

281-am01

脂肪肝に特異的な fatty liver-specific and PPAR γ - dependent gene 2 の発現調節機構の解明

○松末 公彦¹, 山中 慶祐¹, 仙波 哲朗¹, 瀧口 綏^{1,2}, 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 発現解析を行い、*fatty liver- and PPAR γ -dependent gene 1 and 2* 遺伝子 (*flpd1 and 2*) の単離に成功した。両遺伝子はこれまでに報告されていない新規機能未知遺伝子である。本発表では、*flpd2* の発現に PPAR γ が関与しているか否かについて検討した結果を報告する。

【方法】Northern blot は、常法に従って *ob/ob* マウス肝 cDNA から作製された *flpd2* プロンプにより遂行された。*flpd2* の転写開始点は、rapid amplification of cDNA ends 法 (RACE) により決定された。*Flpd2* のプロモーター活性は、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/-2100 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、*flpd2* は通常のマウス肝臓では発現していなかった。一方、その発現はワイルド *ob/ob* マウス肝 (脂肪肝) に認められ、PPAR γ の特異的リガンド rosiglitazone で処理することにより著しく誘導された。しかしながら、いずれの条件下においても PPAR γ 欠損 *ob/ob* マウス肝 (脂肪肝なし) においては著しい発現低下が認められた。RACE による *flpd2* の転写開始点の決定の結果、*flpd2-5'* 上流域には PPAR γ 結合配列の存在が確認された。以上の結果より、*flpd2* の発現は脂肪肝に特異的であり、かつ PPAR γ の関与が強く示唆された。現在、推定上の PPAR γ 結合配列を含む *flpd2* レポータープラスミドを用いて、プロモーター活性における PPAR γ の関与を検討している。

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。