

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03650

研究課題名(和文) 多様な新規ジアシルグリセロールリン酸化経路群の探索・同定とその分子マシナリー

研究課題名(英文) Identification of new diacylglycerol phosphorylation pathways and their molecular machinery

研究代表者

坂根 郁夫 (Sakane, Fumio)

千葉大学・大学院理学研究院・教授

研究者番号：10183815

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：ジアシルグリセロール(DG)キナーゼ(DGK)のアイソザイム等が利用するDG分子種は、従来の定説に反し「ホスファチジルイノシトール(PI)代謝回転とは独立し、それぞれが異なる脂肪酸を利用する未知の経路群」により供給されることを示した。しかし、それらの経路の分子機構は未だ不明な点が多いので、DGKの基質DGの産生系や産生産物ホスファチジン酸(PA)の標的的同定を含め解明することを目的とした。DGの産生系(スフィンゴリエリン合成酵素関連蛋白質)やPAの標的(-シヌクレイン、クレアチンキナーゼ、Prala-1)に関して様々な興味ある知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、これまで誰も想定していなかった、PI代謝回転とは独立した複数の「特定のDGKアイソザイムが形成する新規且つ独自のDGリン酸化経路」の全体像解明に繋がる。そして、PI代謝回転の様な「新たな一大脂質研究分野」を開拓し、脂質研究の枠組みを大きく拡張することが望める。また、これまで脂質に関して主に極性基の違いのみを考慮していた生命科学が、脂肪酸組成の違いも基盤にして生命現象を記述する「より精緻な別次元の生命科学」へ移行する一助になる。更には、各経路が決定的に制御するメラノーマ・肝細胞癌等の種々の難治性癌(DGK)、2型糖尿病、双極性障害等の疾病の発症機序解明も視野に入る。

研究成果の概要(英文)：Our recent studies strongly suggest that phosphatidylinositol (PI) turnover-derived diacylglycerol (DG) species and also various DG species derived from new PI turnover-independent pathways are utilized by DG kinase (DGK) isozymes (DGK) based on different stimuli present in different types of cells, and individual phosphatidic acid (PA) molecular species would have specific targets and exert their own physiological functions. However, their molecular machinery remains unclear. In the present studies, we obtained many interesting results concerning DG supply pathways (e.g., sphingomyelin synthase-related protein) and targets of PA (-synuclein, creatine kinase, Prala-1).

研究分野：生化学

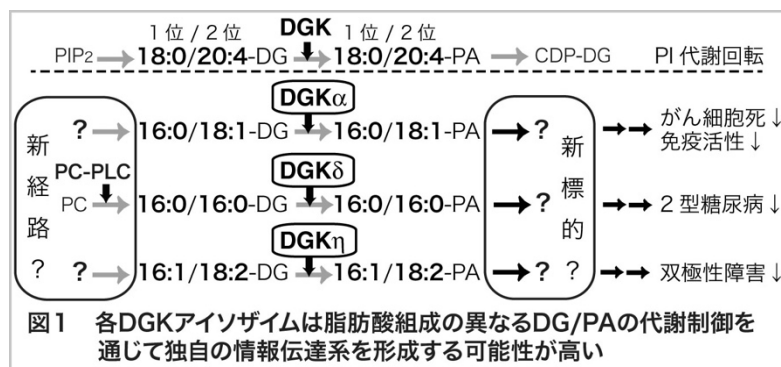
キーワード：細胞情報伝達機構 脂質 ジアシルグリセロール ホスファチジン酸 がん 糖尿病 精神疾患 免疫

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ジアシルグリセロール(DG)キナーゼ(DGK)は、グリセロールの1位と2位に様々な脂肪酸が結合したDG(図1)をリン酸化してPAを産生する脂質キナーゼで、10種のアイズイムから成る。申請者らは長年に渡りDGK研究に携わり、最近では例えば、DGK α がNF- κ B系やMEK/ERK系を活性化してメラノーマや肝細胞癌の増殖を促進し[Yanagisawa *et al.* *BBA* 2007; Takeishi *et al.* *J. Hepatol.* 2012], 逆にTリンパ球の機能は不活性化すること[Liu *et al.* *J. Lipid Res.* 2016]を示した。更に、DGK δ の発現低下がインスリン受容体シグナルを負に制御し2型糖尿病を増悪化すること[Chibalin *et al.* *Cell* 2008], DGK η が双極性障害発症に関与する可能性や[Isozaki *et al.* *J. Neurochem.* 2016], C-Rafを活性化し細胞の増殖を亢進すること[Yasuda *et al.* *JBC* 2009]等を明らかにしている。この様に、個別のアイズイムの多彩で重要な生理機能や病態との関連が急速に明らかになりつつあり、DGK関連の論文はここ10年で倍以上に増え注目度が格段に上がっている。しかし、DGKが関わる生命現象や病態の分子機構をより詳細に且つ正確に知るためには、下記の様に未だ大きく欠けている知識がある。

DGKがPI代謝回転を構成する酵素であることから、従来漠然と全てのアイズイムの基質DGは、同経路のPI由来で1位に18:0(炭素数18:二重結合数0の脂肪酸)、2位に20:4を含有する18:0/20:4-DGが主であるとドグマの様に信じられてきた(図1-1段目)。しかし、最近、我々が独自開発



した高感度・高再現性の液体クロマトグラフィー(LC)/質量分析(MS) [Mizuno *et al.* *FEBS Open Bio* 2012]を用いた実験を行ったところ、意外にも、DGK α は増殖刺激時に16:0/18:1-DGを(図1-2段目)[Liu *et al.* *J. Lipid Res.* 2016], DGK δ は高濃度グルコース刺激筋芽細胞において16:0/16:0-DGを(図1-3段目)[Sakai *et al.* *JBC* 2014]主に基質とするという大変興味ある知見が得られた。また、DGK η は分化刺激時の神経芽腫細胞において16:1/18:2-DGを主に基質とした(図1-4段目)[投稿準備中]。この結果は従来のドグマに反し、これらのアイズイムが利用するDGは「PI代謝回転とは独立し、異なる脂肪酸を利用する(未知の)経路群」により供給されることを強く示唆している。これは研究者がこれまで長い間見落としていた点に光を当てるものである。しかし、これらの経路は生理的・病理的に重要であるものの、その構成因子や分子マシナリーには未だ不明な点が多々ある。

2. 研究の目的

そこで、DGK α (I)、 δ (II)、 η (III)それぞれが形成する「新規DGリン酸化経路」に関して、特に全くといって良いほど不明なDGKアイズイムの1.上流と2.下流についての以下の2点をそれぞれ明らかにする(図1)。

1. DGK α , δ , η 各アイズイムが形成する「新規DGリン酸化経路」の上流、即ち、DG供給経路の同定を行う。DGK δ に関しては、DG供給酵素である可能性が高いホスファチジルコリン特異的ホスホリパーゼC(PC-PLC、活性発見以来30年間未だ分子実体が不明)の同定を目指す。

2. 「新規DGリン酸化経路」の下流に関しては、特にPA分子種のターゲットは全くといって良いほど不明なので、探索・同定し、その機能を明らかにする。

3. 研究の方法

申請者が独自に開発・作成したLC/MS法やアイズイム特異的阻害剤、モデル動物等を駆使して分子レベル、細胞レベル、個体レベルで明らかにした。

4. 研究成果

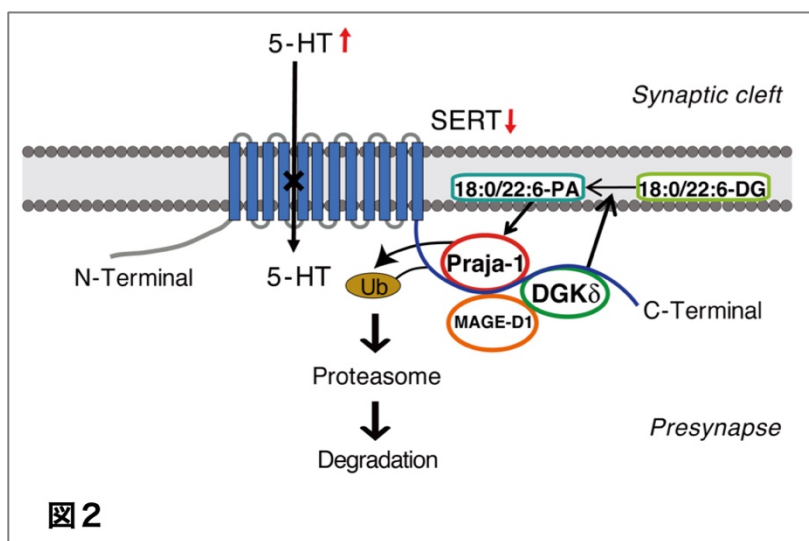
助成を受けた3年間で以下の研究成果が得られた。DGの産生系(スフィンゴミエリン合成酵素関連蛋白質等)やPAの標的(α -シヌクレイン、クレアチンキナーゼ、Praja-1等)に関して以下の様々な興味ある知見が得られた。また、これらの知見をまとめて総説を執筆した[*Adv. Biol. Regul.*, **67**, 101-108 (2018)].

(1) DGK α が癌細胞において産生するPA分子種を明らかにした[*J. Cell. Biochem.*, **120**, 10043-

10056 (2019)].

- (2) DGK α の高次構造を決定するための準備として、可溶性モノマーの酵素を高収量で生成することに成功した [*PeerJ*, **6**, Article e5449 (2018)].
- (3) DGK α の EF-ハンドの結晶構造を明らかにし、カルシウム依存性の高次構造変化を解析した [*Protein Sci.*, **28**, 694–706 (2019)].
- (4) DGK α が T 細胞において産生する PA 分子種を明らかにした [*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, in press (2020)].
- (5) DGK β が β カイメリンと相互作用して糸状仮足の形成を制御することを示した [*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **504**, 54–60 (2018)].
- (6) DGK δ の上流のホスファチジルコリン特異的ホスホリパーゼ C (PC-PLC) を同定するための準備として、PC-PLC の高感度・高定量性の測定法を開発した [*Anal. Biochem.*, **526**, 43–49 (2017)].
- (7) DGK δ の発現量を上昇させる脂肪酸が個体レベル (2 型糖尿病モデルマウス) で血糖値を低下させることを明らかにした [*Diabetologia*, **60**, 2076–2083 (2017)].
- (8) ミリスチン酸が DGK δ の蛋白質量を上昇させる特異的分子メカニズム (蛋白質の安定化) を明らかにした [*Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Biol. Lipids*, **1864**, 1031–1038 (2019)].
- (9) DGK δ が骨格筋で産生するジパルミトイル-PA (16:0/16:0-PA) 分子種に対する結合蛋白質を複数検出・同定し、その内クレアチンキナーゼ (筋型) の PA 分子種結合について明らかにした [*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **513**, 1035–1040 (2019)].
- (10) DGK δ は筋芽細胞の分化を制御することを報告した [*Biochimie*, **151**, 45–53 (2018)].

(11) 脳において DGK δ 欠損によってセロトニン機能の減弱が起これ、その結果、強迫性障害様行動を引き起こすことが示唆されたが、DGK δ はセロトニントランスポーター (SERT) と相互作用することが明らかになった (図 2) [*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **497**, 1031–1037 (2018)].



(12) DGK δ は、脳内では SERT と相互作用し、ユビキチン-プロテアソーム系を介して不安定化することを発見した(図 2) [*Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Biol. Lipids*, **1865**, Article 158608 (2020)].

(13) 更に、DGK δ が脳において 1-ステアロイル-2-ドコサヘキサノイル-PA (18:0/22:6-PA) を産生し、その PA 分子種が Praja-1 (SERT に作用する E3 ユビキチンリガーゼ) を活性化することが明らかになった(図 2) [*FEBS Lett.*, in press (2020)].

(14) DGK η 欠損 (マウス) によって引き起こされる様々な転写の変化を明らかにし、更に、DGK η が脳において産生する PA 分子種を明らかにした [*Biochem. Biophys. Rep.*, **19**, Article 100660 (2019)].

(15) DGK ζ の細胞内活性を測定する方法を開発した [*Lipids*, **54**, 763–771 (2019)].

(16) 細胞内 PA を可視化するプローブを開発した [*FEBS J.*, in press (2020)].

- (17) DGK α に対するモノクローナル抗体を作成した [*Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.*, **36**, 181–184 (2017)].
- (18) DGK γ に対するモノクローナル抗体を作成した [*Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.*, **37**, 229–232 (2018)].
- (19) DGK アイソザイムに対する特異的阻害化合物と活性化化合物を発見した [*J. Biochem.*, **165**, 517–522 (2019)].

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Iwata Kai, Sakai Hiromichi, Takahashi Daisuke, Sakane Fumio	4. 巻 1864
2. 論文標題 Myristic acid specifically stabilizes diacylglycerol kinase protein in C2C12 skeletal muscle cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids	6. 最初と最後の頁 1031 ~ 1038
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbailip.2019.04.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hoshino Fumi, Murakami Chiaki, Sakai Hiromichi, Satoh Mamoru, Sakane Fumio	4. 巻 513
2. 論文標題 Creatine kinase muscle type specifically interacts with saturated fatty acid- and/or monounsaturated fatty acid-containing phosphatidic acids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1035 ~ 1040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.04.097	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Komenoi Suguru, Suzuki Yuji, Asami Maho, Murakami Chiaki, Hoshino Fumi, Chiba Sohei, Takahashi Daisuke, Kado Sayaka, Sakane Fumio	4. 巻 19
2. 論文標題 Microarray analysis of gene expression in the diacylglycerol kinase knockout mouse brain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100660 ~ 100660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2019.100660	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Honda Shotaro, Murakami Chiaki, Yamada Haruka, Murakami Yuki, Ishizaki Ayuka, Sakane Fumio	4. 巻 54
2. 論文標題 Analytical Method for Diacylglycerol Kinase Activity in Cells Using Protein Myristoylation and Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lipids	6. 最初と最後の頁 763 ~ 771
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1002/lipd.12201	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Haruka, Mizuno Satoru, Honda Shotaro, Takahashi Daisuke, Sakane Fumio	4. 巻 287
2. 論文標題 Characterization of synuclein N terminal domain as a novel cellular phosphatidic acid sensor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 2212 ~ 2234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/FEBS.15137	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Lu Qiang, Murakami Chiaki, Hoshino Fumi, Murakami Yuki, Sakane Fumio	4. 巻 1865
2. 論文標題 Diacylglycerol kinase destabilizes serotonin transporter protein through the ubiquitin-proteasome system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids	6. 最初と最後の頁 158608 ~ 158608
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbalip.2019.158608	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murakami Chiaki, Hoshino Fumi, Sakai Hiromichi, Hayashi Yasuhiro, Yamashita Atsushi, Sakane Fumio	4. 巻 295
2. 論文標題 Diacylglycerol kinase and sphingomyelin synthase-related protein functionally interact via their sterile motif domains	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 2932 ~ 2947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.012369	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Lu Qiang, Murakami Chiaki, Murakami Yuki, Hoshino Fumi, Asami Maho, Usuki Takako, Sakai Hiromichi, Sakane Fumio	4. 巻 594
2. 論文標題 1 Stearoyl 2 docosahexaenoyl phosphatidic acid interacts with and activates Praja 1, the E3 ubiquitin ligase acting on the serotonin transporter in the brain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 1787 ~ 1796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13765	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murakami Yuki, Murakami Chiaki, Hoshino Fumi, Lu Qiang, Akiyama Rino, Yamaki Atsumi, Takahashi Daisuke, Sakane Fumio	4. 巻 525
2. 論文標題 Palmitic acid- and/or palmitoleic acid-containing phosphatidic acids are generated by diacylglycerol kinase in starved Jurkat T cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1054 ~ 1060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.162	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakai Hiromichi, Murakami Chiaki, Matsumoto Ken-ichi, Urano Takeshi, Sakane Fumio	4. 巻 151
2. 論文標題 Diacylglycerol kinase controls down-regulation of cyclin D1 for C2C12 myogenic differentiation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochimie	6. 最初と最後の頁 45 ~ 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biochi.2018.05.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Daisuke, Sakane Fumio	4. 巻 6
2. 論文標題 Expression and purification of human diacylglycerol kinase from baculovirus-infected insect cells for structural studies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PeerJ	6. 最初と最後の頁 e5449 ~ e5449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7717/peerj.5449	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Maeda Yuki, Shibata Kosuke, Akiyama Rino, Murakami Yuki, Takao Saki, Murakami Chiaki, Takahashi Daisuke, Sakai Hiromichi, Sakane Fumio	4. 巻 504
2. 論文標題 Diacylglycerol kinase induces filopodium formation via its C1, catalytic and carboxy-terminal domains and interacts with the Rac1-GTPase-activating protein, 2-chimaerin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 54 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.08.119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakano Tomoyuki, Ogasawara Satoshi, Tanaka Toshiaki, Hozumi Yasukazu, Yamaki Atsumi, Sakane Fumio, Shirai Yasuhito, Nakamura Takuro, Yanaka Miyuki, Yamada Shinji, Kaneko Mika K., Kato Yukinari, Goto Kaoru	4. 巻 37
2. 論文標題 DgMab-6: Antihuman DGK Monoclonal Antibody for Immunocytochemistry	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 229 ~ 232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2018.0026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamaki Atsumi, Akiyama Rino, Murakami Chiaki, Takao Saki, Murakami Yuki, Mizuno Satoru, Takahashi Daisuke, Kado Sayaka, Taketomi Akinobu, Shirai Yasuhito, Goto Kaoru, Sakane Fumio	4. 巻 120
2. 論文標題 Diacylglycerol kinase selective inhibitors induce apoptosis and reduce viability of melanoma and several other cancer cell lines	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cellular Biochemistry	6. 最初と最後の頁 10043 ~ 10056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcb.28288	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Daiki, Tsumagari Ryosuke, Liu Ke, Ueda Shuji, Yamanoue Minoru, Sakane Fumio, Shirai Yasuhito	4. 巻 165
2. 論文標題 Screening of subtype-specific activators and inhibitors for diacylglycerol kinase	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 517 ~ 522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvz008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Daisuke, Suzuki Kano, Sakamoto Taiichi, Iwamoto Takeo, Murata Takeshi, Sakane Fumio	4. 巻 28
2. 論文標題 Crystal structure and calcium induced conformational changes of diacylglycerol kinase EF hand domains	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Protein Science	6. 最初と最後の頁 694 ~ 706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/PRO.3572	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saito Takumi, Takahashi Daisuke, Sakane Fumio	4. 巻 4
2. 論文標題 Expression, Purification, and Characterization of Human Diacylglycerol Kinase	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 5540 ~ 5546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.9b00079	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwata Kai, Sakai Hiromichi, Takahashi Daisuke, Sakane Fumio	4. 巻 1864
2. 論文標題 Myristic acid specifically stabilizes diacylglycerol kinase protein in C2C12 skeletal muscle cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids	6. 最初と最後の頁 1031 ~ 1038
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbalip.2019.04.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hoshino Fumi, Murakami Chiaki, Sakai Hiromichi, Satoh Mamoru, Sakane Fumio	4. 巻 513
2. 論文標題 Creatine kinase muscle type specifically interacts with saturated fatty acid- and/or monounsaturated fatty acid-containing phosphatidic acids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1035 ~ 1040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.04.097	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murakami Chiaki, Mizuno Satoru, Kado Sayaka, Sakane Fumio	4. 巻 526
2. 論文標題 Development of a liquid chromatography-mass spectrometry based enzyme activity assay for phosphatidylcholine-specific phospholipase C	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anal. Biochem.	6. 最初と最後の頁 43 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ab.2017.03.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takato Tamae, Iwata Kai, Murakami Chiaki, Wada Yuko, Sakane Fumio	4. 巻 60
2. 論文標題 Chronic administration of myristic acid improves hyperglycaemia in the Nagoya-Shibata-Yasuda mouse model of congenital type 2 diabetes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Diabetologia	6. 最初と最後の頁 2076 ~ 2083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00125-017-4366-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakano Tomoyuki, Ogasawara Satoshi, Tanaka Toshiaki, Hozumi Yasukazu, Mizuno Satoru, Satoh Eri, Sakane Fumio, Okada Naoki, Taketomi Akinobu, Honma Ryusuke, Nakamura Takuro, Saidoh Noriko, Yanaka Miyuki, Itai Shunsuke, Handa Saori, Chang Yao-Wen, Yamada Shinji, Kaneko Mika K., Kato Yukinari, Goto Kaoru	4. 巻 36
2. 論文標題 DaMab-2: Anti-Human DKG Monoclonal Antibody for Immunocytochemistry	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.	6. 最初と最後の頁 181 ~ 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2017.0023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Lu Qiang, Komenoi Suguru, Usuki Takako, Takahashi Daisuke, Sakane Fumio	4. 巻 497
2. 論文標題 Abnormalities of the serotonergic system in diacylglycerol kinase -deficient mouse brain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 1031 ~ 1037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.02.165	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Merida Isabel, Graziani Andrea, Sakane Fumio	4. 巻 5
2. 論文標題 Editorial: Diacylglycerol Kinase Signalling	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Front. Cell Dev. Biol.	6. 最初と最後の頁 Article 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2017.00084	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sakane Fumio, Mizuno Satoru, Takahashi Daisuke, Sakai Hiromichi	4. 巻 67
2. 論文標題 Where do substrates of diacylglycerol kinases come from? Diacylglycerol kinases utilize diacylglycerol species supplied from phosphatidylinositol turnover-independent pathways	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Adv. Biol. Regul.	6. 最初と最後の頁 101 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbior.2017.09.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計55件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Murakami, C. and Sakane, F.
2. 発表標題 Diacylglycerol kinase interacts with sphingomyelin synthase-related protein via their sterile motif domains.
3. 学会等名 2019 Annual Meeting of the American Society for Biochemistry and Molecular Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋大輔, 嶋田睦, Jose Caarveiro, 阿部義人, 植田正, 坂根郁夫
2. 発表標題 DGK 活性制御の分子基盤: N末端RVH領域へのCa ²⁺ 結合の物理化学的解析
3. 学会等名 日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Murakami, C. and Sakane, F.
2. 発表標題 Interaction and functional relationship between diacylglycerol kinase and sphingomyelin synthase-related protein.
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hoshino, F. and Sakane, F.
2. 発表標題 Creatine Kinase Muscle Type Specifically Binds to Saturated and/or Monounsaturated Fatty Acid-containing Phosphatidic Acid.
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上千明, 堺弘道, 林康広, 山下純, 坂根郁夫
2. 発表標題 Diacylglycerol kinase とsphingomyelin synthase-related proteinの相互作用および機能関連
3. 学会等名 日本生化学会関東支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 星野史規, 坂根郁夫
2. 発表標題 エネルギー代謝酵素creatine kinase muscle typeはホスファチジン酸に特異的に結合する
3. 学会等名 日本生化学会関東支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堺弘道, 坂根郁夫
2. 発表標題 C2C12筋芽細胞におけるジアシルグリセロールキナーゼ によるmTORタンパク量の制御
3. 学会等名 第61回日本脂質生化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 陸強, 村上千明, 星野史規, 坂根郁夫
2. 発表標題 ジアシルグリセロールキナーゼ はセロトニントランスポーターのユビキチン化を亢進しそのタンパク質量を制御する
3. 学会等名 第61回日本脂質生化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上千明, 堺弘道, 林康広, 山下純, 坂根郁夫
2. 発表標題 バク質の相互作用および機能連関
3. 学会等名 第61回日本脂質生化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 星野史規, 坂根郁夫
2. 発表標題 Creatine kinase muscle typeIは飽和及び/または一価不飽和脂肪酸を含有するホスファチジン酸と特異的に相互作用する
3. 学会等名 第61回日本脂質生化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂根郁夫
2. 発表標題 ミリスチン酸摂取による2型糖尿病リスク低減
3. 学会等名 イノベーション・ジャパン 201
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上千明, 星野史規, 堺弘道, 林康広, 山下純, 坂根郁夫
2. 発表標題 ジアシルグリセロールキナーゼ とスフィンゴミエリン合成酵素関連タンパク質の相互作用および機能連関
3. 学会等名 第59回生命科学夏の学校
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堺弘道, 坂根郁夫
2. 発表標題 ジアシルグリセロールキナーゼ はC2C12筋芽細胞においてmTORタンパク質量を調節する
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 陸強, 村上千明, 星野史規, 坂根郁夫
2. 発表標題 ジアシルグリセロールキナーゼ はセロトニントランスポーターのユビキチン化を亢進しそのタンパク質量を制御する
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上千明, 堺弘道, 林康広, 山下純, 坂根郁夫
2. 発表標題 Diacylglycerol kinase とsphingomyelin synthase-related proteinの相互作用および機能連関
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田遥夢, 坂根郁夫
2. 発表標題 -シヌクレインN末端領域の細胞内ホスファチジン酸センサーへの応用
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 星野史規, 千葉草平, 坂根郁夫
2. 発表標題 ジアシルグリセロール が産生するホスファチジン酸分子種の標的タンパク質の同定
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高雄早妃, 坂根郁夫
2. 発表標題 ジアシルグリセロールキナーゼ 及び の共阻害によるがん細胞死誘導効果
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅見真穂, 坂根郁夫
2. 発表標題 ジアシルグリセロールキナーゼ による躁様状態の制御機構
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上千明, 坂根郁夫
2. 発表標題 Interaction and functional relationship between diacylglycerol kinase and sphingomyelin synthase-related protein
3. 学会等名 第4回千葉大学グローバルプロミネント研究基幹シンポジウム(若手先導人材育成ポスター), 2019年12月5~6日, 千葉
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 陸強, 米野井優, 高橋大輔, 坂根郁夫
2. 発表標題 ジアシルグリセロールキナーゼ の欠損はセロトニン神経系の機能低下を惹起する
3. 学会等名 第60回日本脂質生化学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 陸強, 米野井優, 高橋大輔, 坂根郁夫
2. 発表標題 ジアシルグリセロールキナーゼ の欠損はセロトニン神経系の機能低下を惹起する
3. 学会等名 平成30年度 日本生化学会関東支部例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Daisuke Takahashi, Kano Suzuki, Taiichi Sakamoto, Takeshi Murata, and Fumio Sakane
2. 発表標題 Molecular basis for the intramolecular regulation of diacylglycerol kinase : analysis of Ca ²⁺ induced conformational changes in its N-terminal EF-hand motifs
3. 学会等名 The 18th Annual Meeting of the Protein Science Society of Japan
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Sakai, H. and Sakane, F.
2 . 発表標題 Diacylglycerol kinase phosphorylates phosphatidylcholine-specific phospholipase C-dependent, palmitic acid-containing diacylglycerol species in response to high glucose levels
3 . 学会等名 1st International Symposium on Soft Molecule Activation Research Center (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Lu, Q., Komenoi, S., Takahashi, D. and Sakane, F.
2 . 発表標題 Abnormalities of the serotonergic system in diacylglycerol kinase -deficient mouse brains
3 . 学会等名 1st International Symposium on Soft Molecule Activation Research Center (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Murakami, C. and Sakane, F.
2 . 発表標題 Studies of interaction between diacylglycerol kinase and diacylglycerol-generating enzymes
3 . 学会等名 1st International Symposium on Soft Molecule Activation Research Center (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Hoshino, F. and Sakane, F.
2 . 発表標題 Identification of proteins selectively binding to palmitic acid-containing phosphatidic acid species in mouse skeletal muscle
3 . 学会等名 1st International Symposium on Soft Molecule Activation Research Center (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Lu, Q., Komenoi, S., Takahashi, D. and Sakane, F.
2. 発表標題 Abnormalities of the serotonergic system in diacylglycerol kinase -deficient mouse brains
3. 学会等名 59th International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堺弘道, 坂根郁夫
2. 発表標題 ジアシルグリセロールキナーゼ によるC2C12筋芽細胞の筋分化制御機構
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩田海, 坂根郁夫
2. 発表標題 ミリスチン酸によるジアシルグリセロールキナーゼ のタンパク質量増加の分子メカニズム
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 星野史規, 佐藤守, 坂根郁夫
2. 発表標題 マウス骨格筋におけるパルミチン酸含有ホスファチジン酸結合タンパク質の同定
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田遥夢, 高橋大輔, 坂根郁夫
2. 発表標題 -シヌクレインの脂質結合能の解析とPAプローブへの応用
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西藤巧, 高橋大輔, 坂根郁夫
2. 発表標題 バキュロウイルス昆虫細胞発現系を用いたジアシルグリセロールキナーゼ の発現精製と酵素学的解析
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上雄基, 村上千明, 秋山璃乃, 八巻篤実, 坂根郁夫
2. 発表標題 T細胞におけるジアシルグリセロールキナーゼ が選択的に産生するホスファチジン酸分子種の同定
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上千明, 坂根郁夫
2. 発表標題 ジアシルグリセロールキナーゼ とスフィンゴミエリン合成酵素関連タンパク質のsterile motif domainは相互作用する
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 陸強, 米野井優, 高橋大輔, 坂根郁夫
2. 発表標題 ジアシルグリセロールキナーゼ の欠損はセロトニン神経系の機能低下を惹起する
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 星野史規, 坂根郁夫
2. 発表標題 Functional analysis of creatine kinase muscle type binding to dipalmitoic-phosphatidic acid
3. 学会等名 千葉大学グローバルプロミネント研究基幹シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋山璃乃, 村上千明, 村上雄基, 八巻篤実, 坂根郁夫
2. 発表標題 メラノーマ細胞でジアシルグリセロールキナーゼ が選択的に産生するホスファチジン酸分子種の同定
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木勇史, 坂根郁夫
2. 発表標題 高浸透圧ショックに応答したdiacylglycerol kinase とapoptosis signal-regulating kinase 3の相互作用
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 水野悟, 坂根郁夫
2. 発表標題 18:1/18:1-ホスファチジン酸は α -シヌクレインと強く結合し凝集を促進する
3. 学会等名 第59回日本脂質生化学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岩田海, 高戸珠恵, 和田祐子, 坂根郁夫
2. 発表標題 ミリスチン酸の持続的投与は 2型糖尿病モデルマウスの血糖値上昇を防ぐ
3. 学会等名 第59回日本脂質生化学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堺弘道, 松本健一, 坂根郁夫
2. 発表標題 ジアシルグリセロールキナーゼ α はC2C12筋芽細胞の筋分化誘導のためにcyclin D1の発現を制御する
3. 学会等名 第59回日本脂質生化学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 陸強, 白木貴子, 高戸珠恵, 坂根郁夫
2. 発表標題 脳におけるジアシルグリセロールキナーゼ α の欠損は強迫性障害様の行動を引き起こす
3. 学会等名 平成29年度日本生化学会関東支部例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Komenoi, S., Isozaki, T., Lu, Q. and Sakane, F.
2. 発表標題 The role and function of diacylglycerol kinase in pathogenesis of bipolar disorder
3. 学会等名 58th International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sakane, F., Mizuno, S., Takahashi, D. and Sakai, H.
2. 発表標題 Diacylglycerol kinase utilizes diacylglycerol species from phosphatidylinositol turnover-independent pathways.
3. 学会等名 58th Advances in Biological Regulation Symposium in Bologna (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 米野井優, 坂根郁夫
2. 発表標題 ジアシルグリセロールキナーゼ 欠損による双極性障害関連性そう様行動惹起の分子メカニズム
3. 学会等名 第90回日本生化学会大会 (Consortium of Biological Sciences 2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 陸強, 臼木貴子, 高戸珠恵, 坂根郁夫
2. 発表標題 脳におけるジアシルグリセロールキナーゼ の欠損は強迫性障害様の行動を引き起こす
3. 学会等名 第90回日本生化学会大会 (Consortium of Biological Sciences 2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川瀬 功暉, 高橋 大輔, 坂本 泰一, 坂根郁夫
2. 発表標題 新規リン脂質プローブの開発を目指したジアシルグリセロールキナーゼ プレクストリン相同ドメインの脂質結合解析
3. 学会等名 第90回日本生化学会大会 (Consortium of Biological Sciences 2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村上千明, 坂根郁夫
2. 発表標題 ジアシルグリセロールキナーゼ 阻害による癌細胞に対するアポトーシス誘導効果
3. 学会等名 第90回日本生化学会大会 (Consortium of Biological Sciences 2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 八巻篤実, 坂根郁夫
2. 発表標題 ジアシルグリセロールキナーゼ 阻害による癌細胞に対するアポトーシス誘導効果
3. 学会等名 第90回日本生化学会大会 (Consortium of Biological Sciences 2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 秋山璃乃, 村上千明, 坂根郁夫
2. 発表標題 メラノーマ細胞でジアシルグリセロールキナーゼ が選択的に産生するホスファチジン酸分子種の同定
3. 学会等名 第90回日本生化学会大会 (Consortium of Biological Sciences 2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岩田海, 高戸珠恵, 村上千明, 和田祐子, 坂根郁夫
2. 発表標題 ミリスチン酸の持続的投与は 型糖尿病モデルマウスの血糖値上昇を防ぐ
3. 学会等名 第90回日本生化学会大会 (Consortium of Biological Sciences 2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木勇史, 米野井優, 塩谷貴生, 坂根郁夫
2. 発表標題 子宮におけるジアシルグリセロールキナーゼ の機能解明
3. 学会等名 第90回日本生化学会大会 (Consortium of Biological Sciences 2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堺弘道, 坂根郁夫
2. 発表標題 脂質代謝酵素ジアシルグリセロールキナーゼ の骨格筋グルコース代謝と分化における役割とその制御機構
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上千明, 坂根郁夫
2. 発表標題 38年間分子実体不明のホスファチジルコリン特異的ホスホリパーゼCの同定に向けた新規酵素活性測定法の開発
3. 学会等名 第5回千葉質量分析懇談会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Merida, I., Graziani A. and Sakane, F.	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Frontiers Media	5. 総ページ数 96
3. 書名 Diacylglycerol kinase signalling	

1. 著者名 坂根郁夫ら（斎藤恭一 編）	4. 発行年 2018年
2. 出版社 幻冬舎	5. 総ページ数 200
3. 書名 バイオベンチャーの冒険者たち 千葉大発！ 世界をアップデートする6人のバイオ研究者	

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 ホスファチジン酸センサー	発明者 坂根郁夫	権利者 国立大学法人 千葉大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-126050	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 細胞内ジアシルグリセロールキナーゼ活性測定法及び細胞内ジアシルグリセロールキナーゼ活性測定用物質	発明者 坂根郁夫	権利者 国立大学法人 千葉大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-193837	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 糖尿病予防・治療用医薬組成物，血糖値改善用食品組成物，及び，糖尿病の予防・治療方法	発明者 坂根郁夫	権利者 国立大学法人 千葉大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-090872	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

千葉大学大学院理学研究科 基盤理学専攻 生体機能化学研究室
<http://sakane32.wixsite.com/biofunctionchemistry>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----