



Title	ARMC5 selectively degrades SCAP-free SREBF1 and is essential for fatty acid desaturation in adipocytes
Author(s)	魚田, 晃史
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101787
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	魚田 晃史
論文題名 Title	ARMC5 selectively degrades SCAP-free SREBF1 and is essential for fatty acid desaturation in adipocytes (ARMC5はSCAP非結合SREBF1を選択的に分解し、脂肪細胞における脂肪酸不飽和化に重要である)
論文内容の要旨	
〔目 的(Objective)〕 SREBF1(Sterol regulatory element-binding transcription factor 1)は、肝臓や脂肪組織において脂質代謝を制御する主要な転写因子である。SREBF1は全長型SREBF1として小胞体膜上に存在し、コレステロール欠乏などの刺激因子により、ゴルジ体へ輸送される。その後、プロセッシングを受け、核内に移行して活性型の核内型SREBF1となり、標的遺伝子を誘導する(Rawson RB et al. Nat Rev Mol Cell Biol. 2003)。その際のゴルジ体への輸送には、SCAP(SREBF cleavage activating protein)との結合が必須となる(Rawson RB et al. J Biol Chem. 1999)。 近年、当研究室において、原発性両側性大結節性副腎過形成(PBMAH)の原因遺伝子であるARMC5(Armadillo repeat containing 5)が、全長型SREBF1を分解する新規コビキチンリガーゼであることが明らかになった(Okuno Y et al. JCI Insight. 2022)。SREBF1は脂肪細胞において、脂肪酸不飽和化酵素であるScd1(stearoyl-CoA desaturase 1)の発現誘導に重要であり、本研究では、ARMC5の脂肪細胞における機能解明を目的とした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 Adipoq-CreとArmc5 floxを交配し、脂肪細胞特異的Armc5欠損マウス(Adipo-Armc5K0)を作成した。SREBF1が活性化される絶食後再摂食条件において、Adipo-Armc5K0の白色脂肪組織には全長型SREBF1蛋白は増加したが、予想に反し、RNA-seqにおいてScd1-4を含む不飽和脂肪酸生合成経路が特異的に抑制され、脂肪組織の脂肪酸解析においても不飽和脂肪酸の減少、飽和脂肪酸の増加を認めた。また、ATAC-seqにおいて、Scd1遺伝子のSREBF1結合部位におけるピークが減少していた。 全長型SREBF1が増加するにも関わらず、SREBF1標的遺伝子発現が低下する分子機序を解明するにあたり、SCAPに着目した。全長型SREBF1は、SCAPと結合したSREBF1-SCAP複合体と、SCAPと結合していないSCAP-free SREBF1として小胞体膜上に存在し、SCAP-free SREBF1は積極的に分解される現象が知られていたが(Rawson RB et al. J Biol Chem. 1999)、その分子機構及び意義は明らかではなかった。本研究では、ARMC5がSCAP-free SREBF1を選択的に分解することで、SREBF1-SCAP複合体のプロセッシング・活性化を促進するという仮説を立て、検討を行った。 CHO細胞において、CRISPR-Cas9によりSCAPを欠損させると全長型SREBF1蛋白は減少したが、これはARMC5の二重欠損によりレスキューされ、内在性ARMC5がSCAP-free SREBF1を分解することが示された。また、HEK293T細胞において、ARMC5を過剰発現させると、既報通り全長型SREBF1蛋白は減少したが、SCAPを共発現させた条件下では、この効果はほぼ消失し、核内型SREBF1/全長型SREBF1蛋白の比率は増大した。また、Scd1プロモーターを用いたレポーターアッセイにおいて、ARMC5はSREBF1の活性を抑制したが、SCAP共発現下においてはむしろ増強した。 本研究結果から、ARMC5はSCAP-free SREBF1を選択的に分解し、SREBF1-SCAP複合体のプロセッシング・活性化を促進する、新たなSREBF活性化分子であることが示された。	
〔総 括(Conclusion)〕 本研究により、これまで長きにわたり不明であったSCAP-free SREBF1の分解因子がARMC5であること、SCAP-free SREBF1の分解が脂肪細胞のSREBF1活性に必須であることが明らかとなった。さらに、PBMAHの原因遺伝子として主に副腎皮質においてのみ着目されていたARMC5が、副腎皮質細胞以外においても重要であることを示した。糖尿病モデルマウスや肥満モデルマウスにおいて、SREBF1が活性化されていることが報告されており(Shimomura I et al. J Biol Chem. 1999, Mol Cell. 2000)、ARMC5が2型糖尿病、肥満、脂肪肝、アテローム性動脈硬化症などのSREBF関連疾患に対する新規治療標的になる可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 魚田 晃史			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	下村 淳一郎 署名
	副 査	大阪大学教授	竹原 敏郎 署名
	副 査	大阪大学教授	熊手 淳 署名

論文審査の結果の要旨

本研究では、原発性両側性大結節性副腎過形成の原因遺伝子であるArmc5の脂肪細胞における機能解明を行った。脂肪細胞特異的Armc5欠損マウスの白色脂肪組織では、全長型SREBF1蛋白は増加したが、Scd1が劇的に発現低下し、ATAC-seqにおいて、Scd1遺伝子のSREBF1結合部位におけるピークは減少した。メカニズムとして、ARMC5がCHO細胞においてSCAP非結合SREBF1を選択的に分解することを見出した。また、HEK293T細胞でのレポーターアッセイにおいて、SREBF1とSCAPの共発現により増強されたScd1プロモーター活性はARMC5の過剰発現により、さらに増強された。本研究により、Armc5はSCAP非結合 SREBF1を選択的に分解し、SREBF1-SCAP複合体のプロセッシング・活性化を促進する、新たなSREBF活性化機構分子であることが示された。

以上のことから、本論文は博士論文としての水準を十分に満たしており、学位に値するものと認める。