

研究助成 2018 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	筑波大学 医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科
氏 名	宮本崇史
研 究 テーマ	オルガネラ膜動態との協奏による SREBP-1c 活性化制御メカニズムの解明

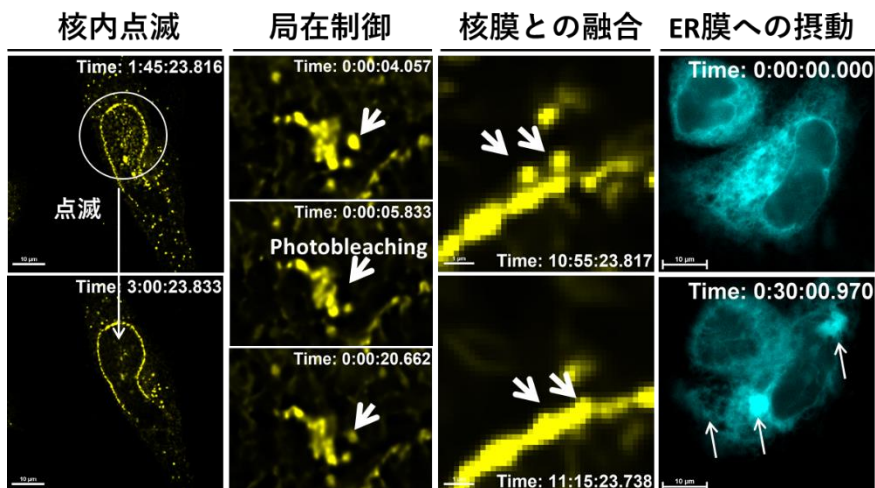
- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

[研究目的]

転写因子 Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1c (SREBP-1c)は小胞体に局在する膜タンパク質であるが、下流遺伝子を制御するためには小胞体からゴルジ体へ輸送され、そこで切断された後に、核内へ移行する必要がある。これまでに多くのイメージングによってこうしたダイナミクスが確立してきたが、一方で Time-lapse imaging による SREBP-1c の挙動に関しては十分に知見が蓄積されていない。そこで本研究提案では、SREBP-1c の局在変化を詳細に観察することにした。また ER はその形態を動的に変化させることから、人工的に ER 膜を変化させる方法を開発することで、ER 膜ダイナミクスが SREBP-1c の活性制御に与える影響を検討するための基盤技術の開発も行うことにした。

[結果]

HeLa 細胞で SREBP-1c の局在を検討したところ、SREBP-1c はドット構造で核膜及び細胞質側に存在することがわかった。核内のドット構造はほぼ不動であるのに対し、細胞質側のドット構造は大きく動くこと、また消失と生成が繰り返されていた。一方核内のドット構造は細胞質側のドット構造が消失した際に輝度が増加する傾向にあった。このことは核外と核内の SREBP-1c の挙動が連動している可能性を示唆している。このドット構造は単なる凝集体出なく、SREBP-1c が集積する特定の機能的コンパートメントであることも見出した。さらに細胞質側のドット構造は核膜の SREBP-1c positive 領域と融合できることを明らかにした。これらの結果は SREBP-1c のダイナミクスは一般的な小胞体→ゴルジ体→核内という単一のものではなく、より複雑に制御されている可能性を示唆している。さらに我々は ER 膜を人工的に動かすことができる手法の開発にも成功した。



様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2019年12月	第42回日本分子生物学会「生物情報はいかにして細胞の未来を紡ぐのか?」、宮本崇史「細胞機能を自在に制御する技術の開発」
2	2019年3月	Gordon Research Conference, IGF/Insulin Signaling, Keynote Session, Takafumi Miyamoto, "Argininosuccinate synthase 1 is an intrinsic Akt repressor transactivated by p53"
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		