

肝臓における新規 PPAR γ 標的遺伝子 TZD-inducible gene のプロモーター解析
川邊 真理恵¹, ○松末 公彦¹, 仙波 哲朗¹, 瀧口 総一², Gonzalez FRANK J³,
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】核内受容体 peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) 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 γ 欠損 *ob/ob* マウスの肝臓を用いた GeneChip 解析により、機能未知遺伝子 *TZD-inducible gene* (*tig*) の単離に成功した。本遺伝子の特徴として、チアゾリジン薬剤誘導性であり、3種類の alternative splicing forms (*tiga*, *tigb* and *tigc*) が認められ、そのうち *tigb* の発現のみが PPAR γ 依存性であった¹⁾。本研究の目的は、*tigb* の発現制御における PPAR γ の関与をプロモーター解析により明らかにすることである。【方法】*Tigb* 遺伝子の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。各コンストラクト及び PPAR γ 発現ベクターを HEK293 細胞にトランスフェクションし 48 時間後にルシフェラーゼ活性を測定した。【結果・考察】*Tigb* 遺伝子の転写開始点から -333 bp までを含むコンストラクトのルシフェラーゼ活性は、PPAR γ の発現により有意に誘導されたものの、-67 bp までを含むコンストラクトでは、その誘導が消失した。それゆえ、この領域 (-333 から -67 bp まで) の転写因子結合配列をデータベースにより検索したところ、推定上の 2つの PPAR-responsive element 1 及び 2 (PPRE1 及び 2) を見出した。PPRE1 あるいは 2 を除いたディリジョンコンストラクトでは、いずれも PPAR γ による活性誘導が消失した。これらの結果より、*tigb* 遺伝子の発現はプロモーター領域に存在する 2つの PPRE に PPAR γ が直接結合することにより制御されていることが示唆された。