

## 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。一方で、細胞は SUMO と標的タンパク質の結合をはずす酵素をもつため、SUMO 化は一過性かつ可逆的である。このため、SUMO 化は一過性のタンパク質の機能変換シグナルとしてはたらき、遺伝子発現、クロマチンの構造変換、分裂期の染色体の分配など核内のさまざまな反応を調節していることが明らかになり

つある。我々は SUMO リガーゼ活性をもつ転写因子 hDREF に着目し、SUMO 化を介した転写の促進メカニズムを明らかにすることを目指している。これまでに、hDREF によって SUMO 化を受けるクロマチンの構造変換因子を同定した。hDREF による SUMO 化依存的な局所的なクロマチンの構造変換およびそれに伴う転写の活性化の分子機構を解明したいと考えている。

最近、SUMO と相互作用する SIM (SUMO-interacting motif) とよばれるアミノ酸配列が同定され、SUMO 化タンパク質と SIM をもつタンパク質の相互作用が核内におけるタンパク質複合体の形成や時空間での核内反応の制御に重要な役割を果たしていることが明らかになりつつある。我々は、核膜の裏打ちタンパク質である lamin A タンパク質が SIM を有しており、lamin A と未知の SUMO 化タンパク質との相互作用が核膜の形成に必要であることを見出した。今後は、lamin A と SUMO 化依存的に相互作用する因子の同定を行い、核膜形成の分子基盤を明らかにしたいと考えている。

## 発表論文 List of Publications

- I-1 K. Kuramoto, F. Sakai., N. Yoshinori, T. Y. Nakamura (国循研), S. Wakabayashi (国循研), T. Kojidan (未来 ICT 研), T. Haraguchi (未来 ICT 研), F. Hirose, and T. Osumi: Deficiency of a lipid droplet protein, Perilipin 5, suppresses myocardial lipid accumulation, thereby preventing type1 diabetes-induced heart malfunction. *Mol. Cell. Biol.* 34, 2721-2731 (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・Z. Rudolf (グラーツ大)・大隅隆：ATGL/Plin5-ダブルノックアウトマウスを用いた心臓における Plin5 の機能解析。第 56 回日本脂質生化学会 (東大阪、2014)
- II-1 T. Moriuchi T, T. Muraoka T, K. Mio (産総研), T. Osumi and F. Hirose.: Long-term expression of the lamin A mutant associated with dilated cardiomyopathy induces senescence. *Genes Cells.* 12, 901-918 (2014)
- II-2 森内昂文・大隅隆・廣瀬富美子：M 期における核ラミナの再構築と SUMO 化修飾。第 12 回 SUMO 研究会 (大阪、2015)
- II-3 森内昂文・黒田真希・大隅隆・廣瀬富美子：Identification of lamin A SUMO interacting motif。第 37 回日本分子生物学会年会 (横浜、2014)

## 大学院生命理学研究科

### 博士前期課程

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

### 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

## 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