

平成22年5月26日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2008～2009

課題番号：20013043

研究課題名（和文）イノシトールリン脂質が創る細胞極性と細胞運動のメカニズム

研究課題名（英文）Role of phosphoinositide metabolism in cell polarity formation

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（和文）：

乳癌細胞の極性形成の指標となる浸潤突起部位にリン脂質である PIP₂ が非常に多く局在し、抗 PIP₂ 抗体の微量注入により浸潤突起形成が抑制されることから、浸潤突起形成に PIP₂ が必須であることを明らかにした。

一方、PLCd1KO マウス皮膚ではマクロファージ等の浸潤、炎症性サイトカイン量の増大していた。また末梢血中の白血球数の増大など白血病と似た全身的異常を示す事が判明し、PLCd1 が増殖と分化制御に重要な役割を担っていることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：

We first examined the roles of PIP₂ in the invadopodia formation of human breast cancer cells. PIP₂ accumulated at invadopodia, and injection of antibody against PIP₂ blocked invadopodia formation. In addition, knockdown (KD) of PIP5KIa inhibited invadopodia formation. These results indicate that localized production of PIP₂ by PIP5KIa is required for invadopodia formation and ECM degradation by human breast cancer cells.

On the other hand, we also found that the skin of PLCd1KO mice displays typical inflammatory phenotypes, including leukocyte infiltration, and expression of pro-inflammatory cytokines. We also detected that PLCd1KO mice had significantly elevated peripheral blood leukocytes compared to wild-type mice. These results indicate that lack of PLCd1 induces skin inflammation and systemic neutrophilia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	8,000,000	0	8,000,000
2009 年度	8,000,000	0	8,000,000
年度			
年度			
年度			
総計	16,000,000	0	16,000,000

研究分野：脂質生化学、病態生理学

科研費の分科・細目：基礎医学、病態医科学

キーワード：イノシトールリン脂質、細胞極性、浸潤突起形成、ホスホオリパーゼ C

1. 研究開始当初の背景

イノシトールリン脂質代謝系は細胞膜直下の情報伝達系の1つであり、細胞増殖や分化など公汎な生理機能に深く関わっている。この代謝系では、リン脂質 PIP2 がホスホオリパーゼ C (PLC) によって分解される経路と、PIP2 から PI3 キナーゼによって産生する PIP3 の経路 (PIP2/PIP3 のバランス制御) が細胞増殖や分化、アポトーシスの決定に極めて重要である。さらに PIP2 自身も細胞骨格、膜輸送、チャネル活性などを直接制御することを我々を含めた多くのグループが明らかにしている。がんの 85%以上は上皮系の組織より発生し、上皮系のがんの多くが組織幹細胞に由来する。我々は PLC の中でも、PLCd1 は極性のある上皮細胞に発現が非常に多いこと、PLCd1 遺伝子欠損 (KO) マウスは皮膚上皮系幹細胞の分化異常により無毛となり、皮膚腫瘍を形成することを報告している。また PLCd1KO マウスの皮膚では表皮の過増殖が観察されるが、これは炎症反応が引き金になっていることを明らかにした。こうした事実は癌細胞内におけるリン脂質の動態が上皮性 (極性) を変化させ、細胞運動の異常を誘導していることを示唆していると考えられた。

2. 研究の目的

そこで本申請では、イノシトールリン脂質が上皮系細胞の特徴である細胞極性の形成と細胞骨格の調節にどう関与するのか、また極性形成等の異常が誘導する細胞増殖と分化制御、細胞運動に如何に関わるかを検討することにより、癌細胞の増殖と転移のメカニズムを細胞膜上のリン脂質の役割の点から総合的に解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 細胞内極性創成における PIP2/PIP3 バランスの役割解明

上皮系細胞において、PIP2 から PI3 キナーゼに向かうシグナルと PLC に向かうシグナルのスイッチングが、細胞極性に及ぼす影響を検証する。乳癌細胞、大腸癌細胞を用いて種々のリン脂質代謝酵素の RNAi を行なった時の極性の変化を検討し、PIP2/PIP3 のバランスの乱れと細胞極性の相関、細胞運動性、浸潤転移能を検討する。

(2) PLCd1KO マウスを用いた炎症反応、増殖・分化との関連性の解析

PLCd1KO マウス皮膚において観察される過増殖が炎症反応に起因していることを見出している。細胞の分化と増殖における PLCd1

の役割、免疫応答における重要性を明らかにすることにより、癌の悪性化に関与するメカニズムを検討する。

4. 研究成果

(1) 上皮細胞の極性形成におけるリン脂質の役割の解明

上皮系癌細胞である乳癌細胞、大腸癌細胞等を用いて PIP2/PIP3 バランスの乱れと浸潤突起形成、細胞接着や細胞極性との相関を明らかにした。

第一に、上皮系がん細胞の浸潤突起形成 (極性形成) における PIP2 の重要性を明らかにした。まず乳癌細胞である MDA-MB-231 細胞の浸潤突起部位にリン脂質である PIP2 が非常に多く局在していることを明らかにした。そこで抗 PIP2 抗体を乳癌細胞に微量注入した所、浸潤突起形成が抑制されたことから、浸潤突起形成に PIP2 が必須であることが判明した (Can Sci. in press)。またこうした浸潤突起形成には PIP2 を含む脂質 Raft の形成が必須であることを明らかにした (Can Res. 2009)。

次に PIP2 を基質として PI3 キナーゼによって産生される PIP3 が浸潤機構に関与することが示唆されているので、PI3 キナーゼ、PIP3 の浸潤突起形成における重要性を検討した。まず PI3 キナーゼ阻害剤である Wortmannin や LY294002 で MDA-MB-231 細胞を処理した所、浸潤突起形成が抑制されることが明らかになった。また PIP3 の局在とその浸潤突起形成における役割を検討するため、PIP3 特異的プローブである Akt・PH ドメインを発現した所、浸潤突起を含む細胞膜が染色された。また Akt・PH ドメインの過剰発現により、浸潤突起形成が阻害された。これらの結果は、浸潤突起形成に PIP3 が不可欠であることを示している。更に浸潤突起形成に関わる PI3 キナーゼアイソザイム同定した。PI3 キナーゼアイソザイムは 8 種類存在するが、これらの siRNA を行い、浸潤突起形成能を検討した所、p110a の siRNA で浸潤突起形成が顕著に阻害された。また p110a 特異的阻害剤で処理した場合にも浸潤突起形成が阻害された。これらのことから、p110a を介した PIP3 合成が浸潤突起形成に重要な役割を担うことが判明した (論文投稿中)。

更に大腸癌細胞を用いて E-カドヘリンの発現における PIP2 の役割を検討した。大腸癌において悪性度と E-カドヘリン或いは vitaminD receptor (VDR) の発現レベルは互いに逆相関することが報告されている。

大腸癌細胞 SW480 は VDR を発現しており、vitaminD3 誘導体で処理すると E-カドヘリンの発現が誘導されて上皮様に分化することから、SW480/VDR シグナル応答系のシステムは大腸癌治療に関する良いモデル系となる。E-カドヘリンの発現に PIP2 が何らかの役割を担っていると考え、種々の PIP2 合成酵素アイソザイムの siRNA を行い、E-カドヘリン発現への影響を検討した。その結果、PIP2 の RNAi により、E-カドヘリンの発現が顕著に抑制された。またアドヘレンスジャンクションの形成も阻害された。このことは PIP2 を介した PIP2 合成が大腸癌細胞での E-カドヘリンの発現制御に重要な役割を持つことを示している。以上のことは、癌細胞の機能に PIP2、PIP3 が不可欠であること、更に PIP2/PIP3 のバランスが浸潤突起形成や細胞接着・細胞極性形成に重要であることを示している。

(2) 炎症反応や増殖・分化における PLCd1 の重要性の解析

PLCd1KO マウスでは皮膚の肥厚が観察されるが、こうした皮膚の肥厚と炎症やがんとの関連性が示唆されていることから、PLCd1 と炎症との関連性を検討した。まず PLCd1KO マウス皮膚の切片での免疫性細胞であるマクロファージ、顆粒細胞、T 細胞数を免疫組織学的に調べた所、野生型マウス皮膚に比べ 4-5 倍こうした免疫性細胞が浸潤していることが明らかになった。更に炎症性のサイトカインである IL-1b, IL-6, MMP-9 の量を RT-PCR により比較検討した所、PLCd1KO マウス皮膚で有意に増加していることが判明した。こうした事実は PLCd1 の欠損が炎症反応を惹起していることを示すものである。

そこで次に、こうした皮膚での免疫性細胞の増加が、全身的なものであるかを検討した。末梢血中の血液成分を分析した所、白血球数の有為な増大と赤血球の減少が見られた。また骨髄では、骨髄系前駆細胞や顆粒球細胞の著しい増加が認められた。こうした状態は、マウス骨髄増殖性症候群と類似している事から骨髄移植を行なった所、造血系幹細胞の異常は認められなかった。

一方、PLCd1KO マウス皮膚で損傷を起こすと、治癒がコントロールマウスに比べて速いことが判明した。そこで、表皮角化細胞で PLCd1 をノックダウン (KD) した所、この細胞は増殖性が著しく亢進していることが判明した。また PLCd1KD 細胞では、細胞周期を制御する癌抑制因子である p21 の発現が顕著に抑制されていることが判明した。こうした事実は PLCd1 欠損が、p21 の発現を低下させ、その結果増殖性を増加させる事を意味している。以上のことから、PLCd1 が増殖と分化制御に重要な役割を担っていることが判明した。

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 15 件)

1. Okada, M., Taguchi, K., Maekawa, S., Fukami, K., Yagisawa, H., Calcium fluxes cause the nuclear shrinkage and translocation of phospholipase C-d1 into the nucleus. *Neurosci. Lett.* in press. 査読有
2. Yamaguchi, H., Yoshida, S., Muroi, E., Kawamura, M., Kouchi, Z., Nakamura, Y., Sakai, R., Fukami, K., Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate and PIP5-kinase Ia are required for invadopodia formation in human breast cancer cells. *Cancer Sci.* in press. 査読有
3. Mizokami, A., Tanaka, H., Ishibashi, H., Umabayashi, H., Fukami, K., Takenawa, T., Nakayama, K. I., Yokoyama, T., Nabekura, J., Kanematsu, T., and Hirata, M. GABAA receptor subunit alteration-dependent diazepam insensitivity in the cerebellum of phospholipase C-related inactive protein knockout mice. *J. Neurochemistry* in press. 査読有
4. Kanemaru, K., Nakahara, M., Nakamura, Y., Hashiguchi, Y., Kouchi, Z., Yamaguchi, H., Oshima, N., Kiyonari, H., Fukami, K., Phospholipase C-eta2 is highly expressed in the habenula and retina. *Gene Expr. Patterns.* 10, 119-126 (2010). 査読有
5. Fujii, M., Kanematsu, T., Ishibashi, H., Fukami, K., Takenawa, T., Nakayama, K. I., Moss, S. J., Nabekura, J., Hirata, M., Phospholipase C-related but catalytically inactive protein is required for insulin-induced cell surface expression of gamma-aminobutyric acid type A receptors. *J. Biol. Chem.* 285, 4837-46 (2010). 査読有
6. Matsuda, M., Tsutsumi, K., Kanematsu, T., Fukami, K., Terada, Y., Takenawa, T., Nakayama, K. I., Hirata, M., Involvement of phospholipase C-related inactive protein in the reproductive system through the regulation of gonadotropin levels. *Biology of Reproduction.* 81, 681-689 (2009). 査読有
7. Yamaguchi, H., Shiraishi, M., Fukami, K., Tanabe, A., Ikeda-Matsuo, Y., Naito, Y., Sasaki, Y., MARCKS regulates lamellipodia formation induced by IGF-I via association with PIP₂ and beta-actin at membrane microdomains. *J. Cell.*

- Physiol. 220, 748-55 (2009). 査読有
8. Yamaguchi, H., Takeo, Y., Yoshida, S., Kouchi, Z., Nakamura, Y., Fukami, K., Lipid rafts and caveolin-1 are required for invadopodia formation and extracellular matrix degradation by human breast cancer cells. *Cancer Res.* 69, 8594-8602 (2009). 査読有
 9. Sugiyama, M., Sakaue-Sawano, A., Iimura, T., Fukami, K., Kitaguchi, T., Kawakami, K., Okamoto, H., Higashijima, S., Miyawaki, A., Illuminating cell-cycle progression in the developing zebrafish embryo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 106, 20812-20817 (2009). 査読有
 10. Kouchi, Z., Barthet, G., Serban, G., Georgakopoulos, A., Shioi, J., Robakis, N. K., p120 catenin recruits cadherins to gamma-secretase and inhibits production of Abeta peptide. *J. Biol. Chem.* 284, 1954-61 (2009). 査読有
 11. Nakamura, Y., Ichinohe, M., Hirata, M., Matsuura, H., Fujiwara, T., Igarashi, T., Nakahara, M., Yamaguchi, H., Yasugi, S., Takenawa, T., Fukami, K., Phospholipase C-delta 1 is an essential molecule downstream of Foxn1 the gene responsible for the nude mutation, in normal hair development. *FASEB J.* 22, 841-849 (2008). 査読有
 12. 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). 査読有
 13. 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). 査読有
 14. 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). 査読有
 15. 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). 査読有
- [学会発表] (計 37 件)
1. Nakamura, Y., Ichinohe, M., Takahashi, S., Inanobe, S., Kanemaru, K., Fukami, K., Phospholipase C-delta Regulates Hair Keratin Expression And Hair Shaft Formation Downstream of Foxn1, The American Society for Cell Biology 49th Annual meeting, 2009/12, San Diego
 2. 岡本奈緒子、安川麻美、毎田佳子、工富知子、深見希代子、William C. Hahn、増富健吉。The interaction of hTERT and nucleolar GTP-binding protein GNL3L and Nucleostenin regulates tumor initiating cell behavior、第 32 回日本分子生物学会年会 2009/12、横浜
 3. Ishii, R., Hirata, M., Suzuki, M., Matsuoka, S., Nakamura, Y., kouchi, Z., Yamaguchi, H., Sasaki, T., Kitamura, T., Fukami, K., Physiological functions of phospholipase C $\delta 1$ in adipose tissue development and obesity, The 6th Japan-Korea Conference on cellular signaling for young scientists, 2009/11, Nagasaki
 4. Shibayama, N., Kouchi, Z., Fukuda, T., Igarashi, T., Nakamura, Y., Yamaguchi, H., Yanagi, S., Fukami, K., Phospholipase C $\delta 3$ is involved in neurite outgrowth of cerebral cortical neurons and Neuro2A cells, The 6th Japan-Korea Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, 2009/11, Nagasaki
 5. Inanobe, S., Nakamura, Y., Ichinohe, M., Hirata, M., Kouchi, Z., Yamaguchi, H., Fukami, K., Lack of phospholipase C delta accelerates skin wound healing, The 6th Japan-Korea Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, 2009/11, Nagasaki
 6. Sugiyama, M., Sakaue-Sawano, A., Iimura, T., Fukami, K., Kitaguchi, T., Kawakami, K., Okamoto, H., Higashijima, S., Miyawaki, A., Illuminating Cell-Cycle Progression Inside Developing Zebrafish Embryo -A novel insight of early skeletogenesis, The 26th Naito Conference on Osteobiology, 2009/11, Awaji
 7. 深見希代子、平田真之、石井里佳、一戸学、中村由和。ホスホオリパーゼ C $\delta 1$ は様々な生理機能に関与する、第 82 回日本生化学会大会シンポジウム、2009/10、神戸(招待講演)
 8. 河内全、小堀真平、宮崎聡一郎、中村由和、

- 山口英樹、深見希代子. 大腸癌細胞における vitaminD レセプター依存的な E-cadherin の発現誘導に PIP kinase II β が関与する、第 82 回日本生化学会大会、2009/10、神戸
9. 石井里佳、平田真之、鈴木睦実、松岡翔一、中村由和、河内全、山口英樹、深見希代子. 脂肪細胞形成におけるホスホリパーゼ C δ 1 の生理機能解析、第 82 回日本生化学会大会、2009/10、神戸
 10. 高橋佐織、一戸学、中村由和、平田真之、河内全、山口英樹、深見希代子. PLC δ 1 による毛包形態および毛の構成ケラチン発現の制御、第 82 回日本生化学会大会、2009/10、神戸
 11. 金丸佳織、中村由和、河内全、山口英樹、深見希代子. 白血球の機能、分化におけるホスホリパーゼ δ 1 の機能解析、第 82 回日本生化学会大会、2009/10、神戸
 12. 深見希代子. リン脂質代謝が創る生命のしくみ、岐阜薬科大学東京支部総会シンポジウム、2009/10、東京 (招待講演)
 13. 岡本奈緒子、安川麻美、毎田佳子、工富知子、深見希代子、William C. Hahn、増富健吉. hTERT と核小体 GTP 結合タンパク質 GNL3L/NS は腫瘍形成能を制御する、第 68 回日本癌学会学術総会、2009/10、横浜
 14. 河内全、五十嵐隆公、柴山奈美、中原真道、中村由和、山口英樹、深見希代子. Neuro2a 細胞の神経突起伸長における PLC δ 3 の機能解析、第 51 回日本脂質生化学会、2009/7、名古屋
 15. 稲野邊俊一、中村由和、一戸学、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 Cd1 の役割、第 51 回日本脂質生化学会、2009/7、名古屋
 16. 平田真之、石井里佳、一戸学、中村由和、河内全、山口英樹、深見希代子. 肥満におけるホスホリパーゼ Cd1 の生理機能解析、第 51 回日本脂質生化学会、2009/7、名古屋
 17. 山口英樹、竹尾由希子、吉田周平、河内全、中村由和、深見希代子. 浸潤突起形成における脂質ラフトとカベオリンの役割、第 61 回日本細胞生物学会 (ワークショップ、招待講演)、2009/6、名古屋
 18. 柴山奈美、河内全、五十嵐隆公、中村由和、山口英樹、深見希代子. Phospholipase C δ 3 は Neuro2a 細胞における神経突起伸長に関与する、第 61 回日本細胞生物学会大会、2009/6、名古屋
 19. 深見希代子、がん発生メカニズム、東京医大がん専門薬剤師に対する研修 2009/1、東京
 20. 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)
 21. 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関与する、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
 22. 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
 23. 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
 24. 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 の関与、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
 25. 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 PLC δ 1 の関与、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
 26. 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 下流で体毛形成に関与する、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
 27. 深見希代子、がん発生メカニズム、東京医大がん専門薬剤師に対する研修、2008/7、東京
 28. 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
 29. 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
 30. 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関与する、第 60 回日本細胞生物学会大会 2008/6、横浜

31. 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
32. 稲野辺俊一、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
33. 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
34. 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、招待講演)、2008/6、横浜
35. 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. PLC δ 3 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
36. 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
37. Yamashita, M., Honda, A., Agura, A., Kashiwabara, S., Fukami, K., Baba, T., Mouse Sperm Lacking Serine Protease Prss21/Tesp5 Barely Undergo the Zona Pellucida-Induced Acrosome Reaction, but Do Fertilize the Egg. First World Congress on Reproductive Biology 2008/5, Hawaii

[図書] (計3件)

1. Nakamura, Y., Fukami, K., Roles of phospholipase C isozymes in organogenesis and embryonic development. *Physiology*. 24, 332-41 (2009).
2. Fukami, K., Ichinohe, M., Hirata, M., Nakamura, Y. Physiological functions of Phospholipase C delta-type. *Advan. Enzyme Regul.* 48, 261-73 (2008).
3. 河内全 「プレセニンと脂質シグナル」 *Clinical Neuroscience* (中外医学社・2008/5月号) 486-487

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

河内 全 (KOUCHI ZEN)
東京薬科大学・生命科学部・研究員
研究者番号：70322485

(3) 連携研究者 ()

研究者番号：