

平成 21 年 6 月 4 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19500372

研究課題名 (和文) 生体内における PPAR-gamma の翻訳後修飾とその役割

研究課題名 (英文) A role for post-translational modification of PPAR-gamma in vivo

研究代表者

大島 隆幸 (OHSHIMA TAKAYUKI)

徳島文理大学・香川薬学部・准教授

研究者番号：10397557

研究成果の概要：糖尿病などに代表される生活習慣病の最重要原因は肥満であり、核内受容体型転写制御因子 PPAR-gamma は、脂肪細胞の分化制御を介した肥満の俊約因子である。今回我々は、PPAR-gamma の SUMO 化修飾の生理学的意義を明らかにすることを目的に、まず PPAR-gamma2 特異的ノックダウンマウスを作成した。そしてこのマウスは、痩せの大食いと共に、脂肪肝が全く認められないという表現系を示した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：実験動物学

キーワード：転写制御、翻訳後修飾、生活習慣病、細胞分化

## 1. 研究開始当初の背景

- (1) 近年、転写制御因子群の機能発現は、様々な翻訳後修飾によって厳密に制御されることが明らかになってきた。
- (2) 核内受容体型転写因子 PPAR-gamma は、SUMO 化修飾を受け、その活性が負に制御されることを明らかにしてきた。
- (3) 生体内での SUMO 化を介した遺伝子制御機構には不明な点が多い。

## 2. 研究の目的

- (1) 生体内での PPAR-gamma の SUMO 化修飾の生理学的意義を明らかにする。
- (2) RNAi を利用したノックダウンマウスを作成し、SUMO 化修飾されない PPAR-gamma

をレスキューすることにより、安価で早期な表現系の解析をする。

## 3. 研究の方法

- (1) まず脂肪細胞特異的に発現が認められる PPAR-gamma2 特異的ノックダウンマウスを作成した。
- (2) 高脂肪食負荷後の血糖値、コレステロール値など各血中パラメーターを測定した。
- (3) 体重変化や各主要臓器の組織学的変化を解析した。

## 4. 研究成果

- (1) PPAR-gamma2 が効率良くノックダウンされたマウスの作成に成功した。

(2) このマウスは、餌の摂取量が多いにも関わらず、体重増加は優位に低い、つまり「痩せの大食い」の表現系を示した。

(3) また血中レプチン量が約 40% に減少していたため、満腹中枢系の破状が示唆された。

(4) また野生型に認められた重度の脂肪肝は全く認められなかった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

1, Keiko Kawai-Kowase, Takayuki Ohshima,

Hiroki Matsui, Toru Tanaka, Takahisa

Shimizu, Tatsuya Iso, Masashi Arai, Gary K.

Owens, Masahiko Kurabayashi

PIAS1 mediates TGF $\beta$ -induced SM $\alpha$ -actin gene expression through inhibition of KLF4 function-expression by protein sumoylation

*Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (2009) **29**, 99-106. 査読あり

2, Ayako Muraoka, Atsuyo Maeda, Norie Nakahara, Midori Yokota, Tamotsu Nishida,

Tokumi Maruyama, and Takayuki Ohshima.

Sumoylation of CoREST modulates its function as a transcriptional repressor

*Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2008) **377**, 1031-1035. 査読あり

[学会発表] (計 1 件)

CoREST の SUMO 化修飾と神経特異的転写抑制機構、BMB2008 (神戸ポートアイランド)、村岡史子、前田敦代、丸山徳見、大島隆幸

[図書] (計 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

○取得状況 (計 件)

[その他]

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

大島 隆幸

徳島文理大学・香川薬学部・准教授

研究者番号：10397557

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者