

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・山口智広・橋本健志
Osumi, T., Hirose F., Yamaguchi, T., Hashimoto, T.

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しているが、その機能は組織によって異なると考えられる。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、生活習慣病を中心とした脂質代謝に関連する様々な疾患の基盤となる重要な研究課題であるが、その形成や脂質分解の分子機構はまだ明らかではない。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 を見出している。これらの脂肪滴表面に局在するタンパク質群の機能と生細胞中での動態を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を分子レベルで理解することを目指して研究を行っている。

II 転写因子 DREF による細胞増殖と分化の制御機構の解明

Function of DREF in regulation of cell proliferation and cell differentiation

廣瀬富美子
Hirose, F.

細胞増殖の調節には、増殖シグナル伝達系、細胞周期制御系、DNA 複製系、染色体分配・細胞分裂系、転写制御系、タンパク質合成および分解系などが関わりと考えられるが、その全体像はいまだつかめていない。我々の研究の対象としている転写因子 DREF はショウジョウバエの DNA 複製や細胞増殖に関わる因子の遺伝子に共通に存在する転写調節配列 DRE に結合し、

細胞増殖に関与する遺伝子の発現を正に制御する因子として同定した。これまでに、ショウジョウバエの個体レベルでの解析により、**DREF** は発生過程における細胞増殖と分化の進行に必須な転写因子であることを証明している。本研究の目的は、転写因子 **DREF** の全標的遺伝子を同定し、細胞増殖と分化に必要な遺伝子の全容を明らかにすることである。具体的には、以下の3つの観点からの研究を行っている。

- (1) 細胞増殖には、全体としてどれだけの遺伝子産物が関わっているか。
- (2) 細胞増殖関連遺伝子の発現を統括的に調節する制御機構はどのようなものであるか。
- (3) 細胞分化に伴う増殖抑制の分子機構はどのようなものであるか。

さらに、ショウジョウバエ **DREF** のヒトホモログ(**hDREF**)の細胞増殖制御における役割の解析も行っている。これまでに、ヒト培養細胞を用いた実験により、**hDREF** は細胞周期の進行に必要であることを明らかにしている。ヒトにおける **hDREF** の標的遺伝子を明らかにすることで高等哺乳動物における細胞増殖に関与する一群の遺伝子を明らかにできると考えている。また、細胞内の **hDREF** の量を低下させると細胞増殖が停止するばかりでなく、核内のクロマチンの高次構造にも影響を与えることも見つけており、クロマチンの構造変換を介した遺伝子発現調節の新規な分子機構を明らかにすることを目指した研究にも取り組んでいる。

発表論文 List of Publications

- I-1 Mst. H. Akter, T. Yamaguchi, F. Hirose, T. Osumi: Perilipin, a critical regulator of fat storage and breakdown, is a target gene of estrogen receptor-related receptor α . *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **368**, 563-568 (2008)
- I-2 S. Gotoh (京工繊大), Y. Ohgari (京工繊大), T. Nakamura (京工繊大), T. Osumi, S. Taketani (京工繊大): Heme-binding to the nuclear receptor retinoid X receptor α (RXR α) leads to the inhibition of the transcriptional activity. *Gene* **423**, 207-214 (2008)
- I-3 N. Nishino (神戸大), Y. Tamori (神戸大), S. Tateya (神戸大), T. Kawaguchi (神戸大), T. Shibakusa (京大), W. Mizunoya (京大), K. Inoue (京大), R. Kitazawa (神戸大), S. Kitazawa (神戸大), Y. Matsuki (大日本住友製薬), R. Hiramatsu (大日本住友製薬), S. Masubuchi (神戸大), A. Omachi (北大), K. Kimura (北大), M. Saito (天使大), T. Amo (日本医大), S. Ohta (日本医大), T. Yamaguchi, T. Osumi, J. Cheng (名大), T. Fujimoto (名大), H. Nakao (神戸大), K. Nakao (理研), A. Aiba (神戸大), H. Okamura (神戸大), T. Fushiki (京大), M. Kasuga (神戸大): FSP27 contributes to efficient energy storage in murine white adipocytes by promoting the formation of unilocular lipid droplets. *J. Clin. Invest.* **118**, 2808-2821 (2008)
- I-4 T. Hashimoto, R. Hussein (カリフォルニア大), H.S. Cho (カリフォルニア大), D. Kaufer (カリフォルニア大), G.A. Brooks (カリフォルニア大): Evidence for the mitochondrial lactate oxidation complex in rat neurons: demonstration of an essential component of brain lactate shuttles. *Plos ONE* **3(8)**, e2915 (2008)

- I-5 山口智広・大隅 隆 : **Lipid Droplet** の機能. 分子糖尿病学の進歩—基礎から応用まで—2008 金原出版 (2008)
- I-6 山口智広 : 細胞内の脂肪滴表面における中性脂肪の代謝機構. 表面 **46**, 178-191 (2008)
- I-7 橋本健志・森本絵美・原口徳子 (阪大)・平岡 泰 (阪大)・加納英明 (東大)・濱口宏夫 (東大)・山口智広・廣瀬富美子・大隅 隆 : 脂肪分解刺激に対する脂肪滴表面タンパク質の応答の解析. **BMB2008** (日本生化学会、日本分子生物学会合同大会) (神戸 2008)
- I-8 南部千恵・橋本健志・山口智広・廣瀬富美子・大隅 隆 : 脂肪滴局在タンパク質 **PAT** ファミリーの機能特異性の解析. **BMB2008** (日本生化学会、日本分子生物学会合同大会) (神戸 2008)
- I-9 後藤紗希・中村貴幸・片岡孝夫・大隅 隆・竹谷 茂 : ヘムによる **ALAS1** 遺伝子の転写調節機構の解析. **BMB2008** (日本生化学会、日本分子生物学会合同大会) (神戸 2008)
- II-1 廣瀬富美子・大和 茜・山口智広・大隅 隆 : 転写因子 **hDREF** によるクロマチンリモデリング因子 **Mi2 α** の **SUMO** 化とその意味. **BMB2008** (日本生化学会、日本分子生物学会合同大会) (神戸 2008)
- II-2 西村理津子・森 美香子 (日本女大)・松影昭夫 (日本女大)・大隅 隆・廣瀬富美子 : 転写因子 **hDREF** によるクロマチン制御機構. **BMB2008** (日本生化学会、日本分子生物学会合同大会) (神戸 2008)

大学院生命科学研究科

博士前期課程

- 小嶋由美子 : 脂肪滴局在タンパク質 **MLDP** のノックアウトマウスの解析
- 南部千恵 : 脂肪滴局在タンパク質 **PAT** ファミリーの機能特異性の解析
- 西村理津子 : 転写因子 **hDREF** によるクロマチンの動態制御の解析
- 倉元謙太 : 脂肪滴タンパク質 **MLDP** のノックアウトマウスの解析
—心臓・骨格筋の表現型解析—

科学研究費補助金等

- 1 科学研究費補助金（平成 19-21 年度）基盤研究(B) 課題番号 19370056
研究課題 細胞内脂肪滴の動態と機能調節機構に関する研究
研究代表者 大隅 隆
- 2 科学研究費補助金（平成 20-22 年度）基盤研究(C) 課題番号 20570188
研究課題 核膜周辺に存在するクロマチン境界領域の同定とその構造の解明
研究代表者 廣瀬富美子
- 3 科学研究費補助金（平成 20-22 年度）若手研究(B) 課題番号 20770160
研究課題 細胞内脂肪滴における中性脂肪の蓄積と分解の機構：MLDP を中心に
研究代表者 山口智広
- 4 兵庫県立大学特別教育研究助成金（平成 20 年度）
研究課題 脂肪滴制御タンパク質による細胞内脂質代謝制御機構の解明
研究代表者 橋本健志