

## 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、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。hDREF をノックダウンすると、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。

また、転写因子 hDREF には特定のたんぱく質を SUMO 化修飾する SUMO リガーゼ活性があることを見出している。転写因子を介した核内での SUMO 化修飾の役割を理解することを目指し、hDREF によって SUMO 化修飾を受ける核内の基質たんぱく質が SUMO 化修飾を受けた時の性質の変化を詳細に解析している。

## 発表論文 List of Publications

- I-1 K. Kuramoto, T. Okamura, T. Yamaguchi (昭和大) , T. Osumi: Perilipin 5 protects the heart from oxidative damage by maintaining lipid droplets. Keystone Symposium "Lipid Biology and Lipotoxicity" (Killarney, Ireland, 2011)
- I-2 T. Okamura, K. Kuramoto, T. Osumi: Perilipin 5 deficiency blocks cardiac steatosis and related heart defects under pathological conditions. Keystone Symposium "Lipid Biology and Lipotoxicity" (Killarney, Ireland, 2011)
- I-3 T. Osumi, S. Hasui, T. Hashimoto: Physiological significance of micro-lipid droplets and intracellular traffic of lipid droplet-associated proteins in adipocyte lipolysis. Keystone Symposium "Lipid Biology and Lipotoxicity" (Killarney, Ireland, 2011)
- I-4 T. Osumi, K. Kuramoto, T. Okamura, T. Yamaguchi (昭和大) : Two-sided roles of a lipid droplet-binding protein, perilipin 5, in the heart under physiological and pathological conditions. The 30th Naito Conference on "Membrane Dynamics and Lipid Biology [II]" (札幌、2011)
- I-5 T. Osumi, S. Hasui, H. Kano (東大) , H. Hamaguchi (東大) , T. Hashimoto (立命館大) : Dynamic behaviors of lipid droplets and lipid droplet-associated proteins during stimulated lipolysis in adipocytes - functional implications. The 30th Naito Conference on "Membrane Dynamics and Lipid Biology [II]" (札幌、2011)
- I-6 T. Okamura, K. Kuramoto, T. Yamaguchi (昭和大) , T. Osumi: Physiological roles of lipid droplets in the heart: Involvement of a key regulator, Perilipin 5. The 30th Naito Conference on "Membrane Dynamics and Lipid Biology [II]" (札幌、2011)
- I-7 倉元謙太・岡村智雄・山口智広 (昭和大) ・大隅 隆 : 生理的・病的条件下における心臓脂肪滴の機能とペリリピン 5 の役割. 日本脂質生化学会第 53 回大会 (東京、2011)
- I-8 酒井章衣・倉元謙太・大隅 隆 : Mechanism and physiological effect of absence of heart lipid droplets caused by the deficiency of Plin5. 第 34 回日本分子生物学会年会 (横浜、2011)
- I-9 橋本健志 (立命館大) ・蓮井志穂・加納英明 (東大) ・濱口宏夫 (東大) ・大隅 隆 : 脂肪細胞における脂肪分解の分子機構の解明. 第 34 回日本分子生物学会年会 (横浜、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：Exploration of the SUMOylation substrates by hDREF. 第 34 回日本分子生物学会年会（横浜、2011）

## 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

草野有妃子：ノックアウトマウスを用いた肝臓における 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 $\alpha$ 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を用いた褐色脂肪細胞における MLDP の機能解析  
吉田恭平：ステロイド産生細胞における脂肪滴結合タンパク質の機能

## 科学研究費補助金等

- 1 兵庫県立大学特別教育研究助成金（若手研究者の研究支援）（平成 23 年度）  
研究課題 ステロイド産生組織における脂肪滴タンパク質の生理機能の解明  
研究代表者 酒井章衣
- 2 第 40 回内藤記念特別研究助成金（2011 年度）  
研究課題 心臓における脂肪滴の生理的役割：キーレギュレーター Perilipin5 の関与  
研究代表者 倉元謙太