

自己評価報告書

平成 23 年 4 月 15 日現在

機関番号：11501
研究種目：基盤研究(B)
研究期間：2008～2011
課題番号：20390050
研究課題名(和文)細胞周期およびストレス応答における脂質性情報伝達物質代謝酵素の役割
研究課題名(英文)Functional role of lipid second messenger metabolizing enzyme in cell cycle and stress response
研究代表者
後藤 薫(GOTO KAORU)
山形大学・医学部・教授
研究者番号：30234975

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：基礎医学・解剖学一般(含組織学・発生学)
キーワード：細胞組織化学

1. 研究計画の概要

(1)生体膜は、種々の蛋白分子を含有する脂質二重層から構成されており、細胞内外あるいは細胞内の各コンパートメントを境するバリアーとして働くのみならず、情報の変換部位としても重要な役割を果たしている。
(2)近年、細胞膜脂質の主要構成成分であるリン脂質が、情報伝達系に深く関与していることが明らかになってきた。
(3)申請者は、この生体膜の微量成分であるイノシトールリン脂質の分解産物である脂質性二次伝達物質 DG のリン酸化酵素 DGK に注目し研究を行っている。これまで、ラット脳から 5 種の DGK アイソザイム(α, β, γ, δ, ε)を単離し、その分子多様性と遺伝子発現の多様性を明らかにしてきた。
(4)しかし、これら DGK アイソザイムの機能的役割については未だ不明な点が多い。申請者は、生体ストレスの誘因として日常、最も頻繁かつ重要と考えられる虚血・低酸素による生体応答について、脂質性二次伝達物質代謝酵素である DGK を指標として解析を行うことにより、脂質代謝を介するストレス応答について探りたいと考えている。

2. 研究の進捗状況

(1)これまで我々は、DGK アイソザイムのうち α 型 DGK が核移行シグナルを有し核内に局在すること、そしてラット脳虚血実験にて海馬錐体ニューロンの核内から細胞質へ移行しアポトーシスの初期過程に関わる可能性があることを明らかにしてきた。
(2)また β 型 DGK が、癌抑制因子としてよく知られ DNA 損傷に応答してアポトーシスを誘導する転写因子 p53 と結合するという知見を得ている。

(3)HeLa 細胞を DNA 損傷因子である Doxorubicin で処理すると p53 タンパクが核内に増加し細胞死が誘導されるが、本研究ではこの細胞実験系を用いて、核局在型 DGK および細胞質局在型 DGK が p53 の発現局在にどのような影響を及ぼすかについて検討を行っている。
(4)その結果、細胞質型 DGK を遺伝子導入すると p53 の局在は細胞質優位となり、また Doxorubicin による p53 タンパク発現誘導が強力に抑制されることが明らかとなった。このタンパク発現誘導の抑制は、プロテアソーム阻害剤 MG132 の添加により認められなくなることから、p53 の発現抑制はユビキチン-プロテアソーム系を介するタンパク分解系の促進によることが示唆された。
(5)さらにこの時、細胞質局在型 DGK が過剰発現する HeLa 細胞においては細胞死が抑制されることも判明した。
(6)以上の結果から、細胞質型 DGK は p53 の核移行阻害ならびにユビキチン-プロテアソーム系による分解系を調節することにより、p53 を介して細胞の生死をコントロールすることが示唆された。

3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している。
(理由)
申請者が長年研究対象としてきた細胞内二次情報伝達物質代謝酵素 DGK が細胞のストレス応答にどのような役割を担うかという本研究テーマにおいて、DGK と p53 の分子相互作用および DGK の細胞内局在により p53 に対する作用が異なる点を明らかにしつつあることから、おおむね順調な進展と考えられる。

4. 今後の研究の推進方策

今後は、これまで得られた知見について KO マウスを用いた個体レベルで検証を行う。また、型 DGK が核内から細胞質に移行する詳細なメカニズムと、核および細胞質におけるさらなる分子メカニズムの解明を目指し、転写調節機構における役割等を検討する。

5. 代表的な研究成果

(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5件)

- (1) Evangelisti C, Gaboardi GC, Billi AM, Ognibene A, Goto K, Tazzari PL, McCubrey JA, Martelli AM. Identification of a functional nuclear export sequence in diacylglycerol kinase-zeta. Cell Cycle. 2010;9:1-6. 査読有り
- (2) Hozumi Y, Watanabe M, Goto K. Signaling Cascade of Diacylglycerol Kinase beta in the Pituitary Intermediate Lobe: Dopamine D2 Receptor/ Phospholipase C-beta4/ Diacylglycerol Kinase-beta/ Protein Kinase C-alpha. J Histochem Cytochem. 2010;58:119-129. 査読有り
- (3) Hozumi Y, Watanabe M, Otani K, Goto K. Diacylglycerol kinase beta promotes dendritic outgrowth and spine maturation in developing hippocampal neurons. BMC Neurosci. 2009;10:99. 査読有り
- (4) Nakano T, Iseki K, Hozumi Y, Kawamae K, Wakabayashi I, Goto K. Brain trauma induces expression of diacylglycerol kinase zeta in microglia. Neurosci Lett. 2009;461:110-5. 査読有り
- (5) Evangelisti C, Astolfi A, Gaboardi GC, Tazzari P, Pession A, Goto K, Martelli AM. TIS21/BTG2/PC3 and cyclin D1 are key determinants of nuclear diacylglycerol kinase-zeta-dependent cell cycle arrest. Cellular Signaling (2009) 21:801-9. 査読有り

[学会発表](計5件)

- (1) 高橋信也、後藤薫 : DGK 結合蛋白 NAP1 と NAP2 の脳内局在解析. 第 115 回日本解剖学会総会、盛岡; 2010 年 3 月 30 日
- (2) 岡田雅司、後藤薫 : Nuclear assembly protein は DGK の細胞内局在を制御する. 第 115 回日本解剖学会総会、盛岡; 2010 年 3 月 28 日
- (3) Toshiaki Tanaka, Masashi Okada, Kaoru Goto. Cytoplasmic lipid kinase suppresses p53 stability. 39th Annual

Meeting of Neuroscience, Chicago, USA; October 21, 2009

- (4) Yasukazu Hozumi, Kaoru Goto. Diacylglycerol kinase beta promotes dendritic outgrowth and spine maturation in developing hippocampal neurons. 39th Annual Meeting of Neuroscience, Chicago, USA; October 20, 2009
- (5) Yusuke Suzuki, Yoshihiko Yamazaki, Kenya Kaneko, Satoshi Fujii, Ken Iseki, Kaoru Goto. Nucleocytoplasmic translocation of diacylglycerol kinase zeta under oxygen and glucose deprivation in rat hippocampal slices. 39th Annual Meeting of Neuroscience, Chicago, USA; October 18, 2009

[図書](計0件)

[産業財産権]
出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]