

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293016

研究課題名(和文)ミトコンドリア内タンパク質リン酸化シグナルによるストレス応答機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the mechanisms that regulate stress response through protein phosphorylation signaling in mitochondria

研究代表者

武田 弘資 (TAKEDA, Kohsuke)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・教授

研究者番号：10313230

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：ミトコンドリア局在プロテインホスファターゼPGAM5は、ミトコンドリアの機能低下を感知し、それに対する適切な細胞応答を制御する分子と予想されている。本研究では、PGAM5が2量体をベースとした12量体として活性を発揮すること、PGAM5がストレス応答性の脂質代謝調節に働くこと、アポトーシスやマイトファジーの過程で切断を受けたPGAM5の一部が核に移行し、選択的pre-mRNAスプライシングの制御に関わることを明らかにした。これらの結果は、PGAM5がミトコンドリアストレスに対する細胞応答の新たな制御因子であることを示している。

研究成果の概要(英文)：The mitochondrial protein phosphatase, PGAM5, is regarded to be a molecule that senses mitochondrial dysfunction and regulates appropriate cellular response to it. In this study, we found the following results: 1) PGAM5 exerts its catalytic activity in a dodecamer, which consists of six dimers; 2) PGAM5 regulates lipid metabolism in response to some kind of metabolic stress; 3) a fraction of PGAM5 that is cleaved during apoptosis or mitophagy is translocated to the nucleus, where PGAM5 regulates alternative pre-mRNA splicing. These results demonstrate that PGAM5 is a novel regulator that functions in cellular response to mitochondrial stress.

研究分野：生化学

キーワード：ミトコンドリア ストレス応答 タンパク質リン酸化 プロテインホスファターゼ

1. 研究開始当初の背景

ミトコンドリアは、エネルギー産生の中核機関として細胞の生存を支えると同時に、さまざまな細胞の機能制御から細胞死の誘導に至るまで、きわめて多彩な働きを持つ。しかしそのようなミトコンドリアの機能は、さまざまな環境要因によって容易に影響されることがストレス応答に関する研究などから明らかにされてきた。実際、ストレスにさらされた細胞のミトコンドリアでは、ミトコンドリアの本来持つ機能の低下にとどまらず、活性酸素種の過剰産生、ミトコンドリア DNA の損傷、マトリックスへの不良タンパク質の蓄積など、さまざまな障害が起こる。このような障害は、アポトーシスやネクローシスの誘導など細胞の運命に大きな影響をもたらす、さまざまな疾患の発症や増悪の要因となる。

ミトコンドリアの機能においては、電子伝達系の活性に依存して形成される膜電位の保持が必須であるが、膜電位を失ったミトコンドリアはマイトファジーと呼ばれる機構によって排除され、損傷を受けたミトコンドリアが、例えば制御を失った電子伝達系からの過剰な活性酸素種の放出などにより、細胞全体を傷害することを防ぐと考えられている。また、損傷を受けたミトコンドリアが、機能を保持している健常ミトコンドリアと融合することで機能回復を図る機構も存在する。よって、膜電位の低下をミトコンドリアの被った損傷の指標として感知し、その情報をミトコンドリアの品質管理マシナリーや他のオルガネラに向けてシグナルとして発信する機構が存在し、その機構が細胞のストレス応答だけでなく、細胞の機能調節においても重要な役割を担っていることが予想される。

我々が最近見いだした Phosphoglycerate mutase family member 5 (PGAM5) は、そのようなミトコンドリアの機能低下をストレス応答シグナルに変換する機構の一翼を担う分子であることが分かってきた。この分子は、これまでに知られていない分子とも相同性を持たない、まったく新しいタイプのセリン・スレオニン特異的プロテインホスファターゼとして機能し、その活性依存的にストレス応答性 MAP キナーゼ経路を活性化することが、我々の解析により明らかとなった。PGAM5 はその N 末端側に存在する膜貫通ドメインを介して主にミトコンドリアに局在しているが、興味深いことに我々は、さまざまな細胞傷害性ストレスによって引き起こされるミトコンドリアの膜電位低下とともに、PGAM5 が膜貫通ドメイン内で切断されることを明らかにし、さらにはこのユニークな膜内切断に働くプロテアーゼの同定にも成功した。その一方で、ショウジョウバエにおける PGAM5 オルソログの解析からは、PGAM5 がそのホスファターゼ活性依存的に熱ショックによる神経細胞のアポトーシスを抑制

することや、家族性パーキンソン病の病因遺伝子として知られている PINK1 の欠損による病態モデルにおいて PGAM5 が増悪因子として働くことも明らかにした。さらに他の研究グループからは、PGAM5 がネクローシスの誘導にも重要な役割を担うことが最近報告され、国内外を問わず広く注目されるようになってきた。我々は切断型 PGAM5 の多くが分解されることなくミトコンドリア内に留まっていることを見いだしており、その点も考慮すると、PGAM5 は膜電位低下に応答して切断を受け、ミトコンドリアの傷害程度を他の分子にシグナルとして伝達する役割を担っていると予想される。以上の結果をふまえると、PGAM5 の膜内切断ならびに PGAM5 の脱リン酸化活性を用いたシグナル伝達に焦点を当てた研究を遂行することで、新たな細胞のストレス応答機構の解明や、未だ不明な点が多いミトコンドリア内におけるリン酸化シグナルの包括的な理解が得られると予想された。

2. 研究の目的

細胞傷害性ストレスにさらされた細胞のミトコンドリアでは、活性酸素種の過剰産生やミトコンドリア DNA の損傷などさまざまな障害が起こる。このような障害が生じたミトコンドリアからはネクローシスやアポトーシスを誘導するシグナルが発信され、細胞の運命に大きな影響をもたらすとともに、さまざまな疾患の発症や増悪の要因となる。最近我々が見いだした PGAM5 という分子は、新しいタイプのプロテインホスファターゼとして機能し、ミトコンドリアの傷害程度を感知するシステムの一翼を担うことがこれまでの我々の研究から明らかとなってきた。本研究では、ミトコンドリアの機能低下とストレス応答シグナルとを結ぶ鍵因子としての PGAM5 の機能解明を中心に、ミトコンドリア内におけるタンパク質リン酸化シグナルの包括的な理解と新たな細胞のストレス応答機構の解明を目指した。

3. 研究の方法

(1) 相同組み換え法によって *Pgam5* 遺伝子の第 1 から第 5 エクソンを欠失した C57BL/B6 マウス由来 ES 細胞を樹立した後、同系統のマウスにて *Pgam5* ヘテロ欠損マウスを作製し、その交配によって *Pgam5* ホモ欠損マウス (PGAM5 ノックアウト (KO) マウス) を作製した。PGAM5 抗体を用いた Western blot 法により、KO ノックアウトマウスでは PGAM5 タンパク質の発現が完全に消失していることを確認した。

(2) PGAM5 の構造解析は、オックスフォード大学 Structural Genomics Consortium (SGC) の Stefan Knapp 教授のグループとの共同研究として行った。まず、膜貫通領域を含む N 末端領域を欠失した各種変異体に His タグを付与して大腸菌に発現させた後、Ni²⁺アフィニティーカラムにて精製し、TEV プロテアー

ぜによってタグを取り除いた。得られたタンパク質を結晶化させ、ダイヤモンドライトソース（英国のシンクロトロン施設）にてX線構造解析データを取得した。さらに、超遠心分析法（沈降速度法および沈降平衡法）、水素-重水素交換質量分析法による構造学的解析も併せて行った。

(3)産業技術総合研究所の夏目徹博士との共同研究により、ダイレクトナノフローLC/MS/MS法に基づくプルダウンによって、PGAM5およびPPTC7の結合分子の探索を行った。

4. 研究成果

(1)PGAM5 KOマウスの表現型解析：PGAM5 KOマウスは、通常の飼育条件では異常を示さなかったが、飢餓状態かつ低温という厳しいストレス条件下においても、PGAM5 KOマウスでは体温が維持され、生存も延長することが明らかとなった。同時に、飢餓・低温ストレス下のKOマウスでは、血清中の中性脂肪が減少し、熱産生の中核である褐色脂肪組織（BAT）では、組織重量が低下し、脂肪の蓄積が著しく減少していることが分かった。よって、飢餓・低温ストレス下のPGAM5 KOマウスでは、脂質代謝が亢進していると考えられる。しかし、BATの電顕解析を行ってみると、電子密度の高い異常な形態を示すミトコンドリアが、飢餓・低温ストレスによって、むしろKOマウスで増加していることが分かった。つまり、PGAM5欠損でミトコンドリアの機能自体が高まっているわけではないと考えられる。今後の解析がさらに必要だが、PGAM5がミトコンドリアにおける脂質代謝を一定のレベルに止める役割を担っており、ミトコンドリアが代謝ストレスに過剰に反応して疲弊することを防いでいる可能性が考えられる。さらに、PGAM5 KOマウスでは、高脂肪食摂取による体重増加が抑制されており、様々な臓器における脂肪蓄積も減少していた。この表現型も脂質代謝亢進の結果と考えられる。以上の結果から、PGAM5 KOマウスでは、ある種の代謝ストレスに反応して脂質代謝が亢進すること、すなわち、PGAM5がストレス応答性の脂質代謝調節に働くことが明らかとなった。

(2)PGAM5の構造解析：これまでに知られていたプロテインホスファターゼとはまったく異なる一次構造を持つPGAM5が、どのような分子機構でプロテインホスファターゼ活性を発揮するかを明らかにすることを目的に、PGAM5の分子構造の解析を行った。その結果、活性の保持にはC末端領域を介した2量体形成が必要であることに加えて、膜貫通ドメインと酵素活性ドメインとの間に存在するWDPNWDモチーフが、PGAM5を12量体に構築することでアロステリックに酵素活性を増強させていることが明らかとなった。また、3つの活性状態（リン酸基を保持しないapo型、リン酸基を保持したON型、リン酸基を

保持したOFF型）の構造も明らかとなり、予想されていたとおり、105番目のヒスチジン残基が酵素反応に極めて重要な役割を担っていることが確認された。

(3)切断型PGAM5の機能解析ならびに新規結合分子の解析：PGAM5はミトコンドリアの膜電位低下にともなって膜内切断を受けるが、研究当初においては切断後もミトコンドリア内にとどまることが示唆されていた。しかし、細胞に脱共役剤CCCpを加えてミトコンドリアの膜電位を低下させた後にアポトーシス誘導刺激を加えることで、切断型PGAM5の一部が細胞質に放出されることが新たに確認された。また、オートファジーの機構を使ったミトコンドリアの積極的な排除機構であるマイトファジーの過程においても、切断型PGAM5が細胞質に放出されてくることも明らかとなった。

そこで、切断型PGAM5を模倣した膜貫通ドメイン欠失型PGAM5（PGAM5- Δ TM）の分布を探ったところ、細胞質だけではなく核内にも移行しうることが分かった。その分布様式と一致して、PGAM5の脱リン酸化基質の探索を兼ねて行ったプルダウン法による結合分子の探索の結果、核タンパク質SRm160をPGAM5の結合分子の一つとして見出した。SRm160は定常状態において高度にリン酸化されたタンパク質で、Exon Junction Complexの構成因子として知られている。SRm160は全長型、すなわちミトコンドリア局在型PGAM5とはほとんど結合しないが、PGAM5- Δ TMとは結合した。またリコンビナントPGAM5は、細胞抽出液から免疫沈降によって単離したSRm160をin vitroにおいて脱リン酸化することから、SRm160はPGAM5の脱リン酸化基質であることが明らかとなった。

SRm160は選択的pre-mRNAスプライシングのco-activatorとして報告されており、実際、CD44のmini-geneを用いて解析を行ったところ、SRm160はCD44 variant exon 5 (V5)の成熟mRNAへの取り込みを促進することを確認した。それと同時に、SRm160のV5取り込み促進効果をPGAM5が抑制することが分かった。一方、不活性型PGAM5にはそのような抑制効果が認められなかったことから、PGAM5がSRm160のリン酸化レベルを調節することで、選択的pre-mRNAスプライシングの制御に関わることが示唆された。

続いて、アポトーシスやマイトファジーが誘導される状況下において、PGAM5がSRm160の脱リン酸化を介して制御していると予想される選択的pre-mRNAスプライシングがどのように変化しているかを検討した。その結果、PGAM5- Δ TMを過剰発現させた際と同様のスプライシングの変化が、ある種の内在性遺伝子や一過性に発現させたCD44 mini geneにおいて検出された。実際の内在性PGAM5の必要性については今後の検討課題であるが、ミトコンドリア内で切断を受けたPGAM5がミトコンドリアの外膜破壊に伴って細胞質に

放出され、少なくともその一部が核に移行し、選択的 pre-mRNA スプライシングの制御に関わっていることが示唆された。

以上の結果に加えて、細胞質中の切断型 PGAM5 が微小管に局在することも新たに明らかとなった。さらに、切断型 PGAM5 はホスファターゼ活性依存的に微小管の重合を促進することも明らかとなったことから、細胞質に放出された切断型 PGAM5 が細胞骨格系の制御に関わることが示唆された。

(4) 機能未知ミトコンドリア局在プロテインホスファターゼの解析: 本研究で着目しているもう一つのミトコンドリア局在プロテインホスファターゼ PPTC7 については、安定発現細胞株を作製し、ミトコンドリア内での局在を詳細に検討したところ、おもにマトリックス内に存在し、一部は内膜のマトリックス側に表在性膜タンパク質として局在していることを明らかにした。また、プルダウンアッセイにより、PPTC7 結合分子をいくつか同定し、その解析に着手した。そのうちの一つの結合分子は、ミトコンドリアストレスに依存して PPTC7 との結合が増強されることを確認した。また、内在性 PPTC7 を検出することを目的にモノクローナル抗体の作製を進めた結果、内在性分子を検出可能な複数のモノクローナル抗体産生ハイブリドーマの樹立に成功した。それらのハイブリドーマからの精製抗体を用いてマウス各臓器における PPTC7 タンパク質の発現を検討したところ、脳、肝臓、骨格筋に多く発現していることが確認された。また、マウス脳組織の分画実験により、過剰発現系での解析結果と同様に、内在性 PPTC7 は確かにミトコンドリアに局在することが確認された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 12 件)

Chaikuad, A., Filippakopoulos, P., Marcisin, S. R., Picaud, S., Sekine, S., Ichijo, H., Engen, J. R., Takeda, K. and Knapp, S. Structures of PGAM5 provide insight into active site dynamics and multimeric assembly. **Structure** 査読有, in press

Honda, S., Sadatomi, D., Yamamura, Y., Nakashioya, K., Tanimura, S. and Takeda, K. WP1066 suppresses macrophage cell death induced by inflammasome agonists independently of its inhibitory effect on STAT3. **Cancer Sci.** 査読有, 108, 2017, 520-527

Sadatomi, D., Nakashioya, K., Mamiya, S., Honda, S., Kameyama, Y., Yamamura, Y., Tanimura, S. and Takeda, K. Mitochondrial function is required for extracellular ATP-induced NLRP3 inflammasome activation. **J. Biochem.** 査読有, 161, 2017, 503-512

Tanimura, S., Hashizume, J., Arichika, N., Watanabe, K., Ohyama, K., Takeda, K. and

Kohno, M. ERK signaling promotes cell motility by inducing the localization of myosin 1E to lamellipodial tips. **J. Cell Biol.** 査読有, 214, 2016, 475-489

Furuoka, M., Ozaki, K., Sadatomi, D., Mamiya, S., Yonezawa, T., Tanimura, S. and Takeda, K. TNF- α induces caspase-1 activation independently of simultaneously induced NLRP3 in 3T3-L1 cells. **J. Cell. Physiol.** 査読有, 231, 2016, 2761-2727

Hattori, K., Naguro, I., Okabe, K., Funatsu, T., Furutani, S., Takeda, K. and Ichijo, H. ASK1 signaling regulates brown and beige adipocyte function. **Nat. Commun.** 査読有, 7, 2016, 11158

DOI: 10.1038/ncomms11158

Sekine, S., Yao, A., Hattori, K., Sugawara, S., Naguro, I., Koike, M., Uchiyama, Y., Takeda, K. and Ichijo, H. The ablation of mitochondrial protein phosphatase PGAM5 confers resistance against metabolic stress. **EBioMedicine** 査読有, 5, 2016, 82-92

DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.01.031

Maruyama, J., Kobayashi, Y., Umeda, T., Vandewalle, A., Takeda, K., Ichijo, H. and Naguro, I. Osmotic stress induces the phosphorylation of WNK4 Ser575 via the p38MAPK-MK pathway. **Sci. Rep.** 査読有, 6, 2016, 18710

DOI: 10.1038/srep18710

Okazaki, T., Higuchi, M., Takeda, K., Iwatsuki-Horimoto, K., Kiso, M., Miyagishi, M., Yanai, H., Kato, A., Yoneyama, M., Fujita, T., Taniguchi, T., Kawaoka, Y., Ichijo, H. and Gotoh, Y. The ASK family kinases differentially mediate induction of type I interferon and apoptosis during the antiviral response. **Sci. Signal.** 査読有, 8, 2015, ra78

DOI: 10.1126/scisignal.aab1883

Mosallanejad, K., Sekine, Y., Ishikura-Kinoshita, S., Kumagai, K., Nagano, T., Matsuzawa, A., Takeda, K., Naguro, I. and Ichijo, H. DHX15, a DEAH-box RNA helicase, activates NF- κ B and MAPK signaling downstream of MAVS during antiviral responses. **Sci. Signal.** 査読有, 7, 2014, ra40

DOI: 10.1126/scisignal.2004841

Mizukami, J., Sato, T., Camps, M., Ji, H., Rueckle, T., Swinnen, D., Tsuboi, R., Takeda, K. and Ichijo, H. ASK1 promotes the contact hypersensitivity response through IL-17 production. **Sci. Rep.** 査読有, 4, 2014, 4714

DOI: 10.1038/srep04714

Matsui, H., Fukuno, N., Kanda, Y., Kantoh, Y., Chida, T., Nagaura, Y., Suzuki, O., Nishitoh, H., Takeda, K., Ichijo, H., Sawada, Y., Sasaki, K., Kobayashi, T. and Tamura, S. The expression of Fn14 via mechanical stress-activated JNK contributes to apoptosis induction in osteoblasts.

J. Biol. Chem. 査読有, 289, 2014, 6438-6450

〔学会発表〕(計 29 件)

有近 直也、鳥羽 由希子、武田 弘資、谷村 進：細胞膜変形タンパク質 SNX9 とアクチンモーターMyosin1E の相互作用 . 第 39 回 日本分子生物学会年会 . 2016 年 12 月 2 日 パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

谷村 進、有近 直也、河野 通明、武田 弘資：ERK 経路は Myosin1E の葉状仮足移行を誘導することで細胞運動を促進する . 第 39 回 日本分子生物学会年会 . 2016 年 12 月 2 日 パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

貞富 大地、中塩屋 和孝、間宮 彩華、亀山 由佳、本田 詩乃、谷村 進、武田 弘資：細胞外 ATP による NLRP3 インフラマソーム活性化におけるミトコンドリアの役割 . 第 39 回 日本分子生物学会年会 . 2016 年 11 月 30 日 パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

本田 詩乃、貞富 大地、中塩屋 和孝、谷村 進、武田 弘資：STAT3 阻害剤 WP1066 は NLRP3 インフラマソーム活性化にともなうマクロファージの細胞死を抑制する . 第 39 回 日本分子生物学会年会 . 2016 年 11 月 30 日 パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

武田 弘資：ミトコンドリアから発信される脱リン酸化シグナルによるストレス応答制御 . 第 39 回 日本分子生物学会年会 . 2016 年 11 月 30 日 パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

Yamaguchi A, Tokudome R, Nima C, Yokozeki M, Ishikawa H, Tanimura S, Takeda K: Extra-mitochondrial function of cleaved PGAM5. The 12th International Conference on Protein Phosphatase. 2016 年 10 月 28 日 近畿大学 (大阪府東大阪市)

Takeda K: Mitochondrial stress sensing and cellular response. The 12th International Conference on Protein Phosphatase. 2016 年 10 月 28 日 近畿大学 (大阪府東大阪市)

谷村 進、河野 通明、武田 弘資：SH3P2 は Myosin 1E を細胞質に止めることで細胞運動を抑制する . 第 75 回 日本癌学会学術総会 . 2016 年 10 月 6 日 パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

本田 詩乃、貞富 大地、中塩屋 和孝、谷村 進、武田 弘資：STAT3 阻害剤 WP1066 は NLRP3 インフラマソーム活性化にともなうマクロファージの細胞死を抑制する . 第 15 回 次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォラム 2016 . 2016 年 9 月 10 日 大阪大学薬学部 (大阪府吹田市)

武田 弘資：ミトコンドリアのストレス感知機構と細胞応答 . 第 12 回 レドックス・ライフイノベーションシンポジウム . 2016 年 8 月 19 日 熊本大学医学部 (熊本県熊本市)

山口 文音、徳留 利恵、爾摩 知奈津、横関 雅史、石川 颯、谷村 進、武田 弘資：切断型 PGAM5 のミトコンドリア外での機能 . 第 7 回 プロテインホスファターゼ研究会学術集会 . 2016 年 1 月 29 日 自然科学研究機構 (愛

知県岡崎市)

貞富 大地、山村 康雄、本田 詩乃、中塩屋 和孝、後藤 梓、武田 弘資：細胞外 ATP による NLRP3 インフラマソーム活性化におけるミトコンドリアの役割 . BMB2015 (第 38 回 日本分子生物学会年会・第 88 回 日本生化学会大会・合同大会) . 2015 年 12 月 3 日 パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

山村 康雄、貞富 大地、中塩屋 和孝、本田 詩乃、後藤 梓、武田 弘資：THP-1 細胞からの IL-1 分泌におけるミトコンドリアの役割 . BMB2015 (第 38 回 日本分子生物学会年会・第 88 回 日本生化学会大会・合同大会) . 2015 年 12 月 3 日 パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

山口 文音、徳留 利恵、爾摩 知奈津、横関 雅史、谷村 進、武田 弘資：切断型 PGAM5 のミトコンドリア外での機能 . BMB2015 (第 38 回 日本分子生物学会年会・第 88 回 日本生化学会大会・合同大会) . 2015 年 12 月 2 日 パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

有近 直也、武田 弘資、河野 通明、谷村 進：SH3P2 は Myosin 1E の細胞質アンカーとして機能する . BMB2015 (第 38 回 日本分子生物学会年会・第 88 回 日本生化学会大会・合同大会) . 2015 年 12 月 2 日 パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

谷村 進、有近 直也、大山 要、河野 通明、武田 弘資：Myosin 1E はカベオラの極性を誘導することで細胞運動を亢進させる . BMB2015 (第 38 回 日本分子生物学会年会・第 88 回 日本生化学会大会・合同大会) . 2015 年 12 月 1 日 パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

谷村 進、武田 弘資：微小管重合阻害は GEF-H1-RhoA-ROCK 経路の活性化を介してマクロベジクルの放出を促進する . 第 74 回 日本癌学会総会 . 2015 年 10 月 9 日 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市)

貞富 大地、山村 康雄、本田 詩乃、中塩屋 和孝、後藤 梓、武田 弘資：NLRP3 インフラマソーム活性化におけるミトコンドリアの役割 . 第 14 回 次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォラム . 2015 年 9 月 12 日 千葉大学薬学部 (千葉県千葉市)

古岡 真菜、間宮 彩華、尾崎 恵一、武田 弘資：3T3-L1 脂肪細胞における TNF- α による Caspase-1 の活性化と NLRP3 の発現誘導 . 平成 27 年度 日本生化学会九州支部例会 . 2015 年 5 月 16 日 九州大学箱崎キャンパス (福岡県福岡市)

Takeda K: Mitochondrial stress sensing and cellular response. The 5th Nagasaki-Pusan Joint Seminar on Aging Research. 2015 年 2 月 6 日 長崎大学医学部 (長崎県長崎市)

② 徳留 利恵、真鍋 しおり、山口 文音、爾摩 知奈津、武田 弘資：ミトコンドリア局在 プロテインホスファターゼ PGAM5 による核タンパク質の制御 . 第 31 回 日本薬学会九州支部大会 . 2014 年 12 月 7 日 第一薬科大学 (福岡県福岡市)

② 貞富 大地、山村 康雄、山口 文音、本田 詩乃、武田 弘資：ミトコンドリアは状況に応じて異なった機構でNLRP3 インフラマソームを制御する。第 14 回 日本ミトコンドリア学会年会。2014 年 12 月 4 日 九州大学医学部（福岡県福岡市）

③ 谷村 進、浜松 絢子、大山 要、木原 康孝、武田 弘資、河野 通明：Myosin1E による Caveolin1 の極性化は間葉系様がん細胞の ERK 経路依存的な細胞運動を亢進させる。第 37 回 日本分子生物学会年会。2014 年 11 月 27 日 パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

④ 古岡 真菜、間宮 彩華、貞富 大地、尾崎 恵一、武田 弘資：脂肪細胞における TNF- α による Caspase-1 の活性化機構。第 37 回 日本分子生物学会年会。2014 年 11 月 25 日 パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

⑤ 竹ノ内 彰吾、有近 直也、門田 善法、武田 弘資、谷村 進：マイクロベジクルの放出は微小管重合阻害によって促進される。第 37 回 日本分子生物学会年会。2014 年 11 月 25 日 パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

⑥ 貞富 大地、山村 康雄、山口 文音、本田 詩乃、武田 弘資：ミトコンドリアは状況に応じて異なった機構でNLRP3 インフラマソームを制御する。第 87 回 日本生化学会大会。2014 年 10 月 17 日 京都国際会館（京都府京都市）

⑦ 谷村 進、武田 弘資、河野 通明：Myosin 1E は局所的な Akt / S6K の活性化を引き起こすことで細胞運動を亢進する。第 73 回 日本癌学会総会。2014 年 9 月 26 日 パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

⑧ 尾崎 恵一、田淵 祐輔、谷村 進、武田 弘資：ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤感受性の規定因子としての p21。第 18 回 日本がん分子標的治療学会学術総会。2014 年 6 月 26 日 仙台市情報・産業プラザ、ホテルメトロポリタン仙台（宮城県仙台市）

⑨ 浜松 絢子、木原 康孝、河野 通明、武田 弘資、谷村 進：Myosin1E は Akt の局所的な活性化を介して細胞運動を亢進する。平成 26 年度 日本生化学会九州支部例会。2014 年 5 月 17 日 九州大学病院キャンパス（福岡県福岡市）

〔図書〕(計 1 件)

Takeda, K., Sadatomi, D. and Tanimura, S., Roles of mitochondrial sensing and stress response in the regulation of inflammation. Chronic Inflammation: Mechanisms and Regulation, eds Takatsu, K. and Miyasaka, M., Springer Japan, 2016, pp 299-308

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/cell/index-j.html>

(1) 研究代表者

武田 弘資 (TAKEDA, Kohsuke)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・教授

研究者番号：10313230