

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
Osumi, T., Hirose F., Okamura, 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(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 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 岡村智雄・山口智広（昭和大）・倉元謙太・大隅 隆：心臓における脂肪滴の生理的役割とその消失が及ぼす影響：欠損マウスの解析。第 15 回アディポサイエンス研究会（吹田 2010）
- I-2 倉元謙太・岡村智雄・山口智広（昭和大）・廣瀬富美子・大隅 隆：Perilipin 5 (MLDP) は心臓の脂肪滴形成に必須である。第 83 回日本生化学会大会、第 33 回日本分子生物学会年会 合同大会 (BMB2010) (神戸 2010)
- I-3 岡村智雄・倉元謙太・山口智広（昭和大）・廣瀬富美子・大隅 隆：心臓への脂肪の異常な蓄積とその消失が及ぼす効果：Plin5 欠損マウスの解析。第 83 回日本生化学会大会、第 33 回日本分子生物学会年会 合同大会 (BMB2010) (神戸 2010)
- I-4 草野有妃子・岡村智雄・倉元謙太・山口智広（昭和大）・廣瀬富美子・大隅 隆：肝臓での脂肪の蓄積と代謝における Perilipin 5 の機能解析。第 83 回日本生化学会大会、第 33 回日本分子生物学会年会 合同大会 (BMB2010) (神戸 2010)
- I-5 東 歩・岡村智雄・倉元謙太・山口智広（昭和大）・廣瀬富美子・大隅 隆：褐色脂肪組織における脂肪滴結合タンパク質 Perilipin 5 の生理的役割の解析。第 83 回日本生化学会大会、第 33 回日本分子生物学会年会 合同大会 (BMB2010) (神戸 2010)
- I-6 荒金美翠・岡村智雄・廣瀬富美子・大隅 隆：ステロイド産生細胞における脂肪滴と脂肪滴結合タンパク質の機能解析。第 83 回日本生化学会大会、第 33 回日本分子生物学会年会 合同大会 (BMB2010) (神戸 2010)
- I-7 蓮井志穂・橋本健志（立命館大）・岡村智雄・廣瀬富美子・大隅 隆：脂肪分解過程における脂肪滴関連タンパク質の挙動とその生理的意義の解析。第 83 回日本生化学会大会、第 33 回日本分子生物学会年会 合同大会 (BMB2010) (神戸 2010)
- I-8 岡村智雄：心臓における脂肪滴の生理的役割の解明。第 5 回炎症・脂質代謝・メタボリサーチフォーラム（東京 2011）
- I-9 山口智広（昭和大）・岡村智雄・倉元謙太・大隅 隆：脂肪滴局在タンパク質 PERILIPIN ファミリーによる脂質代謝制御。日本薬学会第 131 年会（静岡 2011）
- II-1 森内昂文・岡村智雄・奥村克純（三重大）・大隅 隆・廣瀬富美子：SUMO 化により制御される hDREF/Mi-2 α 複合体の解析。第 83 回日本生化学会大会、第 33 回日本分子生物学会年会 合同大会 (BMB2010) (神戸 2010)
- II-2 長谷川雄基・玉置大介・峰雪芳宣・大隅 隆・廣瀬富美子：クロマチン構成因子 Mi-2 α の SUMO 化修飾による活性制御。第 83 回日本生化学会大会、第 33 回日本分子生物学会年会 合同大会 (BMB2010) (神戸 2010)

大学院生命理学研究科

博士後期課程

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 —

博士前期課程

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
草野有妃子 : ノックアウトマウス由来初代培養肝細胞を用いた MLDP の機能解析
野本啓太 : ヒト MLDP の機能 — 遺伝子多型が及ぼす影響の解析
蓮井志穂 : 脂肪分解刺激に応答した脂肪滴結合タンパク質の機能と動態の解析
長谷川雄基 : クロマチン再構成因子 Mi2 α の活性制御における SUMO 修飾の役割の解明
東 歩 : ノックアウトマウス由来初代培養褐色脂肪細胞を用いた MLDP の機能解析

科学研究費補助金等

1 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

2 兵庫県立大学特別教育研究助成金 (先導的プロジェクト研究) (平成 22 年度)

研究課題 心疾患克服へのアプローチ — 心臓への脂肪蓄積の人為的制御による心筋症治療
を目指して

研究代表者 大隅 隆