

研究助成 2020 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

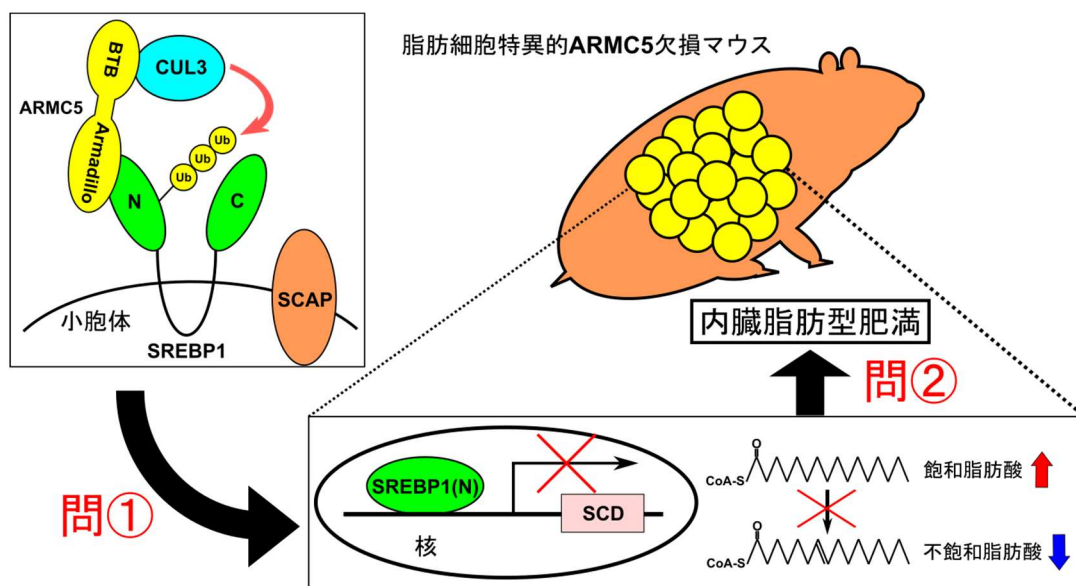
所 属	大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学
氏 名	奥野 陽亮
研究テーマ	新規 SREBP 結合因子のユビキチン化を介した活性化機構及び個体における病態学的意義解明

- 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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
 (図表、写真などの貼付を含む)

本研究課題では、申請者らが核内型 SREBP を bait とした生化学的精製により取得した機能未知因子 ARMC5 が、核内型 SREBP 及び CUL3 と結合すること、ARMC5 が SREBP 活性化因子であることを明らかにしていたことから、ARMC5 が SREBP のユビキチン化を介して活性化するという仮説の下、その分子機構と病態学的意義に関して実験を進めた。

本研究助成期間において、以下のことが明らかになった。1)ARMC5 は、細胞質に局在し、その標的は、核内型 SREBP ではなく、小胞体膜上に存在する全長型 SREBP であること、2)ARMC5 は、全長型 SREBP をユビキチン化して分解すること、3)ヒト副腎腫瘍で認められる ARMC5 変異により、ARMC5 の全長型 SREBP 分解活性は消失すること、4)副腎細胞において、ARMC5 低下は、SREBP2 を介して細胞増殖を誘発すること、5)脂肪細胞特異的 ARMC5 欠損マウスの白色脂肪組織では、SREBP の標的遺伝子である SCD の発現がほぼ消失すること、6)脂肪細胞特異的 ARMC5 に高脂肪食を負荷すると、内臓脂肪型肥満を発症すること、などである。**1)から 4)に関しては、副腎皮質における ARMC5-SREBP2 経路を介した副腎腫瘍発症機序、という内容で論文発表した(Okuno Y et al., JCI Insight 2022)。**

現在、未解明な重要課題として、次の 2 点が挙げられる(図参照)。即ち、①研究助成期間において解明に至らなかった、**ARMC5 が SREBF を活性化する分子機構**、②研究助成期間に新規に得られた知見であり、**脂肪細胞 ARMC5 による内臓脂肪型肥満抑制機構の解明**、であり、これらに関して研究を進めていく。



新規に同定したARMC5は、小胞体膜上の全長型SREBP1にCUL3をリクルートし、ユビキチン化して分解する(図左上)。一方、脂肪細胞特異的ARMC5欠損マウスは、SREBP1標的遺伝子の脂肪酸不飽和化酵素SCDの発現が著明に低下し、更に内臓脂肪特異的な肥満を呈する。今後は、①何故、全長型SREBP1の分解がSCDの発現維持に必要なか、②何故、脂肪酸不飽和化の低下により内臓脂肪型肥満を発症するか、を検討する。

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	2022年6月	第95回日本内分泌学会学術総会。奥野陽亮、大月道夫、福原淳範、下村伊一郎。ARMC5-CUL3 ヲビキチンリガーゼ複合体は、全長型 SREBP を基質とし、BMAH の発症に寄与する
2	2022年3月	第42回日本肥満学会。奥野陽亮、魚田晃史、大月道夫、福原淳範、下村伊一郎。全長型 SREBP を基質とする ARMC5-CUL3 ヲビキチンリガーゼの同定と解析
3	2021年4月	第94回日本内分泌学会学術総会。奥野陽亮、福原淳範、大月道夫、下村伊一郎。両側大結節性副腎皮質過形成の原因遺伝子 ARMC5 は全長型 SREBP の新規ヲビキチンリガーゼである
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		