大会、2012/12、福岡</p> <p>29. 山口眞美、金丸佳織、中村由和、<u>深見希代子</u>. ホスホリパーゼC δ1欠損マウスはペントバルビタール麻酔に対する感受性が低下する、第85回日本生化学会大会、2012/12、福岡</p> <p>30. 伊藤優未、山口英樹、<u>深見希代子</u>、本田一文、三浦奈、山田哲司、堺隆一. 浸潤突起形成におけるアクチニン4の機能解析、第85回日本生化学会大会、2012/12、福岡</p> <p>31. 吉田那智、山口英樹、高梨美帆、田中弘文、<u>深見希代子</u>、柳原五吉. スキルス胃癌細胞株におけるc-Met受容体型チロシンキナーゼ依存性の検討、第85回日本生化学会大会、2012/12、福岡</p> <p>32. 高梨美帆、山口英樹、吉田那智、<u>深見希代子</u>、柳原五吉、堺隆一. スキルス胃癌細胞株における分子標的薬剤感受性の違い、第85回日本生化学会大会、2012/12、福岡</p> <p>33. 佐藤礼子、下重美紀、<u>深見希代子</u>、山田哲司. 大腸癌細胞においてβ-cateninはPMLの機能を阻害する、第85回日本生化学会大会、2012/12、福岡</p> <p>34. 吉田文乃、松村欣宏、馬郡健太、稲垣毅、<u>深見希代子</u>、酒井寿郎. ヒストンメチル化酵素SETB1のモノクローナル抗体の作製と脂肪細胞分化におけるChIP Seq解析と翻訳後修飾解析、第35回日本分子生物学会、2012/12、福岡</p>
--	---

<p>35. 岡本奈緒子、加藤友康、吉田正行、山口聡子、安川麻美、木下圭太、津田均、<u>深見希代子</u>、増富健吉. 卵巣がんにおけるがん幹細胞関連因子及びhTERT複合体の発現検討、第35回日本分子生物学会、2012/12、福岡</p> <p>36. 中村加奈子、稲垣毅、松村欣宏、<u>深見希代子</u>、酒井寿郎. CHIP sequence法を用いた代謝関連Jmjd1a標的遺伝子の解析、第35回日本分子生物学会、2012/12、福岡</p> <p>37. Kanemaru, K., Nakamura, Y., and <u>Fukami, K.</u> Loss of epidermal phospholipase C $\delta 1$ results in IL-23/IL-17 axis activation and granulocytosis, 42nd Annual European Society for Dermatological Research Meeting 2012/9, Venice, ITALY</p> <p>38. 岡本奈緒子、加藤友康、吉田正行、山口聡子、安川麻美、木下圭太、<u>深見希代子</u>、津田均、増富健吉. 卵巣がんの組織型におけるがん幹細胞関連遺伝子の発現検討、第71回日本癌学会学術総会、2012/9、札幌</p> <p>39. 橋本悠希、児島亮太、中村由和、<u>深見希代子</u>. ホスホリパーゼC $\delta 1$と$\delta 3$は正常な心機能の維持に重要である、第54回日本脂質生化学会、2012/6、福岡</p> <p>40. 内田崇史、米田敦子、<u>深見希代子</u>. マクロファージにおけるホスホリパーゼC $\delta 1$の生理機能解析、第54回日本脂質生化学会、2012/6、福岡</p> <p>41. 金丸佳織、中村由和、椛島健治、<u>深見希代子</u>. 表皮特異的なPLC $\delta 1$の欠損は乾癬様皮膚炎を引き起こす、第54回日本脂質生化学会、2012/6、福岡</p> <p>42. 中村由和、金丸佳織、椛島健治、<u>深見希代子</u>. ホスホリパーゼC $\delta 1$はアトピー性皮膚炎発症因子フィラグリンの発現を制御する、第54回日本脂質生化学会、2012/6、福岡</p> <p>43. Hirano, T., Kawamura, M., Kato, A., Tamura, M., Satow, R., and <u>Fukami, K.</u> Methotrexate induces E-cadherin expression in colon cancer cells, Joint Meeting of The 45th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists & The 64th Annual Meeting of the Japan Society for Cell Biology 2012/5, KOBE</p> <p>44. M. Kawamura, K. Fukami; Methotrexate induces E-cadherin expression in colon cancer cells. The 7th KOREA-JAPAN Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, 2012/2, Ulsan</p> <p>45. R. Kojima, K. Fukami; A simultaneous loss of phospholipase C delta1 and delta3 causes cardiac failure. The 7th KOREA-JAPAN Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, 2012/2, Ulsan</p> <p>46. M. Suzuki, K. Fukami; Physiological functions of Phospholipase C $\delta 1$ in adipogenesis and thermogenesis. The 7th KOREA-JAPAN Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, 2012/2, Ulsan</p> <p>47. <u>深見希代子</u>. ホスホリパーゼ C $\delta 1$ の代謝調節における役割の解明、群馬大</p>
--

	<p>学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点シンポジウム、2012/1、前橋 (招待講演)</p> <p>48. Y. Nakamura, K. Kanemaru, S. Inanobe, K. Fukami; Mice lacking epidermal phospholipase Cδ1 show accerelated wound healing, 第 37 回日本研究皮膚科学会学術大会・総会、2011/12、京都</p> <p>49. Kaori, Kanemaru, Yoshikazu, Nakamura, Mami, Yamaguchi, Kiyoko, Fukami, Loss of epidermal phospholipase Cδ1 results in activation of IL-23/IL-17 axis and granulocytosis, 第 37 回日本研究皮膚科学会学術大会・総会、2011/12、京都</p> <p>50. Y. Nakamura, K. Kanemaru, K. Fukami; Epidermal phospholipase C-δ1 regulates systemic IL-17 level and granulocyte counts. New Aspects of Phospholipid Biology and Medicine, 2011/11, Fukuoka</p> <p>51. K. Kanemaru, Y. Nakamura, M. Yamaguchi, K. Fukami; Loss of epidermal phospholipase C δ1 results in a systemic granulocytosis in mice. New Aspects of Phospholipid Biology and Medicine. 2011/11, Fukuoka</p> <p>52. M. Suzuki, M. Hirata, R. Ishii, R. Satow, T. Uchida, F. Yoshino, Y. Nakamura, K. Fukami; Physiological functions of Phospholipase Cδ1 in adipogenesis and thermogenesi. New Aspects of Phospholipid Biology and Medicine. 2011/11, Fukuoka</p> <p>53. 岡本奈緒子、安川麻美、Christine Nguyen、深見希代子、William C. Hahn、増富健吉; hTERT、BRG1、NS 複合 体による tumor initiating cell の誘導、第 70 回日本癌学会学術総会、2011/10、愛知</p> <p>54. 山口眞美、金丸佳織、中村由和、深見希代子; ホスホリパーゼ C δ 1 欠損マウスはペントバルビタール麻酔に対する感受性が低下する、第 84 回日本生化学会、2011/09、京都</p> <p>55. 児島亮太、中村由和、橋本悠希、深見希代子; ポスターホスホリパーゼ C δ 1 と δ 3 の同時欠損は心臓の線維化を引き起こす、第 84 回日本生化学会大会、2011/9、京都</p> <p>56. 鈴木睦実、平田真之、石川里佳、内田崇史、吉野芙美子、中村由和、深見希代子; 肥満形成におけるホスホリパーゼ C δ 1 の生理的役割、第 84 回日本生化学会大会、2011/9、京都</p> <p>57. 金丸佳織、中村由和、山口眞美、佐藤浩二郎、深見希代子; 表皮特異的な PLC δ 1 の欠損は、全身性顆粒球増加を引き起こす、第 84 回日本生化学会大会、2011/9、京都</p> <p>58. 金丸佳織、中村由和、山口眞美、深見希代子; 表皮特異的な PLC δ 1 の欠損は、皮膚のサイトカインバランスを乱し、全身性顆粒球増加を引き起こす、第</p>
--	--

	<p>53 回日本脂質生化学会、2011/5、東京</p> <p>59. 鈴木睦実、平田真之、石川里佳、内田崇史、吉野芙美子、中村由和、深見希代子; 褐色脂肪におけるホスホリパーゼ Cδ1 の生理機能解析、第 53 回日本脂質生化学会、2011/5、東京</p> <p>60. 児島亮太、中村由和、橋本悠希, 深見希代子; ホスホリパーゼ Cδ1 とδ3 の同時欠損は心臓の繊維化を引き起こす、第 53 回日本脂質生化学会、2011/5、東京</p> <p>61. 深見希代子. 精子におけるカルシウム動態を制御するホスホリパーゼ C の役割、日本薬学会第 131 年会シンポジウム、2011/3、静岡(招待講演)</p> <p>一般向け 計 5 件 (国民との科学・技術対話の実施状況参照)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 八王子市公開講座いちよう塾: 生命科学の発展は未来を変える 2013/7、東京 2. 八千代松陰高校模擬講義: 生命科学の発展がもたらすもの 2013/2、千葉 3. 成蹊高校模擬講義: 生命科学の発展がもたらすもの 2012/11、東京 4. 東久留米高校: 生命科学の発展がもたらすもの 2012/12, 東京 5. 新入生へのメッセージ、新歓キャンプ、2011/5、東京
<p>図 書</p> <p>計 5 件</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nakamura. Y., Kanemaru, K., <u>Fukami, K.</u> Physiological functions of phospholipase Cδ1 and phospholipase. Cδ3. Adv. Biol. Regul. 53. 356-62 (2013). 2. <u>Fukami, K.</u>, Nakamura, Y. The role of phospholipase C isozymes in cellular homeostasis. Phospholipases in Health and Disease in press 3. <u>深見希代子</u>、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 (2013). 4. 金丸佳織、中村由和、<u>深見希代子</u>. 表皮におけるイノシトールリン脂質代謝の役割 生化学 ミニレビュー 印刷中 5. Høye, A. M., Couchman, J. R., Wewer, U. M., <u>Fukami, K.</u>, and Yoneda. A. The newcomer in the integrin family: Integrin α9 in biology and cancer. Adv. Biol. Reg. 52, 326-39 (2012).

様式21

<p>産業財産権 出願・取得 状況</p> <p>計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://logos.ls.toyaku.ac.jp/~genome/Site/home.html</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 八王子市公開講座いちよう塾:生命科学の発展は未来を変える 2013/7、東京 2. 八千代松陰高校模擬講義:生命科学の発展がもたらすもの 2013/2、千葉 3. 成蹊高校模擬講義:生命科学の発展がもたらすもの 2012/11、東京 4. 東久留米高校:生命科学の発展がもたらすもの 2012/12, 東京 5. 新入生へのメッセージ、新歓キャンプ、2011/5、東京 <p>1は一般人を対象にしたもの、2-5は高校生を対象にした医療と薬学に関する生命科学分野の科学普及活動である。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計2件</p>	<p>【新聞報道等】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 2012年7月24日 日経産業新聞「皮膚に赤い発疹 酵素減が関連か -東京薬科大、マウス実験」 2. 2012年7月18日 日刊工業新聞「東京薬科大、乾癬発症に関与する皮膚の脂質代謝酵素を発見」
<p>その他</p>	

7. その他特記事項