

### 30-0262 W31-1

脂肪滴局在タンパク質 CGI-58 のペリリピン、ADRP との相互作用および脂肪細胞における機能

○山口 智広<sup>1</sup>, 大松 尚登<sup>1</sup>, 松下 周平<sup>1</sup>, 廣瀬 富美子<sup>1</sup>, 大隅 隆<sup>1</sup> (<sup>1</sup>兵庫県大院生命)

脂肪滴は真核細胞内に普遍的に存在するオルガネラであり、細胞内の脂質の代謝や貯蔵において重要な役割を果たしている。脂肪滴膜には PAT ドメインファミリーと呼ばれる相同性を持つタンパク質群が局在することが知られている。我々は脂肪滴における機能タンパク質の同定を目的として、酵母 Two-Hybrid 法により PAT ドメインファミリーであるペリリピン及び ADRP と協調して働く因子の探索を行った。その結果、両者に共通して相互作用するタンパク質として CGI-58 を見出した。ヒト CGI-58 は、中性脂肪蓄積症である Chanarin-Dorfman 症候群 (CDS) の原因遺伝子として報告されている。CDS の症状として、全身に脂肪滴の異常な蓄積が認められることから、CGI-58 が生体内で脂質代謝に関与していることが予想され、さらに解析を進めることにした。

CGI-58 は全身の組織に発現していたが、特に脂肪組織、副腎、精巣に高発現していた。3T3-L1 前駆脂肪細胞において、CGI-58 は脂肪細胞の分化に伴って発現が上昇し、脂肪滴膜上でペリリピンと共局在していた。また細胞内に発現させた GFP-CGI-58 も脂肪滴膜へ移行した。CDS にはこれまでに 3 種類の点変異が報告されており、それらに相当する変異を組み込んだ GFP-CGI-58 を 3T3-L1 細胞に発現させると、2 つの変異体 (Q132P、E262K) において、脂肪滴への標的化が阻害されていた。さらにこれらの変異体では野生型に比べペリリピンとの結合能力が減弱していることが GST-Pulldown 法により確認された。よって、CDS の発症には CGI-58 の脂肪滴への標的化に関与していることが示唆される。次に CGI-58 の細胞内での機能解析のため RNAi によるノックダウンを行った。分化前の 3T3-L1 細胞で CGI-58 をノックダウンすると、正常細胞に比べ明らかな脂肪滴の増加が認められた。さらに RNAi により脂肪細胞の分化の進行にも異常が認められた。よって CGI-58 が脂肪滴形成や脂肪細胞分化に関与していることが示唆された。