

## I 生体内脂質ホメオスタシスの分子基盤

### Molecular bases of body lipid homeostasis

大隅 隆・廣瀬富美子・酒井章衣

Osumi, T., Hirose F., Sakai, F.

脂肪は生物にとって最も効率的なエネルギー源であり、その貯蔵と利用は個体レベルで厳密に制御されている。この過程は、脂肪組織における脂肪の高度の蓄積と必要に応じた動員、および各組織における脂肪の合目的的な利用が、緊密に連携することによって成り立っている。我々は、この制御の分子メカニズムについて、幾つかの視点から研究を進めている。

脂肪滴 (Lipid Droplet) はリン脂質一重層に覆われ、その内部に中性脂肪を蓄積する構造体であり、真核細胞に広く分布するが、その大きさや機能は組織によって異なっている。近年、脂肪滴は単なる余剰エネルギーの貯蔵器官ではなく、活発な代謝機能をもつ独立したオルガネラとして認識されるようになった。脂肪滴の機能の理解は、生物学的に重要であるだけでなく、メタボリックシンドロームなど様々な脂質代謝関連疾患の解明の基盤となる。しかし、脂肪滴の形成機構や脂質分解制御の分子機構には不明な点が多い。当研究室では、これまでに CGI-58 というタンパク質を、新たな脂肪滴の機能分子として同定し、さらに最近、心臓の脂肪滴に高発現するタンパク質 MLDP(Perilipin 5)を見出した。これらの脂肪滴表面に局在するタンパク質群の機能と動態を、ノックアウトマウスや培養細胞を用いて解析することにより、脂肪滴における脂肪分解メカニズム、さらには生体各組織における脂肪滴の生理的役割を理解することを目指している。

## II SUMO 修飾によるクロマチン構造制御機構

### Regulation of chromatin structure by SUMOylation

廣瀬 富美子

Hirose, F.

タンパク質の翻訳後修飾の1つである SUMO 化は、約 10 kDa の SUMO (small ubiquitin-like modifier) が、SUMO 活性化酵素・SUMO 結合酵素・SUMO リガーゼという3つの酵素が触媒する標的タンパク質のリジン残基の側鎖にイソペプチド結合する翻訳後修飾である。SUMO 化はタンパク質の機能変換シグナルとしてはたらき、標的タンパク質の性質を多様に変化させる。我々が機能解析を行ってきた細胞増殖に必須な転写因子 hDREF は、SUMO リガーゼ活性をもつ。転写因子を介した核内での SUMO 化修飾の役割については不明な点が多い。hDREF による SUMO 化が核内で果たす

役割の理解を目指し、hDREFによってSUMO化修飾を受ける核内の基質たんぱく質の同定を行っている。これまでに、クロマチン再構成因子Mi2 $\alpha$ および核ラミナの構成因子であるlamin AがhDREFにより特異的にSUMO化修飾を受けることを見出した。hDREFによってSUMO化されない変異型Mi2 $\alpha$ やlamin Aを発現させた培養細胞を用いた解析から、hDREFによるSUMO化がクロマチン構造の制御に深く関わっていることが示唆された。今後は、SUMO化によるMi2 $\alpha$ やlamin Aの性質の変化を詳細に解析し、クロマチン構造の制御においてhDREFのSUMOリガーゼ活性が果たす役割を明らかにしたいと考えている。

## 発表論文 List of Publications

- I-1. T. Hashimoto (立命館大), M. Okuno (東大), H. Kano (東大), H. Hamaguchi (東大), T. Haraguchi (阪大), Y. Hiraoka (阪大), S. Hasui, T. Yamaguchi (昭和大), F. Hirose, T. Osumi: Active involvement of micro-lipid droplets and lipid droplet-associated proteins in hormone-stimulated lipolysis in adipocytes. *J. Cell Sci.* **125**, 6127-6136 (2012)
- I-2. K. Kuramoto, T. Okamura, T. Yamaguchi (昭和大), T. Y. Nakamura (循環器セ), S. Wakabayashi (循環器セ), H. Morinaga (九大), M. Nomura (九大), T. Yanase (九大), K. Otsu (King's College London), N. Usuda (藤田保衛大), S. Matsumura (京大), K. Inoue (京大), T. Fushiki (京大), Y. Kojima, T. Hashimoto (立命館大), F. Sakai, F. Hirose, T. Osumi: Perilipin 5, a lipid droplet-binding protein, protects the heart from oxidative burden by sequestering fatty acid from excessive oxidation. *J. Biol. Chem.* **287**, 23852-23863 (2012) (Selected as a Paper of the Week and the Best of JBC 2012 (Lipids section))
- I-3. K. Kuramoto, F. Sakai, T. Osumi: The role of Perilipin 5 and lipid droplets in the heart. FASEB Science Research Conference "Lipid Droplets: metabolic consequences of the storage of neutral lipids" (Snowmass, Colorado, USA, 2012)
- I-4. T. Osumi, F. Sakai, K. Kuramoto: Physiological significance of heart lipid droplets and droplet-associated proteins. 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry (Kyoto, 2012)
- I-5. 倉元謙太・寺田 愛・義則奈々・酒井章衣・大隅 隆: 糖尿病マウスの心臓における Perilipin 5 と脂肪滴の機能、第 35 回日本分子生物学会年会 (福岡、2012)
- I-6. 北沢勇也・吉田恭平・酒井章衣・大隅 隆: 精巣における脂肪滴の分布と精子形成の関係、第 35 回日本分子生物学会年会 (福岡、2012)
- I-7. 酒井章衣・西谷 亮・大隅 隆: Perilipin 5/MLDP 欠損マウスの肝臓における脂肪蓄積メカニズムの解析、第 35 回日本分子生物学会年会 (福岡、2012)
- II-1. T. Moriuchi, T. Osumi, F. Hirose: Dilated cardiomyopathy associated lamin A mutant promotes cellular senescence. Keystone Symposium "Aging and Diseases of Aging" (Tokyo, 2012)
- II-2. 森内昂文・大隅 隆・廣瀬富美子: 家族性拡張型心筋症に関連する lamin A 変異体は細胞老化を促進する、第 35 回日本分子生物学会年会 (福岡、2012)
- II-3. 村岡拓也・森内昂文・大隅 隆・廣瀬富美子: 転写因子 hDREF と lamin A の SUMO を介した相互作用の解析、第 35 回日本分子生物学会年会 (福岡、2012)

## 大学院生命科学研究科

### 博士後期課程

倉元謙太：心臓における Perilipin 5 と脂肪滴の役割 — Perilipin 5 ノックアウトマウスの解析 —

### 博士前期課程

吉田恭平：ステロイド産生細胞における脂肪滴の動態

森内昂文：拡張型心筋症を引き起こすラミン変異体の機能欠損の解明

北沢勇也：精巣における脂肪滴の組織学的解析