

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390044

研究課題名(和文)細胞内脂質性情報伝達制御因子の生体機能：微細局在と細胞応答から学習行動解析まで

研究課題名(英文)Functional roles of the lipid second messenger metabolizing enzyme family

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：生体膜リン脂質の代謝過程において産生されるジアシルグリセロール(DG)は細胞内二次伝達物質として機能すると同時に様々な脂質代謝経路の主要な中間産物でもある。DGキナーゼ(DGK)によるDGのリン酸化は、全細胞に普遍的に存在する酵素反応であるが、その機能的意義には未だ不明な点が多い。本研究では、DGKの発現減少により炎症応答の主要な転写因子NFκBの活性が増加し、炎症応答が亢進する現象を見出した。また、DGKは免疫電顕解析により小脳プルキンエ細胞の滑面小胞体に検出されること、そして小胞体への局在化にはN末端近傍の3つのロイシン残基からなる疎水性パッチが重要な役割を果たすことを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Membrane lipid turnover generates diacylglycerol (DG), which serves not only as a second messenger but also as an intermediate product of lipid metabolism. DG kinase (DGK) is an enzyme that phosphorylates DG to phosphatidic acid. This enzymatic reaction occurs ubiquitously in cells, although much of the functional role remains undetermined. In this study, we found the following results: 1) downregulation of DGKzeta upregulates an activity of the major inflammatory transcription factor NFκB, thereby enhancing an inflammatory reaction. 2) By immunogold electron microscopy, DGKepsilon is localized to the smooth endoplasmic reticulum (ER) of cerebellar Purkinje cells. 3) Three leucine residues, Leu22, L25 and L29, which form a hydrophobic patch in the N-terminus, play a necessary role in targeting of DGKepsilon to the ER.

研究分野：解剖学

キーワード：リン脂質代謝 細胞内局在 炎症応答 小胞体 免疫電顕

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 生体膜脂質の微量成分であるイノシトールリン脂質の代謝過程において産生されるジアシルグリセロール (DG) は、細胞内二次メッセンジャーとして作用することが知られている。

(2) これまで DG はプロテインキナーゼ C の活性化因子として注目され、DG-PKC 経路の過剰活性化と発癌メカニズムの関連性について報告されてきたが、一方で DG は様々な脂質代謝経路の主要な中間産物であり、また生体貯蔵エネルギーのトリグリセリド (TG) の前駆体であることも事実である。

(3) DG キナーゼ (DGK) による DG のリン酸化は、全細胞に普遍的に存在する酵素反応であるが、この酵素反応の機能的意義には未だ解明されていない点が多い。

### 2. 研究の目的

(1) 我々は、脂質性二次伝達物質ジアシルグリセロール (DG) のリン酸化酵素 DG キナーゼ (DGK) の遺伝子クローニングにより、分子・発現局在・機能の多様性を解析してきた。

(2) その結果、DGK ファミリーは各々特有の細胞内局在を示し、各細胞内小器官の機能制御に関与することが明らかになりつつある。

(3) 本研究では、我々が得てきた知見をさらに発展させ、各 DGK 分子の生体機能に関し、生体細胞における細胞内局在を電子顕微鏡レベルで解析する。細胞内小器官ごとに焦点を絞り、DGK ファミリーの機能分化を追求する。

### 3. 研究の方法

(1) DGK $\zeta$  をノックダウンした HeLa 細胞および DGK $\zeta$  ノックアウト (KO) マウス由来のマウス胎児線維芽細胞 (MEF) を用いて、炎症性サイトカイン TNF- $\alpha$  および IL-1 $\beta$  の刺激による NF-kB p65 サブユニットの細胞内局在を共焦点レーザー顕微鏡で経時的に観察した。また、NF-kB 活性に関わるタンパク質の発現をウェスタンブロット法により解析し、NF-kB の転写活性をルシフェラーゼレポーター法により検討した。

(2) 種々の DGK $\varepsilon$  変異型を GFP 発現ベクターにサブクローニングし、共焦点レーザー顕微鏡を用いて遺伝子導入細胞における細胞内局在解析を行った。また、DGK $\varepsilon$  をノックダウンした NIH3T3 細胞および DGK $\varepsilon$ -KO マウス由来 MEF を用いて、Thapsigargin および Tunicamycin 誘導小胞体ストレス下における細胞生存率の測定、アポトーシスや小胞体ストレス関連タンパク質の発現を検討した。

(3) DGK $\zeta$  の機能解析を目的に質量分析法を用いて結合蛋白の検索を行った結果、新規 DGK $\zeta$  結合蛋白として DEAD-box protein 5 (DDX5) を同定した。DDX5 は当初、RNA helicase 活性を持つ分子として同定され、種々の転写因子に対する調節因子としての役割が報告されているが、未だ不明な点が多いので、HeLa 細胞および HEK293 細胞を用いて、DDX5 の細胞内局在解析や DDX5 ノックダウン細胞における NF-kB p65 サブユニットの細胞内動態を形態学的に解析した。また、IkB と p65 サブユニットの発現およびリン酸化をウェスタンブロット法を用いて、そして NF-kB 転写活性をルシフェラーゼアッセイを用いて検討した。

(4) DGK $\varepsilon$  に対する特異抗体を作製し、主に小脳について免疫組織化学法および免疫金コロイド電子顕微鏡法を用いて発現局在を解析を行った。また、DGK $\varepsilon$ -KO マウスを用いて協調運動機能解析法であるロータロッド試験 (回転棒テスト) を行った。

(5) ラット副腎における DGK アイソザイムおよび他の PI 代謝関連分子の発現局在について、免疫組織化学染色法を用いて蛋白レベルで解析した。

### 4. 研究成果

(1) 転写転写因子 nuclear factor-kB (NF-kB) は、免疫応答や炎症、細胞増殖、細胞生存、癌化等の制御において中心的な役割を担うことが知られている。NF-kB は、阻害タンパクファミリーの 1 つである IkB と複合体を形成し、不活性化型として細胞質に係留されているが、細胞外の様々な刺激によって IkB がリン酸化・分解されると、抑制解除を受けた NF-kB は細胞の核に移行し標的遺伝子の転写を行う。本研究では、炎症応答において、ゼータ型 (DGK $\zeta$ ) が NF-kB 経路に及ぼす影響について細胞レベルの検討を行い以下の結果を得た。

DGK $\zeta$  をノックダウンした HeLa 細胞および DGK $\zeta$  KO MEF のいずれにおいても、コントロールと比較して p65 は迅速に細胞質から核内に移行し、核内での滞在時間も遷延することが判明した。また、DGK $\zeta$  ノックダウン HeLa 細胞および DGK $\zeta$  KO MEF では、p65 サブユニットを細胞質に係留する IkB の分解が促進し、その回復も遅れることが明らかとなった。この時、IkB および p65 のリン酸化を担う IkB kinase (IKK) の活性が上昇し、p65 の転写活性増強に関与すると考えられている Ser 536 リン酸化の亢進も認められた。また、これらの結果に一致して NF-kB 転写活性も亢進し、NF-kB の標的遺伝子の 1 つである TNF- $\alpha$  の mRNA レベルも上昇した。

以上より、炎症応答において DGK $\zeta$  は NF-kB 経路に抑制的に働く可能性が示唆された。この経路において、DGK $\zeta$  は IKK $\beta$  の上流に作

用し、I $\kappa$ B のリン酸化・分解と p65 サブユニットの活性を調節することにより NF- $\kappa$ B の転写活性を抑制していると考えられた。今後、IKK 複合体 上流カスケードにおける DGK $\zeta$  の作用点を解明し、生体现象との関連を追求する。

(2) イプシロン型 DGK (DGK $\epsilon$ ) は全てのアイソザイムに共通する亜鉛フィンガーと触媒領域を有する分子量 64kDa の小さなアイソザイムである。これまでの研究により、DGK $\epsilon$  活性は小胞体画分に認められ、その局在は培養細胞への遺伝子導入実験において小胞体マーカーと一致することが報告されているが、その局在化メカニズムおよび機能は不明である。本研究では、DGK $\epsilon$  の細胞内局在化機構のおよび小胞体ストレス下における機能的役割を解析し、以下の結果を得た。

遺伝子導入 HeLa 細胞において、野生型 DGK $\epsilon$  は小胞体マーカーの局在と一致した。また、種々の欠失型 DGK $\epsilon$  の導入実験により、N 端側 DGK $\epsilon$  (aa. 1-55) も小胞体に局在することが判明した。さらに、DGK $\epsilon$  (aa. 1-55) に含まれる疎水性の高い 21 残基の領域 DGK $\epsilon$  (aa. 20-40) のみで小胞体に局在することから、いくつかの疎水性アミノ酸の置換実験を行った。その結果、最小疎水性アミノ酸 Ala に置換した変異体 DGK $\epsilon$  (aa. 20-40/L22A, L25A, L29A) は小胞体に局在するが、親水性アミノ酸 Gln に置換した変異体 DGK $\epsilon$  (aa. 20-40/L22Q, L25Q, L29Q) は細胞質および核内にび慢性に認められた。よって、DGK $\epsilon$  の小胞体局在化には、アミノ末端近傍の  $\alpha$  ヘリックス構造内の 3 つのロイシン残基 (Leu22, Leu25, Leu29) からなる疎水性領域が重要な役割を果たすことが明らかとなった。

小胞体ストレス実験において、DGK $\epsilon$  ノックダウン細胞および DGK $\epsilon$ -KO MEF ではコントロールと比較し細胞生存率の低下が認められた。また、DGK $\epsilon$ -KO MEF において小胞体品質管理機構分子の発現パターンが野生型 MEF と異なっており、アポトーシスの早期進行が観察された。

以上より、DGK $\epsilon$  の小胞体局在化には、疎水性アミノ酸に富む 20-40 アミノ酸領域が重要な役割を果たす。DGK $\epsilon$  ノックダウンおよび DGK $\epsilon$ -KO 細胞は小胞体ストレスに対して脆弱性を示すことから、DGK $\epsilon$  は小胞体ストレスの制御機構に関与すると考えられる。

(3) ゼータ型 DGK (DGK $\zeta$ ) の機能解析を目的に質量分析法を用いて結合蛋白の検索を行った結果、新規 DGK $\zeta$  結合蛋白として DEAD-box protein 5 (DDX5) を同定した。DDX5 は当初、RNA helicase 活性を持つ分子として同定され、種々の転写因子に対する調節因子としての役割が報告されているが、未だ不明な点が多い。最近の研究により DGK $\zeta$  は、炎症応答に主要な役割を果たす NF- $\kappa$ B 経路に抑

制的に作用することが明らかになっていることを踏まえ、本研究では DDX5 による NF- $\kappa$ B 制御機構について解析を行い、以下の結果を得た。

HeLa 細胞において、内在性 DDX5 は DGK $\zeta$  とともに主として核内に認められたが、その他細胞質にも検出された。また DDX5 ノックダウン細胞において、TNF- $\alpha$  刺激による NF- $\kappa$ B p65 サブユニットの経時的な細胞内動態は、コントロール細胞と比較し、大きな変化を示さなかった。また、TNF- $\alpha$  刺激による I $\kappa$ B の発現は、コントロール細胞と DDX5 ノックダウン細胞において大きな変化は認められなかった。これらの結果から、DDX5 の発現減少は I $\kappa$ B および p65 サブユニットの細胞内発現動態に影響を及ぼさないと考えられた。

次に DDX5 ノックダウン細胞における p65 サブユニットのリン酸化レベルを解析すると、Ser 311 で大きく減少することが明らかとなり、Ser 468、Ser 536 においても減少傾向が認められた。また NF- $\kappa$ B 転写活性は、コントロール細胞に比べて DDX5 ノックダウン細胞では約 50%減少した。この結果、DDX5 の発現低下によって、p65 サブユニットのリン酸化を介する転写活性が抑制されることが示唆された。また TNF- $\alpha$  刺激下での蛋白間結合を解析すると、p65 サブユニット、DGK $\zeta$ 、DDX5 の間に顕著な変化は認められなかった。

これまでの報告により、TNF- $\alpha$  刺激による NF- $\kappa$ B 活性化機構において DGK $\zeta$  ノックダウンは、p65 サブユニットの核内移行とリン酸化を促進することにより、NF- $\kappa$ B 転写活性を亢進させることが示されている。本研究では、DDX5 ノックダウンが p65 サブユニットのリン酸化を抑制することにより、NF- $\kappa$ B 転写活性を低下させることが明らかになった。すなわち、DGK $\zeta$  と DDX5 は NF- $\kappa$ B 経路に対して相反する作用を及ぼす可能性が示唆される。TNF- $\alpha$  刺激による p65 サブユニット、DGK $\zeta$ 、DDX5 の蛋白間結合に変化が認められなかったことから、DDX5 は直接的な結合を介して DGK $\zeta$  の働きを抑制する可能性は低いと考えられた。今後これらの分子メカニズムの解析を進める予定である。

(4) DGK $\epsilon$  mRNA は脳、特に小脳に豊富に発現し、生化学的にはアラキドン酸を含む DG を特異的にリン酸化する特徴を有している。DAB および蛍光多重染色による解析を行ったところ、DGK $\epsilon$  免疫反応は大脳皮質、海馬、線条体および小脳の投射ニューロンにおいて顆粒状構造物として検出された。更に小脳について包埋前金コロイド銀増感免疫電子顕微鏡法を施行したところ、DGK $\epsilon$  はプルキンエ細胞の樹状突起形質膜直下の滑面小胞体である subsurface cisterns (表面下槽) 内部に検出された。またロータロッド試験では、DGK $\epsilon$ -KO マウスは野生型マウスに比べ、協調運動の学習能力が低下していた。以上より、DGK $\epsilon$  は小脳プルキンエ細胞の

subsurface cisterns に局在し、小脳機能に  
関与する可能性が示唆された。

(5) 副腎組織における DGK アイソザイムの  
発現局在を、免疫組織化学染色法にて蛋白レ  
ベルで解析した。DGK アイソザイムおよびイ  
ノシトールリン脂質代謝関連酵素であるフ  
ォスホオリパーゼ C $\beta$  や PKC などの分子は、  
副腎皮質球状帯細胞と副腎髄質クロム親和  
性細胞に豊富な発現が認められた。さらに細  
胞内小器官マーカーを用いた二重染色法に  
より、DGK  $\gamma$  はゴルジ体、DGK  $\epsilon$  は細胞膜、DGK  
 $\zeta$  は核内、DGK  $\iota$  は細胞質にそれぞれ局在す  
ることが明らかとなった。また副腎髄質のク  
ロム親和性細胞では、DGK  $\gamma$  および DGK  $\zeta$  はア  
ドレナリン細胞のみに発現し、DGK  $\iota$  はアド  
レナリン細胞およびノルアドレナリン細胞  
の両者に発現が認められた。

以上より、DGK アイソザイムおよびイノシ  
トールリン脂質代謝関連分子は、副腎の細胞  
において異なる細胞発現パターンと細胞内  
局在を示すことが明らかとなり、炎症応答に  
重要な役割を果たす副腎皮質ステロイドホ  
ルモンやカテコールアミンの副腎からの合  
成・分泌機構に関与する可能性が示唆された。

## 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 18 件)

(1) Tanaka T, Tsuchiya R, Hozumi Y, Nakano T, Okada M, Goto K. Reciprocal regulation of p53 and NF- $\kappa$ B by diacylglycerol kinase  $\zeta$ . *Adv. Biol. Regul.* 2016, 60:15-21. (査読有)

doi: 10.1016/j.jbior.2015.09.009.

(2) Hozumi Y, Akimoto R, Suzuki A, Otani K, Watanabe M, Goto K. Expression and localization of the diacylglycerol kinase family and of phosphoinositide signaling molecules in adrenal gland. *Cell Tissue Res.* 2015, 362:295-305. (査読有)

doi: 10.1007/s00441-015-2199-3.

(3) Hipkaeo W, Chomphoo S, Pakkarato S, Sakaew W, Sawatpanich T, Hozumi Y, Polsan Y, Hipkaeo D, Goto K, Kondo H. Selective localization of diacylglycerol kinase (DGK)  $\zeta$  in the terminal tubule cells in the submandibular glands of early postnatal mice. *Histochem Cell Biol.* 2015, 144:185-93. (査読有)

doi: 10.1007/s00418-015-1328-0.

(4) Hozumi Y, Kakefuda K, Yamasaki M, Watanabe M, Hara H, Goto K. Involvement of diacylglycerol kinase  $\beta$  in the spine formation at distal dendrites of striatal medium spiny neurons. *Brain Res.* 2015, 1594:36-45. (査読有)

doi: 10.1016/j.brainres.2014.11.012.

(5) Tsuchiya R, Tanaka T, Hozumi Y, Nakano T, Okada M, Topham MK, Iino M, Goto K. Downregulation of diacylglycerol kinase  $\zeta$  enhances activation of cytokine-induced NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Biochim Biophys Acta Mol. Cell Res.* 2015, 1853:361-9. (査読有)

doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.11.011.

(6) Matsui H, Hozumi Y, Tanaka T, Okada M, Nakano T, Suzuki Y, Iseki K, Kakehata S, Topham MK, Goto K. Role of the N-terminal hydrophobic residues of DGK  $\epsilon$  in targeting the endoplasmic reticulum. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2014, 1842:1440-50. (査読有)

doi: 10.1016/j.bbalip.2014.07.007.

(7) Takahashi N, Hozumi Y, Tanaka T, Okada M, Iseki K, Hayasaka K, Goto K. Cellular expression and localization of DGK  $\zeta$ -interacting NAP1-like proteins in the brain and functional implications under hypoxic stress. *Histochem Cell Biol.* 2014, 142:461-71. (査読有)

doi: 10.1007/s00418-014-1226-x.

(8) Goto K, Tanaka T, Nakano T, Okada M, Hozumi Y, Topham MK, Martelli AM. DGK  $\zeta$  under stress conditions: To be nuclear or cytoplasmic, that is the question. *Adv. Biol. Regul.* 2014, 54:242-53. (査読有)

doi: 10.1016/j.jbior.2013.08.007.

(9) Yamamoto M, Tanaka T, Hozumi Y, Saino-Saito S, Nakano T, Tajima K, Kato T, Goto K. Expression of mRNAs for the diacylglycerol kinase family in immune cells during an inflammatory reaction. *Biomed. Res.* 2014, 35:61-8. (査読有)

doi: 10.2220/biomedres.35.61.

(10) Tanaka T, Okada M, Hozumi Y, Tachibana K, Kitanaka C, Hamamoto Y, Martelli AM, Topham MK, Iino M, Goto K. Cytoplasmic localization of DGK  $\zeta$  exerts a protective effect against p53-mediated cytotoxicity. *J. Cell Sci.* 2013, 126:2785-97. (査読有)

doi: 10.1242/jcs.118711.

(11) Hozumi Y, Matsui H, Sakane F, Watanabe M, Goto K. Distinct Expression and Localization of Diacylglycerol Kinase Isozymes in Rat Retina. *J. Histochem. Cytochem.* 2013, 61:462-76. (査読有)

doi: 10.1369/0022155413483574.

(12) Nakano T, Hozumi Y, Iwazaki K, Okumoto K, Iseki K, Saito T, Kawata S, Wakabayashi I, Goto K. Altered expression of diacylglycerol kinase isozymes in regenerating liver. *J. Histochem. Cytochem.* 2012, 60:130-8. (査読有)

doi: 10.1369/0022155411429154.

(13) Suzuki Y, Yamazaki Y, Hozumi Y, Okada M, Tanaka T, Iseki K, Ohta N, Aoyagi M, Fujii S, Goto K. NMDA receptor-mediated

Ca(2+) influx triggers nucleocytoplasmic translocation of diacylglycerol kinase  $\zeta$  under oxygen-glucose deprivation conditions, an in vitro model of ischemia, in rat hippocampal slices. *Histochem Cell Biol.* 2012, 137:499-511. (査読有)

doi: 10.1007/s00418-011-0907-y.

(14) Okada M, Hozumi Y, Iwazaki K, Misaki K, Yanagida M, Araki Y, Watanabe T, Yagisawa H, Topham MK, Kaibuchi K, Goto K. DGK $\zeta$  is involved in LPS-activated phagocytosis through IQGAP1/Rac1 pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012, 420:479-84. (査読有)

doi: 10.1016/j.bbrc.2012.03.057.

(15) Hozumi Y, Goto K. Diacylglycerol kinase  $\beta$  in neurons: functional implications at the synapse and in disease. *Adv Biol Regul.* 2012, 52:315-25. (査読有)

doi: 10.1016/j.jbior.2012.03.003.

(16) Okada M, Hozumi Y, Tanaka T, Suzuki Y, Yanagida M, Araki Y, Evangelisti C, Yagisawa H, Topham MK, Martelli AM, Goto K. DGK $\zeta$  is degraded through the cytoplasmic ubiquitin-proteasome system under excitotoxic conditions, which causes neuronal apoptosis because of aberrant cell cycle reentry. *Cell Signal.* 2012, 24:1573-82. (査読有)

doi: 10.1016/j.cellsig.2012.03.021.

(17) Nakano T, Hozumi Y, Goto K, Wakabayashi I. Involvement of diacylglycerol kinase  $\gamma$  in modulation of iNOS synthesis in Golgi apparatus of vascular endothelial cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2012, 385:787-95. (査読有)

doi: 10.1007/s00210-012-0760-0.

(19) Marumo M, Nakano T, Takeda Y, Goto K, Wakabayashi I. Inhibition of thrombin-induced Ca<sup>2+</sup> influx in platelets by R59949, an inhibitor of diacylglycerol kinase. *J. Pharm. Pharmacol.* 2012, 64:855-861. (査読有)

doi: 10.1111/j.2042-7158.2012.01485.x.

[学会発表] (計22件)

(1) 八月朔日泰和、後藤薫: 副腎におけるイノシトールリン脂質代謝関連分子の発現局在解析. 第121回日本解剖学会総会、ビッグパレットふくしま (福島県郡山市); 2016年3月28-30日

(2) 田中俊昭、後藤薫: DGK $\zeta$  結合蛋白 NAP1L1 による NF- $\kappa$ B 転写活性制御副腎におけるイノシトールリン脂質代謝関連分子の発現局在解析. 第121回日本解剖学会総会、ビッグパレットふくしま (福島県郡山市); 2016年3月28-30日

(3) 中野知之、後藤薫: 中性脂質代謝機構に

おける DGK $\epsilon$  ノックアウトの効果～長期高脂肪食負荷による脂肪沈着メカニズムの解析～. 第121回日本解剖学会総会、ビッグパレットふくしま (福島県郡山市); 2016年3月28-30日

(4) 後藤薫: Cellular processes mediated by a lipid-metabolizing enzyme diacylglycerol kinase (DGK) family. 第120回日本解剖学会総会、神戸国際会議場 (兵庫県神戸市); 2015年3月21-23日

(5) 八月朔日泰和、後藤薫: Involvement of diacylglycerol kinase  $\beta$  in the spine formation at distal dendrites of striatal medium spiny neurons. 第120回日本解剖学会総会、神戸国際会議場 (兵庫県神戸市); 2015年3月21-23日

(6) 中野知之、後藤薫: DGK $\epsilon$  deletion induces lipid metabolism impairment and adipose tissue insulin insensitivity. 第120回日本解剖学会総会、神戸国際会議場 (兵庫県神戸市); 2015年3月21-23日

(7) 田中俊昭、後藤薫: DGK $\zeta$ -interacting NAP1-like proteins regulate cell cycle and apoptosis by controlling p53 acetylation. 第120回日本解剖学会総会、神戸国際会議場 (兵庫県神戸市); 2015年3月21-23日

(8) Nakano T, Goto K: Diacylglycerol kinase  $\epsilon$ -KO mice are susceptible to high fat diet-induced obesity and adipose tissue-specific insulin resistance. ASCB Annual Meeting, Pennsylvania Convention Center, Philadelphia, USA; December 6-10, 2014.

(9) Goto K, Tanaka T: Cytoplasmic translocation of DGK $\zeta$  exerts a protective effect against p53-mediated cytotoxicity. ASCB Annual Meeting, Pennsylvania Convention Center, Philadelphia, USA; December 6-10, 2014.

(10) 八月朔日泰和、藤原浩樹、藤井聡、後藤薫: イプシロン型ジアシルグリセロールキナーゼの形態学的機能解析. 第119回日本解剖学会総会、自治医科大学 (栃木県下野市); 2014年3月27-29日

(11) 田中賢、高木道彰、後藤薫: 新規ゼータ型DGK結合蛋白 Dead box protein 5 (DDX5) の細胞内局在および機能解析. 第119回日本解剖学会総会、自治医科大学 (栃木県下野市); 2014年3月27-29日

(12) 中野知之、後藤薫:  $\epsilon$ 型ジアシルグリセロールキナーゼ欠損マウスの脂肪組織における脂質代謝メカニズム解析. 第119回日本解剖学会総会、自治医科大学 (栃木県下野市); 2014年3月27-29日

(13) 田中俊昭、後藤薫: DGK $\zeta$  結合蛋白 NAP1-like proteins による p21 および

- 細胞周期の制御第 119 回日本解剖学会総会、自治医科大学（栃木県下野市）；2014 年 3 月 27-29 日
- (14) 土谷理恵子、飯野光喜、後藤薫：Diacylglycerol kinase $\zeta$ による NF $\kappa$ B 制御機構。第 119 回日本解剖学会総会、自治医科大学（栃木県下野市）；2014 年 3 月 27-29 日
- (15) 八月朔日泰和、後藤薫：網膜におけるジアシルグリセロールキナーゼの発現局在解析。第 118 回日本解剖学会総会、香川コンベンションビューロー（香川県高松市）；2013 年 3 月 28-30 日
- (16) 田中俊昭、後藤薫：DGK $\zeta$  結合蛋白 NAP1-like proteins による細胞周期制御因子 p21 を介したサイクリン発現制御機構の解析。第 118 回日本解剖学会総会、香川コンベンションビューロー（香川県高松市）；2013 年 3 月 28-30 日
- (17) 松井祐興、後藤薫： $\varepsilon$  型ジアシルグリセロールキナーゼの細胞内局在化機構と小胞体ストレスにおける機能的役割。第 118 回日本解剖学会総会、香川コンベンションビューロー（香川県高松市）；2013 年 3 月 28-30 日
- (18) Goto K, Tanaka T: CYTOPLASMIC LOCALIZATION OF DIACYLGLYCEROL KINASE ZETA EXERTS A PROTECTIVE EFFECT AGAINST p53-MEDIATED CYTOTOXICITY. Fifty-Forth International Symposium on “Biological Regulation and Enzyme Activity in Normal and Neoplastic Tissues.” Aemilia Hotel Conference Centre, Bologna, Italy; September 16-17, 2013.
- (19) Goto K, Tanaka T: FUNCTIONAL IMPLICATIONS OF DIACYLGLYCEROL KINASE IN STRESS RESPONSE. ASahct 2013, International Symposium Anatomical Science for advance in health and clinical therapy. Sendai, Japan; August 27-28, 2013.
- (20) Tanaka T, Goto K: Cytoplasmic localization of diacylglycerol kinase zeta suppresses p53 induction after DNA damage. 42th Annual Meeting of Neuroscience, Convention Center, New Orleans, USA; October 13-17, 2012.
- (21) Matsui H, Hozumi Y, Iseki K, Goto K: Subcellular localization of Diacylglycerol kinase  $\varepsilon$  in transfected neurons. 42th Annual Meeting of Neuroscience, Convention Center, New Orleans, USA; October 13-17, 2012.
- (22) Hozumi Y, Goto K: Expression and localization of diacylglycerol kinase in rat retina. 42th Annual Meeting of Neuroscience, Convention Center, New Orleans, USA; October 13-17, 2012.

## 6. 研究組織

### (1) 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

### (2) 研究分担者

藤井 聡 (FUJII SATOSHI)  
山形大学・医学部・教授  
研究者番号：80173384  
八月朔日 泰和 (HOZUMI YASUKAZU)  
山形大学・医学部・准教授  
研究者番号：00372334  
中野 知之 (NAKANO TOMOYUKI)  
山形大学・医学部・助教  
研究者番号：00333948  
田中 俊昭 (TANAKA TOSHIKI)  
山形大学・医学部・助教  
研究者番号：70536987