

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要な転写因子 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タンパク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 α 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 α 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 α 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. Tanaka (徳島大), S. Uozumi (徳島大), K. Morito (徳島大), T. Osumi, A. Tokumura (徳島大) : Metabolic conversion of C20 polymethylene-interrupted polyunsaturated fatty acids to essential fatty acids. *Lipids* 49, 423-429 (2014)
- I-2. 大隅 隆 : 脂肪滴の機能とその調節 — 脂肪滴結合タンパク質を中心に —. 週刊 医学の歩み 248, 1190-1195 (2014)
- I-3. 義則奈々・倉元謙太・酒井章衣・Z. Rudolf (グラーツ大)・大隅 隆 : *ATGL/Plin5* ダブルノックアウトマウスの心臓における表現型解析. 第 36 回日本分子生物学会年会 (神戸、2013)
- I-4. 倉元謙太・酒井章衣・大隅 隆 : 非脂肪組織における脂肪滴と脂肪滴結合タンパク質の役割 — *Perilipin 5* ノックアウトマウスの心臓の表現型解析 — (シンポジウム ; 脂肪滴研究の新たな展開 : その多彩な機能と疾患) . 第 86 回日本生化学会大会 (横浜、2013)
- I-5. 魚住幸加 (徳島大)・森戸克弥 (徳島大)・大隅 隆・田中 保 (徳島大)・徳村 彰 (徳島大) : ペルオキシソーム/ミクロソームにおける鎖長短縮/伸長反応を介した脂肪酸リモデリング. 第 86 回日本生化学会大会 (横浜、2013)
- II-1. T. Moriuchi, T. Osumi, F. Hirose: Decline in SUMOylation of lamin A mutant associated with dilated cardiomyopathy is not causative of abnormal nuclear dynamics and cellular morphology. American Society for Cell Biology Annual Meeting (New Orleans, USA, 2013)
- 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 変異体の脂肪滴への影響. 第 36 回日本分子生物学会年会 (神戸、2013)

大学院生命理学研究科

博士後期課程

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障害の解明

博士前期課程

北沢勇也 : 精巣における脂肪滴の組織学的解析

楠 悠希 : *Plin5-KO* マウスを用いた肝再生における脂肪滴の役割の解析

義則奈々 : *ATGL/Plin5*-ダブルノックアウトマウスの心臓における表現型の解析

科学研究費補助金等

科学研究費補助金（基盤研究(C)）（平成 25-27 年度）

研究課題 脂肪滴と脂肪滴結合タンパク質の生理的役割およびその疾患モデルの解析

研究代表者 大隅 隆