

## トピックス

# 脂肪細胞に発現する遺伝子のDNAマイクロアレイ解析

## 2. 脂肪細胞分化における遺伝子解析

神戸大学大学院医学研究科応用分子医学講座糖尿病代謝・消化器・腎臓内科

朱 健新, 小川 渉, 春日 雅人

### はじめに

脂肪組織は生体内最大のエネルギー貯蔵部位であるとともに、レプチンやアディポネクチン、TNF- $\alpha$ といったさまざまな生理活性物質の分泌を介してもエネルギー代謝や摂食行動の制御に重要な機能を果たしている。肥満ではこれらの生理活性物質をはじめ、多くの遺伝子の発現が変化することが知られており、脂肪組織の遺伝子発現の変動を検討することは、脂肪組織の生理や肥満の病態を理解するうえで重要と考えられる。

### 1. 肥満における遺伝子解析

最近このような脂肪細胞における遺伝子発現を、DNAマイクロアレイ解析を用いて網羅的に解析する試みが行われている。Nadlerらはレプチン遺伝子の*ob/ob*変異をC57BL6マウスに導入することにより、レプチン欠損による肥満が脂肪組織の遺伝子発現に与える影響を解析している<sup>1)</sup>。検討した11000の遺伝子中、肥満の誘導により78の遺伝子発現が減少し、136の遺伝子発現が低下したという。肥満により発現が低下する遺伝子には、ミトコンドリア系の諸酵素とともに、脂肪細胞の分化過程で発現が増強する遺伝子が多く認められたことから、彼らは肥満によって脂肪細胞は「脱分化」の方向を示す可能性があるとしている。また、

*ob/ob*変異をBTBRマウスに導入すると、肥満に加え高血糖を示すが、このようなマウスの脂肪組織では情報伝達分子や細胞骨格関連遺伝子、転写調節因子など90以上の遺伝子の発現が変動しており、これらの遺伝子の発現変化が糖尿病の病態と関連する可能性も指摘している。

Soukasらも同様に*ob/ob*マウスの脂肪組織の遺伝子発現解析を行い、476の遺伝子の発現が対照と比べ有意に変動することを見出し、炎症関連遺伝子の増加や脂肪合成系遺伝子の減少に着目している<sup>2)</sup>。また、レプチンを短期間(12日間)投与した*ob/ob*マウスや野生型マウス、またpair-feedingを行った対照マウスでの遺伝子発現を経時的に解析した結果、摂餌量の制限により変動する遺伝子や摂餌量の制限とは独立して、レプチン作用により変動する遺伝子などを多くのクラスターに分類している。また、*ob/ob*マウスで発現変動を示す遺伝子のなかには短期間のレプチン投与では正常化しないものも多く存在したが、そのような遺伝子のなかには、*ob/ob*マウスにレプチン遺伝子を導入したトランスジェニックマウスでは正常化するものも存在した。このような遺伝子群の発現調節には、生下時からの持続的なレプチンの存在が重要なかもしれない。

一方、ヒト脂肪組織から得られた前駆脂肪細胞や3T3-L1細胞の分化誘導前後の遺伝子発現変化のDNAマイクロアレイ解析も行われており、多くの機能未同定の遺伝子が成熟脂肪細胞への分化過程で誘導されることが報告されている<sup>3,4)</sup>。3T3-L1などの培養前駆脂肪細胞の分化過程では、初期に一過性に誘導されるC/EBP $\alpha$ やC/EBP $\beta$ がPPAR $\gamma$ やC/EBP $\beta$ の発現を促し、次いでPPAR $\gamma$ とC/EBP $\beta$ が協調的に作用することにより、脂肪細胞を特徴づける多くの遺伝子の発現を誘導するという転写因子カスケード仮説が提唱されている<sup>5)</sup>。

Friedmanらのグループはこの過程での遺伝子発現の経時的变化を、DNAマイクロアレイにより詳細に解析している<sup>6)</sup>。彼らの解析では約11000の遺伝子のうち1259が分化過程でなんらかの変動を示した。それらの遺伝子の変動パターンを分析した結果、その発現が分化の進行過程で一様に減少または増加してゆくばかりでなく、一過性の増加や減少、二峰性、三峰性の変動などの多くの特徴的なパターンが存在し、それらは少なくとも27種のクラスターに分類できるという。また、従来、PPAR $\gamma$ やC/EBP $\beta$ により誘導されたと考えられてきた遺伝子の発現が、必ずしもこれらの転写因子と一致した変動を示さないことから、脂肪細胞の分化過程には未同定の転写因子が関与する、より複雑な調節機構が存在する可能性を指摘している。

また、彼らは脂肪組織を成熟脂肪分画と前駆脂肪細胞が豊富に存在するvascular-stromal分画に分離し、各々

の分画の遺伝子発現を3T3-L1細胞と比較している。以前から3T3-L1細胞の分化過程ではレプチンやTNF- $\alpha$ などの生体の脂肪組織には強く発現する遺伝子が必ずしも十分に誘導されないことが知られていたが、これらの遺伝子に加え、脂肪合成系酵素であるATP-citrate lyaseや糖新生系酵素であるPEPCKをはじめ、68種の遺伝子の発現が3T3-L1脂肪細胞では低いレベルにとどまっていた。また、逆にHMG1-CやPREF1といったマウス脂肪組織では発現レベルが低く、3T3-L1前駆脂肪細胞において高発現する遺伝子群も見出されている。

## おわりに

このようなさまざまなクラスターの変動調節機構の解析や、個々の遺伝子の脂肪細胞における生理的機能を検討することにより、肥満の病態や脂肪細胞の生理的意義に関する新たな発見に通じる可能性もあり、今後の研究の進展が期待される。

## 参考文献

- 1) Nadler ST, Stoehr JP, Schueler KL, et al.: The expression of adipogenic genes is decreased in obesity and diabetes mellitus. Proc Natl Acad Sci USA 2000, 97: 11371-11376.
- 2) Soukas A, Cohen P, Socci ND, et al.: Leptin-specific patterns of gene

expression in white adipose tissue. Genes Dev 2000, 14: 963-980.

- 3) Zhou L, Halvorsen Y-D, Cryan EV, et al.: Analysis of the pattern of gene expression during human adipogenesis by DNA microarray. Biotechnology Techniques 1999, 13: 513-517.
- 4) Guo X and Liao K: Analysis of gene expression profile during 3T3-L1 preadipocyte differentiation. Gene 2000, 251: 45-53.
- 5) Rosen ED and Spiegelman BM: Molecular regulation of adipogenesis. Annu Rev Cell Dev Biol 2000, 16: 145-171.
- 6) Soukas A, Socci ND, Saatkamp BD, et al.: Distinct transcriptional profiles of adipogenesis *in vivo* and *in vitro*. J Biol Chem 2001, 276: 34167-34174.