

新規 PPAR γ 標的遺伝子 fatty liver-specific and PPAR γ -dependent gene 1 の発現調節機構の解明

○仙波 哲朗¹, 松末 公彦¹, 山中 慶祐¹, 瀧口 総一², Frank Gonzalez³, 山野 茂¹ (¹福岡大薬, ²九州がんセンター臨床研究部, ³米国国立ガン研究所)

【目的】我々は、核内転写因子 peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) 制御下で脂肪肝形成に関与する遺伝子を単離するために、肝特異的 PPAR γ 欠損 *ob/ob* マウス肝による GeneChip 発現解析を行った¹⁾。その結果、これまでに報告されていない機能未知遺伝子である *fatty liver-specific and PPAR γ -dependent gene 1* (*flp1*) を見出した。本研究の目的は、*flp1* の発現機構の解明であり、今回は特に本遺伝子の発現制御に PPAR γ が関与しているか否かについて検討した。

【方法】Northern blot は、*ob/ob* マウス肝 cDNA から作製した *flp1* プロローブを用いて遂行された。*Flp1* の転写開始点は、rapid amplification of cDNA ends 法 (RACE) により決定された。*Flp1* プロモーター活性は、*flp1* のプロモーター領域を含むルシフェラーゼコンストラクト (-1/-1200 bp)、PPAR γ 及び RXR α 発現ベクターを HEK 293 細胞にトランスフェクションすることで測定された。

【結果・考察】Northern blot の結果、ワイルド *ob/ob* マウス肝に比べ、PPAR γ 欠損 *ob/ob* マウス肝における *flp1* の発現は著しく低下していた。RACE による *flp1* の転写開始点の決定の結果、*flp1*-5' 上流域には PPAR γ 結合配列の存在が確認された。さらに、その PPAR γ 結合配列を含む *flp1* レポータープラスミドのプロモーター活性は、PPAR γ 及び RXR α 共発現下、PPAR γ の特異的リガンド rosiglitazone で処理することにより、有意な上昇が認められた。以上の結果より、*flp1* の 5' 上流域には PPAR γ 結合配列が存在し、その発現制御に PPAR γ が関与していることが強く示唆された。現在、*flp1* mRNA の組織発現パターン及び *flp1* 産物の細胞内局在性などについて併せて検討中である。

1) 山中ら、第 23 回日本薬学会九州支部大会講演要旨集 p.143 (2006)、熊本。