

肝臓における新規 PPAR $\gamma$  標的遺伝子 *fatty liver-specific and PPAR $\gamma$ -dependent gene 1* の発現制御機構

○仙波 哲朗<sup>1</sup>, 松末 公彦<sup>1</sup>, 瀧口 総一<sup>2</sup>, Gonzalez FRANK J<sup>3</sup>(<sup>1</sup>福岡大薬, <sup>2</sup>九州がんセンター臨床研究部, <sup>3</sup>米国国立ガン研究所)

【目的】核内受容体 peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) は、2 型糖尿病モデル *ob/ob* マウスの脂肪肝で発現誘導されている。我々は、近年、肝臓特異的 PPAR $\gamma$  欠損 *ob/ob* マウスの肝臓を用いた GeneChip 解析により、これまでに報告されていない機能未知遺伝子 *fatty liver-specific and PPAR $\gamma$ -dependent gene 1* (*flp1*) の単離に成功した。本研究は、*flp1* の発現制御機構の解明を目的とし、今回は特に本遺伝子の発現制御における PPAR $\gamma$  の関与について検討した。【方法】Northern blot は、*ob/ob* マウス肝 cDNA から作製した *flp1* プローブを用いて行った。*Flp1* プロモーター領域に対する各ルシフェラーゼコンストラクトをマウスゲノム DNA から作製した。*Flp1* プロモーター活性は、各 *flp1* ルシフェラーゼコンストラクト、PPAR $\gamma$  及び RXR $\alpha$  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により測定した。【結果・考察】Northern blot の結果、*ob/ob* マウス肝における *flp1* の発現は PPAR $\gamma$  欠損により著しく低下した。また、*flp1* の発現は *ob/ob* マウス肝以外にも白色及び褐色脂肪組織に認められた。*Flp1*-5' 上流域のデータベース解析により、推定上の 2 つの PPAR 結合配列 (PPRE1 及び 2) が見出された。両 PPREs を含む *flp1* ルシフェラーゼコンストラクトのプロモーター活性は、PPAR $\gamma$  及び RXR $\alpha$  共発現下、PPAR $\gamma$  の特異的リガンド、ロジグリタゾン処理により、有意な上昇が認められた。一方、PPRE1 あるいは 2 が除かれたディリーションコンストラクトでは、いずれのコンストラクトも PPAR $\gamma$  による活性誘導が消失した。以上の結果より、*flp1* の発現はプロモーター領域に存在する PPRE に直接 PPAR $\gamma$  が結合することで制御されていることが示唆された。