

(様式2)

社団法人日本栄養・食糧学会 研究業績

<奨励賞>

1. 候補者

研究題目:(和)	コレステロール代謝制御に関する分子栄養生化学的研究		
(英)	Molecular and nutritional biochemical study on regulation of cholesterol metabolism		
氏名:(和)	井上 順	生年月日:昭和46年7月14日	
(英)	Jun Inoue		
所属機関:(和)	東京大学大学院 農学生命科学研究科 講師		
(英)	Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo, Lecturer		
学位:	博士(薬学)	最終学歴:	平成12年3月、大阪大学大学院薬学研究科後期課程修了
会員番号:	0092006007	入会年度:	平成17年度

2. 研究業績要旨(1,000字以内)

生体においてコレステロールは主に二つの経路により供給されている。一つは肝臓における生合成であり、もう一つは小腸より吸収された食事由来コレステロールである。コレステロールの恒常性は、転写レベル・翻訳レベル・翻訳後修飾レベルで厳密に制御されており、この恒常性の破綻が動脈硬化性疾患発症のリスクを高めることが知られている。申請者はコレステロール恒常性を転写レベルで制御する因子 Sterol regulatory element-binding protein(SREBP)の活性調節機構について、分子栄養生化学的なアプローチにより以下のような知見を明らかにしてきた。

(1) SREBPは、小胞体膜2回貫通型タンパク質であり、SCAPと複合体を形成している。細胞内コレステロールの低下等の刺激により、SREBP-SCAP複合体はゴルジ体へと移行し、ゴルジ体に局在するプロテアーゼによりプロセッシングを受け、N末端側が活性型として機能する。申請者は、新規ステロールセンシングドメインタンパク質であるTRC8がSREBP活性を抑制することを示した。この抑制はTRC8がSCAPと結合することによりSREBP-SCAP複合体のゴルジ体への移行を阻害することに起因することを示した。

(2) 核内受容体LRH-1はCYP7A1(コレステロールを胆汁酸へと異化する律速酵素)やApo-AI(HDLに含まれるアポリポプロテイン)遺伝子の転写を亢進する転写因子であり、その活性化は生体内のコレステロール代謝を改善する方向に働く。申請者は、SREBP-2がLRH-1と直接結合することによりLRH-1の転写活性を抑制することを示した。この活性抑制効果は、SREBP-2の結合により、コアクチベーターであるPGC-1 α のLRH-1への結合が抑制されることに起因することを示した。

(3) 活性型SREBPがSUMO化修飾(翻訳後修飾)により、転写活性が抑制されることを示した。この抑制はSUMO化により、HDAC3複合体がSREBPと結合することに起因することを明らかにした。また、成長因子による細胞成長の過程で、SREBPのSUMO化が抑制され、SREBPが活性化することも明らかにした。

これらのSREBP活性の調節機構の解明は、生体内におけるコレステロール代謝の理解に必須であると共に、食を介した動脈硬化の予防に寄与すると考えられる。

3. 報文等のリスト

(1) 論文等(20編以内)

主要な5編に○印を付すこと。

1. * Inoue J, Choi JM, Yoshidomi T, Yashiro T, Sato R. Quercetin enhances VDR activity, leading to stimulation of its target gene expression in Caco-2 cells. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* in press 2010.
2. Takahashi Y, Shinoda A, Inoue J, Sato R.
The gene expression of the myocardial lipid droplet protein is highly regulated by PPARgamma in adipocytes differentiated from MEFs or SVCs. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **399**, 209-214, 2010.
- ③ Irisawa M, Inoue J, Ozawa N, Mori K, Sato R.
The sterol-sensing ER membrane protein TRC8 hampers ER-to-Golgi transport of SREBP-2/SCAP and reduces SREBP-2 cleavage. *J. Biol. Chem.* **284**, 28995-29004, 2009.
4. Takahashi Y, Inoue J, Kagechika H, Sato R.
ApoC-III gene expression is sharply increased during adipogenesis and is augmented by retinoid X receptor (RXR) agonists. *FEBS Lett.* **583**, 493-497, 2009.
5. Inoue J, Satoh S, Kita M, Nakahara M, Hachimura S, Miyata M, Nishimaki-Mogami T, Sato R.
PPARalpha gene expression is up-regulated by LXR and PXR activators in the small intestine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **371**, 675-678, 2008.
- ⑥ Arito M, Horiba T, Hachimura S, Inoue J, Sato R.
Growth factor-induced phosphorylation of SREBPs inhibits sumoylation, thereby stimulating the expression of their target genes, LDL uptake and lipid synthesis. *J. Biol. Chem.* **283**, 15224-15231, 2008.
7. 井上 順、有戸 光美、佐藤 隆一郎
SREBPの翻訳後修飾ーリン酸化、ユビキチン化、アセチル化、SUMO化ー *内分泌・糖尿病科* Vol.27 No.6 552-557, 2008.
- ⑧ Kanayama T, Arito M, So K, Hachimura S, Inoue J, Sato R.
Interaction between sterol regulatory element-binding proteins and liver receptor homolog-1 reciprocally suppresses their transcriptional activities. *J. Biol. Chem.* **282**, 10290-10298, 2007.
9. Inoue J, Kanefuji T, Okazuka K, Watanabe H, Mishima Y, Kominami R.
Expression of TCRαβ partly rescues developmental arrest and apoptosis of αβ T cells in *Bcl11b*(-/-) mice. *J. Immunol.* **176**, 5871-5879, 2006.
10. Arlotta P, Molyneaux BJ, Chen J, Inoue J, Kominami R, Macklis JD.
Neuronal subtype-specific genes that control corticospinal motor neuron development in vivo. *Neuron* **45**, 207-221, 2005.
11. Sakata J, Inoue J, Ohi H, Kosugi-Okano H, Mishima Y, Hatakeyama K, Niwa O, Kominami R.
Involvement of V(D)J recombinase in generation of intragenic deletions of *Rit1/Bcl11b* tumor suppressor gene in γ-ray-induced thymic lymphomas and in normal thymus of the mouse. *Carcinogenesis* **25**, 1069-1075, 2004.
- ⑫ Misawa K, Horiba T, Arimura N, Hirano Y, Inoue J, Emoto N, Shimano H, Shimizu M, Sato R. Sterol regulatory element-binding protein-2 interacts with hepatocyte nuclear factor-4 to enhance sterol isomerase gene expression in hepatocytes. *J. Biol. Chem.* **278**, 36176-36182, 2003.

13. Wakabayashi Y, Watanabe H, Inoue J, Takeda N, Sakata J, Mishima Y, Hitomi J, Yamamoto T, Utsuyama M, Niwa O, Aizawa S, Kominami R.
Bcl11b is required for differentiation and survival of $\alpha\beta$ T lymphocytes. *Nat. Immunol.* **4**, 533-539, 2003.
14. Wakabayashi Y, Inoue J, Takahashi Y, Matsuki A, Kosugi-Okano H, Shinbo T, Mishima Y, Niwa O, Kominami R.
Homozygous deletions and point mutations of the Rit1/Bcl11b gene in γ -ray induced mouse thymic lymphomas. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **301**, 598-603, 2003.
15. Inoue J, Kumagai H, Terada T, Maeda M, Shimizu M, Sato R.
Proteolytic activation of SREBPs during adipocyte differentiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **283**, 1157-1161, 2001.
16. Sato R, Okamoto A, Inoue J, Miyamoto W, Sakai Y, Emoto N, Shimano H, Maeda M.
Transcriptional regulation of the ATP citrate-lyase gene by sterol regulatory element-binding proteins. *J. Biol. Chem.* **275**, 12497-12502, 2000.
17. Sato R, Miyamoto W, Inoue J, Terada T, Imanaka T, Maeda M.
Sterol regulatory element-binding protein negatively regulates microsomal triglyceride transfer protein gene transcription. *J. Biol. Chem.* **274**, 24714-24720, 1999.
18. Inoue J, Sato R.
A novel splicing isoform of mouse sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1). *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **3**, 243-245, 1999.
- ①9. Inoue J, Sato R, Maeda M.
Multiple DNA elements for sterol regulatory element-binding protein and NF- κ B are responsible for sterol-regulated transcription of the genes for human 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A synthase and squalene synthase. *J. Biochem. (Tokyo)* **123**, 1191-1198, 1998.
20. Sato R, Inoue J, Kawabe Y, Kodama T, Takano T, Maeda M.
Sterol-dependent transcription regulation of sterol regulatory element-binding protein-2. *J. Biol. Chem.* **271**, 26461-26464, 1996.

(2) 過去5年間の本学会での活動状況

<一般発表>

- ・第 63 回日本栄養・食糧学会大会 (平成 21 年 5 月、長崎)
 - 井上 順、伊藤 友香、島田 聡子、橋詰 力、佐藤 隆一郎
高グルタミン食摂取が SREBP 活性化に及ぼす影響とその分子機構の解明
 - 橋詰 力、井上 順、佐藤 隆一郎
大豆タンパク質の脂質代謝改善効果における FXR の重要性
- ・第 84 回日本栄養・食糧学会関東支部会・シンポジウム (平成 21 年 9 月、神奈川)
 - 橋詰 力、井上 順、佐藤 隆一郎
FXR KO マウスを用いた大豆タンパク質抽出物 (SPI) の機能解析
- ・第 62 回日本栄養・食糧学会大会 (平成 20 年 5 月、埼玉)
 - 池田 詩織、高橋 美城、金山 知彦、八村 敏志、井上 順、長谷 正、西川 淳一、佐藤 隆一郎
核内受容体 HNF4 α アンタゴニスト活性を有する化合物の同定とその機能解析
 - 伊藤 友香、島田 聡子、佐藤 伸一、八村 敏志、井上 順、佐藤 隆一郎
グルタミンによる脂質代謝関連遺伝子調節因子 SREBP の活性化機構の解明
- ・第 61 回日本栄養・食糧学会大会 (平成 19 年 5 月、京都)
 - 井上 順、島田 聡子、八村 敏志、佐藤 隆一郎
グルタミンは脂質代謝関連遺伝子発現を大きく変動させる

<シンポジスト>

・第64回日本栄養・食糧学会大会（平成22年5月、徳島）

○井上 順、佐藤 隆一郎

脂肪細胞における脂肪蓄積によるエネルギー代謝調節

<座長>

・第62回日本栄養・食糧学会大会（平成20年5月、埼玉）

食品科学 - 食品成分（その他）（4）2F-01p ~ 2F-07p

(3) 特記事項

第1回日本アミノ酸学会学術集会 優秀ポスター賞(2007年11月、東京)

○井上順、島田聡子、伊藤友香、佐藤伸一、八村敏志、佐藤隆一郎

グルタミンによる脂質代謝関連遺伝子の発現調節機構の解析