

トピックス

インプリンティング遺伝子Mest/Peg1： 新しい脂肪細胞肥大化促進遺伝子

亀井 康富^{*1,2}, 高橋真由美^{*2}, 小川 佳宏^{*1,3}, 江崎 治^{*2}

^{*1}東京医科歯科大学難治疾患研究所分子代謝医学分野 ^{*2}国立健康栄養研究所生活習慣病研究部 ^{*3}東京医科歯科大学21世紀COE

はじめに

成人期以降に発症する脂肪細胞肥大型肥満では、糖尿病、高脂血症、動脈硬化症などの生活習慣病を発症しやすいことが知られている。肥満は体脂肪が過剰に蓄積した状態であるが、細胞レベルでは体脂肪量は脂肪滴を有する成熟脂肪細胞の数とサイズにより決定される。本研究では、肥満の脂肪組織の機能変化と肥満に合併する生活習慣病発症に関与する分子の同定を試みる過程で、Mest/Peg1という遺伝子が脂肪細胞の肥大と関連することを示唆するデータが得られた¹⁾ので紹介したい。

1. 肥満マウス脂肪のマイクロアレイ解析

肥満した動物の脂肪組織において、どのような遺伝子発現変化が起こっているか情報を得るために、高脂肪食を与えて肥満させたマウスの脂肪を用いてマイクロアレイ法による遺伝子発現

プロファイルの網羅的解析を行った。すると、肥満マウスの脂肪組織において Mesoderm specific transcript (Mest) (別名 Paternally expressed gene-1 : Peg-1) (以下、Mest) の発現が著しく増大することを見出した。

Mestはもともと発生時に中胚葉で多く発現する機能未知のmRNAとして報告されたものである²⁾。また別のグループは遺伝子がインプリンティングを受けて、父親由来のDNAアレルからのみ発現する遺伝子 Paternally expressed gene-1 として独自に発見した³⁾。すなわち、Mest/Peg1は発生時の遺伝子発現についてはよく調べられているが、成体の組織での発現や、蛋白質の機能についてはよくわかっていない。

2. 肥満マウスでのMest遺伝子発現解析

Mestはstromal vascular分画よりもむしろ成熟脂肪細胞分画において発現

していた。次に、*db/db* 遺伝性肥満マウスの脂肪組織を使ってMestの発現を調べたところ、*db/db* マウスの脂肪でもMestの発現誘導が認められた(図1)。*db/db* マウスは肥満であると同時に糖尿病である特性を有する。ストレプトゾトシン投与によるI型糖尿病のモデルマウス(肥満しない)の脂肪ではMestは発現増加しなかったことから、Mest発現増加は糖尿病ではなく、肥満と関連していると考えられた。また *ob/ob* マウスでも同様な発現増加が認められた。すなわち、食餌性の肥満だけではなく、遺伝性肥満によってもMestの発現は脂肪で増加することが明らかとなった。

さらに *db/db* マウスにPPAR γ 活性化剤であるチアゾリジン誘導体を投与すると、脂肪細胞のサイズが減少したが、その際、Mest発現量と脂肪細胞のサイズに良好な相関が認められた。

3. Mestを脂肪組織で過剰発現するトランスジェニックマウス

次に我々は、脂肪細胞にMestを発現するトランスジェニックマウス(Mestマウス、aP2プロモーター使用)を作製した(図2A)。Mestトランスジェンは予想通り、脂肪組織で発現が確認された(図2B)。Mestマウスでは野性型コントロールマウスと比較して、体重には有意な変化はなかったが、脂肪細胞に明らかな肥大化が認められた

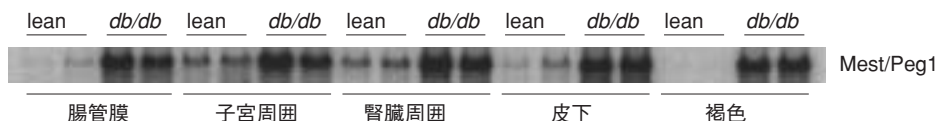


図1 遺伝性肥満マウス(*db/db*マウス)2匹と同腹のコントロールマウス(*lean*)2匹の脂肪組織からRNAを調製し、Mest/Peg1 mRNAの遺伝子発現をノーザン・ブロットング法で検出した。この図に示すように、Mest/Peg1の発現は肥満マウスの脂肪組織で顕著に増加した。

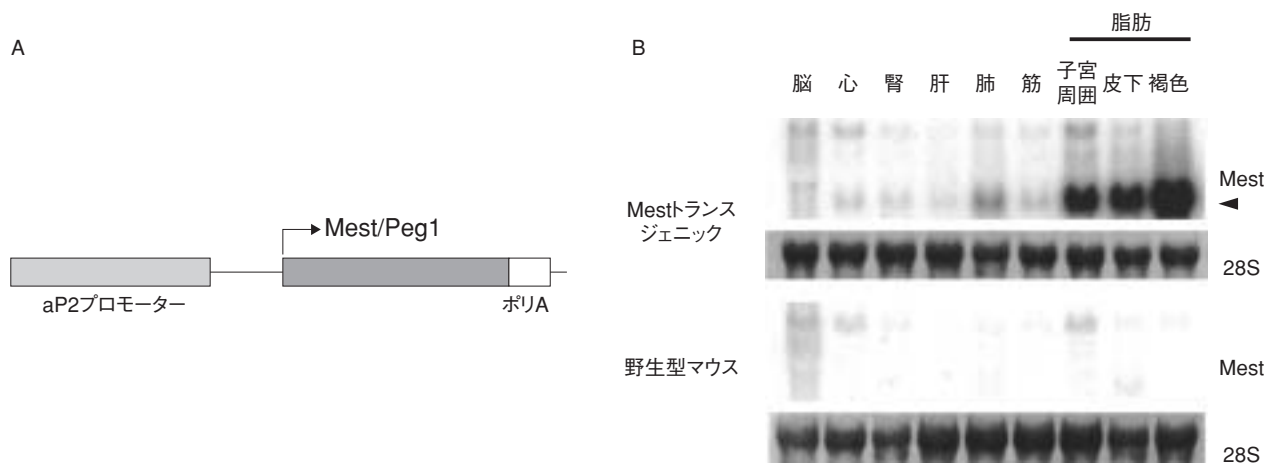


図2 (A) aP2プロモーターにMest遺伝子のcDNAを結合させたプラスミドを用いてトランスジェニックマウスを作製した。(B) トランスジーンを発現をノーザン・ブロットング法により解析すると、脂肪組織での高い発現が認められた。矢頭はMestトランスジーンである。

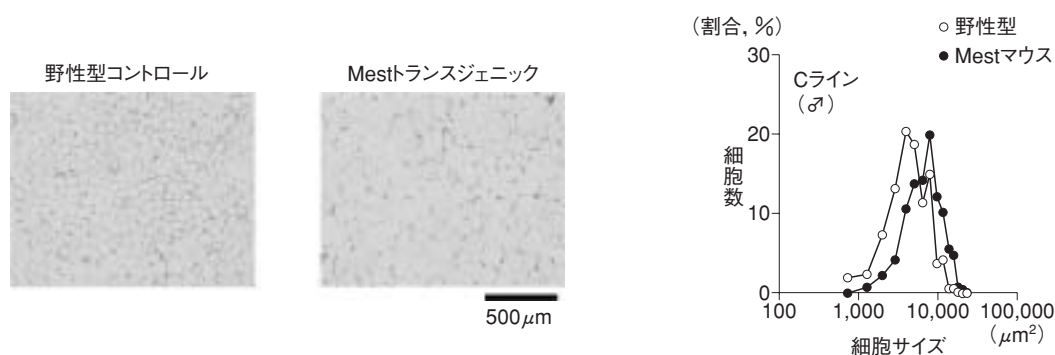


図3 Mestマウスの脂肪組織の切片を作成した。野性型マウスの脂肪細胞に比べて、Mestマウスの脂肪細胞は、有意に肥大化していた。グラフは細胞の面積の分布をプロットしたものである。写真は1ラインの結果を示しているが、独立した複数のトランスジェニックマウスのラインで同様な結果が見られた。

(図3)．機序は不明であるがMestには脂肪細胞を肥大化させる作用があるようである。

まとめ

Mestは、発生時に父親由来のアレルより発現するインプリンティング遺伝子であるが、成体における機能は不明である。本研究により、個体レベルでMestが脂肪細胞の肥大化を起こすことが示され、Mestが新しい脂肪細胞肥大化促進遺伝子であることが示唆された。Mestはエポキシドヒドラー

ゼと相同性があり、脂肪細胞の肥大化に関連する脂質メデイエーターの代謝調節に関与するかもしれない。また、Mest蛋白質が血中に分泌されれば、脂肪細胞肥大の血中マーカーとして利用することも可能であるかもしれない。今後のさらなる解析が必要である。

謝辞

本研究は、医薬基盤プロジェクト研究費のサポートを受けました。

文献

1) Takahashi M, Kamei Y, Ezaki O :

Mest/Peg1 imprinted gene enlarges adipocytes and is a marker of adipocyte size. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005, **288** : E117-124.

2) Sado T, Nakajima N, Tada T, et al. : A novel mesoderm-specific cDNA isolated from a mouse embryonal carcinoma cell line. *Dev Growth Differ* 1993, **35** : 551-560.

3) Kaneko-Ishino T, Kuroiwa Y, Miyoshi N, et al. : Peg1/Mest imprinted gene on chromosome 6 identified by cDNA subtraction hybridization. *Nat Genet* 1995, **11** : 52-59.