

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・岡村智雄・橋本健志

Osumi, T., Hirose F., Okamura, 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、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 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いる。

II 転写因子 DREF によるクロマチン構造の制御機構の解明

Function of DREF in regulation of chromatin structure

廣瀬富美子

Hirose, F.

細胞増殖の調節メカニズムについては、シグナル伝達系、DNA 複製系、染色体の分配系、たんぱく質合成および分解系などの多岐にわたる視点から多くの研究がなされている。我々はこれまで、転写制御の立場から細胞増殖を理解しようと研究を進めてきた。我々の研究の対象としている転写因子 hDREF は、ヒトのヒストン遺伝子やリボソームたんぱく質遺伝子などの転写を正に制御し、細胞増殖には必須な因子である。しかしながら、hDREF の発現量を低下させた細胞は、hDREF の上記標的遺伝子がさかんに転写される G1~S 期ではなく、G2 期で細胞周期が停止する。一般的に G2 期は細胞分裂期 (M 期) の準備期間であると認識されているが、G2 期に核内で進行しているイベントに

ついてはほとんどわかっていない。我々は、G2 期における hDREF の役割を明らかにすることで、G2 期の実体に迫ることができると考えている。最近、hDREF のノックダウンの結果、G2 期で細胞周期が停止した細胞では、核内のヘテロクロマチンが顕著に増加し、M 期に特異的な染色体の凝縮は全く起こらないことを見つけた。このことから、hDREF は G2 期から M 期への進行に必要なクロマチンの構造変換を制御しているのではないかと予想している。この分子機構を明らかにすることを目指し、hDREF の相互作用因子やクロマチンとの結合動態などの解析をすすめている。

発表論文 List of Publications

- I -1 T. Yamaguchi and T. Osumi: Chanarin-Dorfman syndrome: Deficiency in CGI-58, a lipid droplet-bound coactivator of lipase. *Biochim. Biophys. Acta*, **1791**, 519-523 (2009)
- I -2 B. F. Belgardt (ケルン大), T. Okamura, J. C. Brüning (ケルン大): Hormone and glucose signalling in POMC and AgRP neurons. *J Physiol*. **15**, 5305-5314 (2009)
- I -3 A. Kleinridders (ケルン大), D. Schenten (イエール大), A. C. Könnner(ケルン大), B. F. Belgardt(ケルン大), J. Mauer(ケルン大), T. Okamura, F. T. Wunderlich(ケルン大), R. Medzhitov(イエール大), J. C. Brüning(ケルン大): MyD88 signaling in the CNS is required for development of fatty acid-induced leptin resistance and diet-induced obesity. *Cell Metab*. **10**, 249-59 (2009)
- I -4 S. Masuda(京大), T. Hayashi(京大), T. Hashimoto, S. Taguchi(奈良産大): Correlation of dystrophin-glycoprotein complex and focal adhesion complex with myosin heavy chain isoforms in rat skeletal muscle. *Acta Physiol* **195**, 483-494 (2009)
- I -5 H. Takakura(金沢大), K. Masuda(金沢大), T. Hashimoto, S. Iwase(金沢大), T. Jue(カリフォルニア大): Quantification of myoglobin deoxygenation and intracellular partial pressure of O₂ during muscle contraction during haemoglobin-free medium perfusion. *Exp. Physiol*. **95**, 630-640 (2010)
- I -6 橋本健志・蓮井志穂・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：脂肪分解刺激に応答した脂肪滴および脂肪滴表面タンパク質の挙動とその生理的意義、第 82 回日本生化学大会（神戸 2009）
- I -7 橋本健志・蓮井志穂・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：脂肪分解過程で出現する微小脂肪滴および脂肪滴表面タンパク質の生理的意義、第 32 回日本分子生物学年会（横浜 2009）
- I -8 岡村智雄, J.C. Brüning(ケルン大)：摂食抑制制御におけるグルコースとレプチンの協調的作用機構、第 32 回日本分子生物学年会（横浜 2009）
- II -1 H. Ida(京都工繊大), N. Suzusho(京都工繊大), O. Suyari(京都工繊大), H. Yoshida(京都工繊大), K. Ohno(京都工繊大), F. Hirose, M. Itoh(京都工繊大), M. Yamaguchi (京都工繊大): Genetic screening for modifiers of the DREF pathway in *Drosophila melanogaster*: Identification and characterization of HP6 as a novel target of DREF. *Nucleic Acids Res.* Apr;**37(5)**, 1423-37. (2009)

- II-2 F. Hirose, R. Nishimura, T. Osumi: hDREF negatively regulates heterochromatin formation at nuclear periphery. 第 61 回日本細胞生物学会年会(名古屋 2009)
- II-3 廣瀬富美子・五十嵐彩乃・大隅 隆:「hDREF は核膜および核小体周縁のヘテロクロマチン形成を負に制御する」 第 32 回日本分子生物学会年会(横浜 2009)
- II-4 五十嵐彩乃・西村理津子・大隅 隆・廣瀬富美子:「hDREF は S 期後期から M 期への進行に必須である」 第 32 回日本分子生物学会年会(横浜 2009)

大学院生命理学研究科

博士前期課程

- 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—
- 荒金美翠 : ステロイド産生細胞における脂肪滴タンパク質 MLDP の機能解析
- 五十嵐彩乃: クロマチンの構造変換を制御する分子機構の解析
- 今西貴紀 : クロマチン再構成因子 Mi2 α の機能解析
- 杉本 舞 : 脂肪滴タンパク質 MLDP のノックアウトマウスの解析
—個体レベルの表現型解析—
- 中務弘之 : クロマチン再構成因子 Mi2 α の活性制御機構の解析

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 兵庫県立大学特別教育研究助成金(平成 21 年度)
研究課題 エネルギー消費組織で観察される微小脂肪滴の生理的役割の解明
研究代表者 岡村智雄