

平成 21年 5月 25日現在

研究種目：基盤研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19370057
 研究課題名 (和文) イノシトールリン脂質動態が制御する表皮と毛包形成のメカニズム
 研究課題名 (英文) Mechanism of hair follicle formation regulated by Phosphoinositide metabolism
 研究代表者
 深見 希代子 (FUKAMI KIYOKO)
 東京薬科大学・生命科学部・教授
 研究者番号：40181242

研究成果の概要：

我々は Phospholipase C d1 (PLC d1) の遺伝子欠損 (KO) マウスを作製し、PLCd1KO マウスが毛包の形態異常を伴う顕著な体毛の減少を示すことを報告してきた。今回 PLCd1KO マウスとよく似たマウスとして転写因子 Foxn1 が先天的に変異しているヌードマウスに着目した。ヌードマウスでは、毛を構成する主なヘアケラチンの一つである mHa3 遺伝子の発現が低下し、無毛となる。PLCd1KO マウス体毛減少のメカニズムを詳細に検討した所、ヌードマウスと同様に PLCd1KO マウスの皮膚においても mHa3 遺伝子の発現が低下していた。またヌードマウス皮膚では、PLCd1 の発現が低下していた。こうした結果は、毛包形成において、Foxn1→PLCd1→mHa3 というシグナルの流れが存在していることを示している。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	9,000,000	2,700,000	11,700,000
2008 年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
年度			
年度			
年度			
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・機能生物化学

キーワード：イノシトールリン脂質、表皮と毛包形成、ホスホリパーゼ C、ヌードマウス

1. 研究開始当初の背景

皮膚は主として、真皮、表皮、および付属器官である脂腺、毛包などにより構成されている。表皮、脂腺、毛包は毛包内のバルジという部位に存在する同一の皮膚上皮系幹細胞に由来していることが、b-ガラクトシダーゼを導入したトランスジェニックマウスからのバルジ部位を野生型マウスの皮膚へ移植した時、移植したバルジ部位が表皮、脂腺、毛包の全ての部位に分化するという事実等

から明らかになっていた。

我々はイノシトールリン脂質代謝系の要となる酵素 Phospholipase C (PLC) のアイソザイムの一つである PLCd1 の遺伝子欠損 (KO) マウスを作製し、PLCd1KO マウスが毛包の形態異常を伴う顕著な体毛の減少を示すことを報告してきた (EMBO J. 22, 2981-2991, 2003)。このマウスは生後 8 日には表皮の過増殖を示し、また生後 15 日頃には表皮と毛包の分化異常を示す空胞状の cyst を形成し、

脂腺も拡大していた。更に表皮や毛包の分化マーカーによる解析や、電顕による形態観察の結果などから、PLCd1KO マウスでは、バルジに存在する皮膚上皮系幹細胞が毛包へ分化できず、その代わりに、脂腺と表皮に分化していることが示唆された。しかしながら PLCd1KO マウスにおいて観察されるこうした異常がどういうメカニズムで生じるのかは明らかでなかった。

2. 研究の目的

PLC はイノシトールリン脂質代謝においては要の酵素であり、リン脂質 PIP2 を分解し、細胞内カルシウム濃度と PKC の活性化を制御することによって、様々な生理機能に関与する。しかしながら PLCd1KO マウスで見られる無毛、表皮の肥厚、cyst の形成等の異常がこうした細胞内カルシウム濃度や PKC の活性化とどう関連するかについては全く不明であった。そこでこうした形態異常の原因を明らかにし、皮膚恒常性維持のメカニズムを解明することを目的とした。PLCd1KO マウスとよく似た表現型を示すマウスとして転写因子 Foxn1 が先天的に変異しているヌードマウスが知られている。皮膚切片像の解析からも表皮の肥厚や cyst の形成など非常に類似していた。そこでまず、毛包形成における PLCd1KO マウスとヌードマウスの関連性を検討することにした。また表皮の肥厚は炎症に起因することが多いことから、PLCd1 が炎症反応に関与する可能性を検討することにした。

3. 研究の方法

皮膚恒常性維持における PLCd1 の重要性を明らかにするため、以下の2つの方法により検討した。

(1) 毛包形成における PLCd1 の役割の解明

PLCd1KO マウスと表現型が類似しているヌードマウスに着目し、毛形成における PLCd1 と Foxn1 のシグナル伝達における関連性を明らかにする。PLCd1KO マウスとヌードマウスの詳細な類似点を検討することにより、シグナル伝達機構を解明する。

(2) 皮膚での炎症反応における PLCd1 の役割の解明

PLCd1KO マウスでは表皮の肥厚が観察されるが、表皮の肥厚は炎症に起因することが多いことから、PLCd1 が炎症反応に関与する可能性を免疫細胞の浸潤性、炎症性サイトカインの発現量などを測定することにより検討する。

4. 研究成果

(1) 毛包形成における PLCd1 の役割の解明

① PLCd1KO マウスとヌードマウスの類似性の同定：

ヌードマウスでは、毛を構成する主なケラチンの一つである mHa3 遺伝子の発現が低下し、それが原因で無毛となる。我々は、ヌードマウスと同様に PLCd1KO マウスの皮膚においても mHa3 遺伝子の発現が低下していることを見出した。

また皮膚切片像を光顕レベルで観察すると、表皮の肥厚や毛が折れ曲がり体表に出られないこと、電顕レベルでは毛のキューティクルが欠損しているなどヌードマウスと非常に類似した組織の特徴を示すことが判明した。こうした事実はヌードマウスと PLCd1KO マウスが同一のシグナル経路の異常を共有している可能性を示していた。

② PLCd1、Foxn1、mHa3 は毛包において共局在する：

機能的な関連性が強いならば、局在にも相関があることが多い。そこで第一に、毛包における PLCd1、Foxn1、mHa3 の局在を *in situ* hybridization により検討した(図1)。この結果、これらの3つの遺伝子はいずれも、毛形成に重要な役割を担う prematrix 部位に局在することが判明した。また毛は増殖期、停止期、退縮期という周期を持ちながら、毛の増殖と分化を繰り返しているが、PLCd1、Foxn1、mHa3 は増殖期のみが発現するという特徴的な発現の変化が観察された。

図1

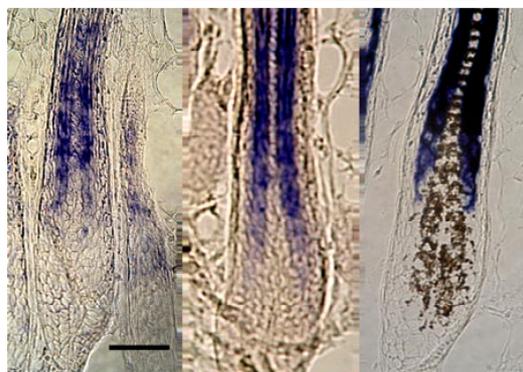


図1. 毛包における PLCd1、Foxn1、mHa3 遺伝子の発現を *in situ* hybridization により調べた。いずれも、毛形成に重要な役割を担う prematrix 部位に局在する。

③ Foxn1 は PLCd1 の発現を誘導する：

PLCd1、Foxn1、mHa3 の関連性は強く示唆されたが、これらのシグナル伝達における位置関係は不明である。そこでヌードマウスの原因遺伝子 Foxn1 を培養細胞で強制発現した所、PLCd1 の発現が誘導された。逆に PLCd1 を強制発現しても Foxn1 の発現は誘導されなかった。この結果から、PLCd1 が Foxn1 のシグナルの下流に存在し、PLCd1

は毛の構成ケラチン mHa3 の発現を促進することにより、毛の形成を促進するタンパク質であることが判明した。このことはヌードマウスの体毛減少は PLCd1 欠損が原因であることを強く示唆している。

- ④ ヌードマウスの毛包では PLCd1 の発現が減少している：

PLCd1 が Foxn1 のシグナルの下流に存在するならば、ヌードマウス皮膚で PLCd1 の発現が現象していることが予想される。そこでヌードマウス毛包での PLCd1 の発現を *in situ* hybridization で調べた所、顕著な減少が観察された (図 2)。ウエスタンブロットによりタンパク量の減少も確認された。このことは、毛包形成において、Foxn1→PLCd1→mHa3 というシグナルの流れが存在していることを示している。

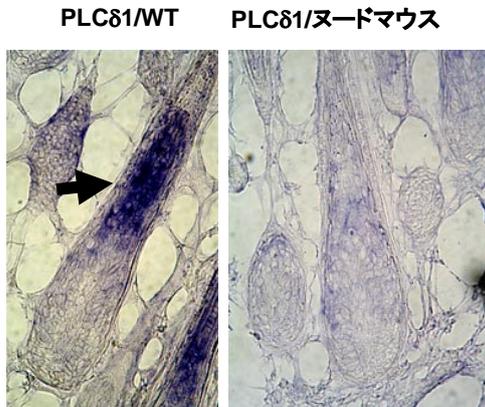


図 2 ヌードマウスの毛包では PLCδ1 の発現が減少している

- ⑤ 「ヌードマウスの体毛減少は PLCd1 欠損が原因である」ことの個体レベルでの検証 - PLCd1 を強制発現させたトランスジェニック (TG) ヌードマウスの作製及び解析-

ヌードマウスの体毛減少が PLCd1 の発現低下のみで説明できるのであれば、ヌードマウスに PLCd1 を発現させることにより、体毛が正常に形成されるようになることが期待される。そこで、ヌードマウスの原因遺伝子である Foxn1 プロモーター制御下で PLCd1cDNA を発現する TG マウスを作製し、ヌードマウスと交配させることによりヌードマウスに Foxn1 プロモーター制御下の PLCd1 を強制発現させたマウスを作製した。毛形成は回復しなかったが、毛包は形成され、ヘアケラチンも部分的に回復することが判明した。このことから、Foxn1 の下流には PLCd1 以外の分子を介したシグナル経路が存在し、ヘアケラチンの発現に関与することが示唆された。

(2) 皮膚での炎症反応における PLCd1 の役割の解明

- ① PLCd1 の欠損は皮膚での炎症を惹起する：

PLCd1KO マウスでは生後 8 日目 (P8) での皮膚の肥厚が観察されるが、こうした肥厚と炎症との関連性が示唆されていることから、第一に、PLCd1 と炎症との関連性を検討した。まず PLCd1KO マウス皮膚を免疫組織学的に調べた所、免疫性細胞であるマクロファージ、顆粒細胞、T 細胞数が PLCd1KO マウス皮膚では 4-5 倍多く存在していることが明らかになった (図 3)。

更に炎症性のサイトカインである IL-1b, IL-6, MMP-9 量を RT-PCR により比較検討した所、PLCd1KO マウス皮膚で、有為に増加していた (図 4)。こうした事実は PLCd1 の欠損が炎症反応を誘導していることを示している。また肥厚の原因が増殖性の亢進であることを証明するため、上皮細胞である HaCat 細胞で PLCd1 を安定的に RNAi した細胞を作製し、増殖能を検討した所、約 2 倍増殖性が亢進していることが判明し、PLCd1 が表皮角化細胞の維持に重要な役割を担うことが明らかになった。

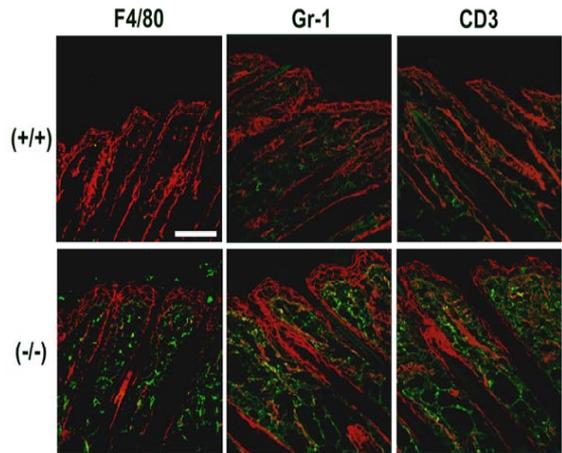
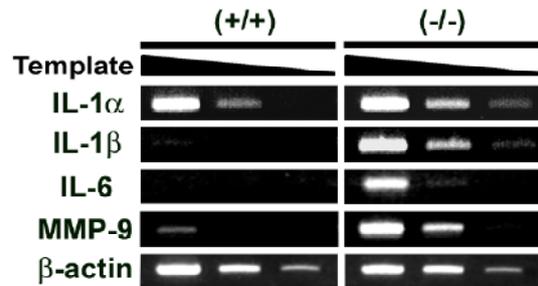


図 3. PLCd1KO マウス皮膚では免疫性細胞であるマクロファージ (F4/80、緑色)、顆粒細胞 (Gr-1、緑色)、T 細胞数 (CD3、緑色) の浸潤が観察される。赤色は細胞核を染色。

図 4. PLCd1KO マウス皮膚では炎症性サイト



カインの発現が上昇している。RT-PCR により、発現量を測定した。

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 17 件)

1. DesMarais, V., Yamaguchi, H., Oser, M., Soon, L., Mouneimne, G., Sarmiento, C., Eddy, R., Condeelis, J., N-WASP and cortactin are involved in invadopodium-dependent chemotaxis to EGF in breast tumor cells. *Cell Motil. Cytoskeleton*, in press.
2. Nakamura, Y., Ichinohe, M., Hirata, M., Matsuura, H., Fujiwara, T., Igarashi, T., Nakahara, M., Yamaguchi, H., Yasugi, S., Takenawa, T., Fukami, K., Phospholipase C-d1 is an essential molecule downstream of Foxn1, the gene responsible for the nude mutation, in normal hair development. *FASEB J.* 22, 841-849 (2008).
3. Abou-Kheir, W., Issac, B., Yamaguchi, H., Cox, D., Membrane targeting of WAVE2 is not sufficient for WAVE2 dependent actin polymerization: a role for IRSp53 in mediating the interaction between Rac and WAVE2. *J. Cell Sci.* 121, 379-390 (2008).
4. Hashimoto-dani, Y., Ohno-Shosaku, T., Maejima, T., Fukami, K., Kano, M., Mechanisms of depolarization-induced endocannabinoid release: Pharmacological and genetic approach. *Neuropharmacology* .54, 58-67 (2008).
5. Sakaue-Sawano, A., Kurokawa, H., Morimura, T., Hanyu, A., Hama, H., Osawa, H., Kashiwagi, S., Fukami, K., Miyata, T., Miyoshi, H., Imamura, T., Ogawa, M., Masai, H., Miyawaki, A., Visualizing spatiotemporal dynamics of multicellular cell-cycle progression. *Cell* .132, 341-343 (2008).
6. Sarmiento, C., Wang, W., Dovas, A., Yamaguchi, H., Sidani, M., El-Sibai, M., DesMarais, V., Holman, H. A., Kitchen, S., Backer, J. M., Alberts, A., Condeelis, J., WASP family members and Formin proteins coordinate regulation of cell protrusions in carcinoma cells. *J. Cell Biol.* 180, 1219-1232 (2008).
7. Yamashita, M., Honda, A., Ogura, A., Kashiwabara, S Fukami, K., Baba, T. Reduced fertility of mouse epididymal sperm lacking Prss21/Tesp5 is rescued by sperm exposure to uterine microenvironment. *Genes Cells* .10, 1001-13 (2008).
8. Philippar, U., Roussos, E. T., Oser, M., Yamaguchi, H., Kim, H. D., Giampieri, S., Wang, Y., Goswami, S., Wyckoff, J. B., Lauffenburger, D. A., Sahai, E., Condeelis, J. S., Gertler, F. B., A Mena invasion isoform potentiates EGF-induced carcinoma cell invasion and metastasis. *Dev. Cell* .15, 813-828 (2008).
9. Runkell, F., Aubin, I., Bussow, H., Fukami, K., Nakamura, Y., Dominique Simon-Chazottes, Jean-Louis Guénet, Thomas Franz, Alopecia and male infertility in oligotriche mutant mice are caused by a deletion on distal chromosome 9. *Mamm. Genome* 19, 691-702 (2008).
10. Ichinohe, M., Nakamura, Y., Sai, K., Nakahara, M., Yamaguchi, H., Fukami, K. Lack of phospholipase C-d1 induces skin inflammation. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 356, 912-8 (2007).
11. Mizokami, A., Kanematsu, T., Ishibashi, H., Yamaguchi, T., Tanida, I., Takenaka, K., Nakayama, K. I., Fukami, K., Takenawa, T., Kominami, E., Moss, S. J., Yamamoto, T., Nabekura, J., Hirata, M. Phospholipase C-related inactive protein is involved in trafficking of gamma2 subunit-containing GABA(A) receptors to the cell surface. *J. Neurosci.* 27, 1692-701 (2007).
12. Suetsugu, S., Banzai, Y., Fukami, K., Kataoka, Y., Takai, Y., Yoshida, N., Takenawa, T. Male-specific sterility caused by the loss of CR16. *Genes Cells* 12, 721-33 (2007).
13. Nishida, T., Terashima, M., Fukami, K., Yamada, Y. PIASy controls ubiquitination-dependent proteasomal degradation of Ets-1. *Biochem J.* 405, 481-8 (2007).
14. Nishida, T., Terashima, M., Fukami, K., Yamada, Y. Repression of E1AF transcriptional activity by sumoylation and PIASy. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 360, 226-32 (2007)
15. Terabayashi, T., Itoh, T. J., Yamaguchi, H., Yoshimura, Y., Funato, Y., Ohno, S., Miki, H. Polarity-regulating kinase protease-activated receptor 1/microtubule affinity-regulating kinase 2 negatively regulates development of dendrites on hippocampal neurons. *J. Neurosci* 27, 13098-13107 (2007).
16. Kurokawa, M., Yoon, S. Y., Alfandari,

- D., Fukami, K., Sato, K., Fissore, R. A. Proteolytic processing of phospholipase C ζ and $[Ca^{2+}]_i$ oscillations during mammalian fertilization. *Dev. Biol.* 312, 407-18 (2007).
17. Imai, T., Kasai, K., Kurita, J., Fukami, K., Tashiro, M., Shimotakahara, S. Expression and characterization of a pleckstrin homology domain in phospholipase C, PLC- η 1. *Protein Expr. Purif.* 56, 247-52 (2007).
- [学会発表] (計 33 件)
1. Oser, M., Yamaguchi, H., Arias, M., Eddy, R., DesMarais, V., Van Rheenen, J., Condeelis, J., Protein domains of cortactin have diverse functions in the stages of invadopodium assembly and maturation. 48th The American Society for Cell Biology Annual Meeting, 2008/12, San Francisco, USA
2. 深見希代子、ホスホリパーゼ Cd1 を介した毛包形成と表皮恒常性維持のメカニズム、第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会、2008/12、神戸 (シンポジウムオーガナイザー、招待講演)
3. 山口英樹、深見希代子。浸潤突起形成におけるイノシトールリン脂質の役割、第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会 (シンポジウム、招待講演)、2008/12、神戸
4. 河内全、五十嵐隆公、中原真道、柴山奈美、中村由和、山口英樹、深見希代子。ホスホリパーゼ C δ 3 は Neuro2a 細胞における神経突起伸長に關与する、第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会、2008/12、神戸
5. 一戸学、中村由和、平田真之、山口英樹、深見希代子。Phospholipase C-delta1 は Foxn1 下流で体毛形成に關与する、第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会、2008/12、神戸
6. 平田真之、一戸学、桜井和之、中村由和、河内全、山口英樹、深見希代子。C3H10T1/2 間葉系幹細胞の脂肪細胞分化における PLCdelta1 の關与、第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会、2008/12、神戸
7. 桜井和之、平田真之、石井里佳、中村由和、河内全、山口英樹、深見希代子。MyosinVI の膜輸送機能におけるホスホリパーゼ C δ 3 の關与、第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会、2008/12、神戸
8. 稲野邊俊一、一戸学、中村由和、平田真之、河内全、山口英樹、深見希代子。創傷治癒における Phospholipase C δ 1 の役割、第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会、2008/12、神戸
9. Ichinohe, M., Nakamura, Y., Hirata, M., Yamaguchi, H., Fukami, K., Phospholipase C-delta1 is an essential molecule downstream of Foxn1, the gene responsible for nude mutation, in normal hair development. The 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, 2008/7, Athens, Greece
10. 山口英樹、深見希代子。浸潤性乳癌細胞における浸潤突起形成の分子機構。第 60 回日本細胞生物学会 (ワークショップオーガナイザー、招待講演)、2008/7、横浜
11. Hirata, M., Ichinohe, M., Sakurai, K., Nakamura, Y., Kouchi, Z., Yamaguchi, H., Fukami, K. The effect of phospholipase C-delta 1 on differentiation of C3H10T1/2 mesenchymal cell line into adipocytes and chondrocytes, 33rd FEBS Congress & 11th IUBMB Conference, 2008/6, Athens, Greece
12. 一戸学、中村由和、山口英樹、深見希代子。Phospholipase Cd1 は Foxn1 下流で体毛形成に關与する、第 50 回日本脂質生化学会、2008/6、徳島
13. 河内全、五十嵐隆公、中原真道、中村由和、山口英樹、深見希代子。PLCd3 は Neuro2a 細胞における神経突起伸長に關与する、第 50 回日本脂質生化学会 2008/6、徳島
14. 河内全、五十嵐隆公、中村由和、山口英樹、深見希代子。Phospholipase Cd3 は Neuro2a 細胞における神経突起伸長に關与する、第 60 回日本細胞生物学会大会 2008/6、横浜
15. 櫻井和之、平田真之、中村由和、河内全、山口英樹、深見希代子。Phospholipase Cd3 は myosinVI と結合し内耳有毛細胞において共発現する、第 60 回日本細胞生物学会、2008/6、横浜
16. 稲野邊俊一、一戸学、中村由和、平田真之、河内全、山口英樹、深見希代子。創傷治癒におけるホスホリパーゼ C δ 1 の役割。第 60 回日本細胞生物学会、2008/6、横浜
17. 黒川裕、阪上-沢野朝子、深見希代子、濱裕、宮脇敦史。Fucci トランスジェニックマウスを用いた組織発生における細胞周期の解析。第 60 回日本細胞生物学会、2008/6、横浜
18. Fukami, K., Nakamura, Y. Phospholipase C delta-type isozymes have individual physiological functions in mice. Pohang Conference on Cellular Signaling 2008/2, Pohang, Korea (招待講演)
19. Van Rheenen, J., Oser, M., Kedrin, D.,

- Wyckoff, J., Yamaguchi, H., van Roosmalen, W., Segall, J., and Condeelis, J.. Use of Biosensors to track the initiation of cell motility in tumor cells in vitro and in vivo. 47th The American Society for Cell Biology Annual Meeting, 2007/12, Washington DC, USA
20. Oser, M., Yamaguchi, H., Van Rheenen, J., Cortesio, C., Hottenlocher, A., and Condeelis, J., Protein domains of cortactin have diverse roles in the formation, dynamics, and matrix degradation of invadopodia. 47th The American Society for Cell Biology Annual Meeting, 2007/12, Washington DC, USA
21. 橋口祥子, 中原真道, 永田静香, 山口英樹, 深見希代子. 神経細胞特異的に発現するホスホリパーゼ C(PLC) $\eta 2$ の結合タンパク質の解析, 第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会合同大会, 2007/12、横浜
22. 五十嵐隆公, 中村由和, 河内全, 山口英樹, 深見希代子. ホスホリパーゼ C(PLC)d3 の神経突起伸長への関与, 第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会合同大会, 2007/12、横浜
23. 櫻井和之, 平田真之, 中村由和, 河内全, 山口英樹, 深見希代子. Phospholipase Cd3 は myosin IV と結合し内耳有毛細胞において共発現する 第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会合同大会, 2007/12、横浜
24. Fukami, K., Ichinohe M., Matsuura, H., Nakamura, Y. Physiological roles of Phospholipase Cd1 in regulation of epidermal homeostasis and formation of hair follicle. 48th International symposium on regulation activity and synthesis in normal and neoplastic tissues, 2007/9, Bologna, Italy (招待講演)
25. 深見希代子. ホスホリパーゼ C シグナリングと病態, 第 69 回バイオサイエンス研究会, 2007/8、神戸(招待講演)
26. Yamaguchi, H., Fukami, K., Molecular mechanisms of invadopodium formation: the roles of phosphoinositides and lipid microdomains. 5th Korea-Japan Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, 2007/7, Gyeongju, South Korea
27. Ichinohe, M., Hirata, M., Takenawa, T., Nakamura, Y., Fukami, K. Lack of phospholipase C-d1 induces skin inflammation, The 5th Japan-Korea Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, 2007/7, Gyeongju, Korea
28. Hirata, M., Ichinohe, M., Matsuura, H., Nakamura, Y., Fukami, K. Functional analysis of Phospholipase Cd1 in normal coat development, The 5th Japan-Korea Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, 2007/7, Gyeongju, Korea
29. 中原真道, 橋口祥子, 永田静香, 山口英樹, 深見希代子. 神経細胞におけるホスホリパーゼ Ch2 の生理機能の解析. 第 49 回日本脂質生化学会, 2007/6、札幌
30. 一戸学, 中村由和, 深見希代子. PLCd1 の欠損は皮膚炎症を惹起する, 第 49 回日本脂質生化学会, 2007/6、札幌
31. 平田真之, 中村由和, 深見希代子. 毛形成におけるホスホリパーゼ Cd1 の生理機能の解析, 第 49 回日本脂質生化学会, 2007/6/6、札幌
32. 一戸学, 中村由和, 佐井賢太郎, 深見希代子. 皮膚炎症の惹起におけるホスホリパーゼ C-d1 の役割, 第 77 回東京医科大学・東京薬科大学・免疫アレルギー研究会, 2007/6、東京
33. 山口英樹, 深見希代子. 浸潤突起形成の分子機構と癌浸潤転移における役割. 第 40 回日本発生生物学会第 59 回日本細胞生物学会合同大会 (ミニシンポジウム, 招待講演), 2007/5、福岡
- [図書] (計 2 件)
1. Fukami, K., Ichinohe, M., Hirata, M., Nakamura, Y. Physiological functions of Phospholipase C delta-type. *Advan. Enzyme Regul.* 48, 261-73 (2008).
2. Suh, P. G., Park, J. I., Manzoli, L., Cocco, L., Peak, J. C., Katan, M., Fukami, K., Kataoka, T., Yun, S., and Ryu, S. H., Multiple roles of phosphoinositide-specific phospholipase C isozymes. *BMB Rep.* 41, 415-34 (2008).
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
深見 希代子 (FUKAMI KIYOKO)
東京薬科大学・生命科学部・教授
研究者番号: 40181242
- (2) 研究分担者
山口 英樹 (YAMAGUCHI HIDEKI)
東京薬科大学・生命科学部・講師
研究者番号: 10345035
- (3) 連携研究者