



Title	Small heterodimer partner, an orphan nuclear receptor, augments PPAR $\gamma$ transactivation
Author(s)	西澤, 均
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43687">https://hdl.handle.net/11094/43687</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	にし ぎわ ひとし 西 澤 均
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 8 3 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 14 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学 位 論 文 名	Small heterodimer partner, an orphan nuclear receptor, augments PPAR $\gamma$ transactivation (Orphan nuclear receptor、SHP の PPAR $\gamma$ 活性化作用に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松澤 佑次  (副査) 教 授 谷口 直之 教 授 宮崎 純一

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【背景と目的】

核内受容体 PPAR $\gamma$  は脂肪細胞分化の master regulator で、脂肪細胞特異的な種々の遺伝子の転写活性を調節し、個体のインスリン感受性にも関わっている。その活性はリガンドのみでなく様々な cofactor により調節されている。SHP (small heterodimer partner) は核内受容体ファミリーに属する新規分子で、HNF4 $\alpha$  やエストロゲン受容体 (ER) などの核内受容体に結合し、それらの活性を抑制することが知られている。インスリン抵抗性を有する SHP 遺伝子異常が報告されたが、その機序は未だ不明である。そこで本研究では、SHP の、PPAR $\gamma$  転写活性調節作用と病態における意義について検討した。

### 【方法ならびに成績】

#### 1) マウス脂肪組織における SHP mRNA の発現

ICR マウス (9 週令、オス) の脂肪組織を用い、RT-PCR 法にて解析した。SHP mRNA はマウス各脂肪組織 (腸間膜脂肪組織、皮下脂肪組織、および副睪丸周囲脂肪組織) に発現を認めた。

#### 2) SHP の PPAR $\gamma$ 転写活性への影響

CV-1細胞を用いた luciferase reporter assay にて解析した。SHP は HNF4 $\alpha$ 、ER 活性を抑制したが、PPAR $\gamma$  に対してはリガンドの有無に関わらず転写活性を用量依存性に増強させた。

#### 3) PPAR $\gamma$ の SHP 結合ドメイン

GST pull-down assay および免疫沈降法にて解析した。SHP は PPAR $\gamma$  のリガンドの有無に関わらず PPAR $\gamma$  と直接結合した。GST-PPAR $\gamma$  2 の deletion mutant を用いた検討では、DNA-binding domain と hinge domain の一部分 (アミノ酸183-227) が SHP と PPAR $\gamma$  2 の結合に重要であった。

#### 4) SHP の PPAR $\gamma$ 転写活性化機構

PPAR $\gamma$  の SHP 結合ドメインには PPAR $\gamma$  の corepressor として知られる NCoR (nuclear receptor corepressor) が結合した。そして SHP は NCoR の PPAR $\gamma$  への結合を競合阻害し、NCoR の PPAR $\gamma$  抑制作用を打ち消した。この作用が SHP の PPAR $\gamma$  転写活性化の機序の1つと考えられた。

#### 5) SHP の PPAR $\gamma$ 転写活性化ドメイン

SHP の deletion mutant を用いた検討により、N 端側が PPAR $\gamma$  への結合には充分であるが、PPAR $\gamma$  転写活性化には C 端側（アミノ酸 111～257）が重要であることが明らかになった。ヒトで見い出された SHP 変異である L98fsdel9insAC、H53fsdel10、R34X 及び A195S は正常な C 端側を欠いており、Wild type において観察された PPAR $\gamma$  転写活性化能がそれぞれ 41%、47%、9%、および 57% に減弱していた。

#### 【総括】

これまで核内受容体抑制因子と考えられていた SHP が、PPAR $\gamma$  に対しては endogenous enhancer として機能することを初めて明らかにした。PPAR $\gamma$  活性化因子としての SHP 機能の発見は、核内受容体ネットワークを介した脂肪細胞発現遺伝子の調節機構やインスリン抵抗性を始めとする病態発症機構の解明に重要な手がかりを与えるものと思われる。

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は、これまで核内受容体抑制因子と考えられてきた orphan nuclear receptor, SHP (small heterodimer partner) が、脂肪細胞分化の master regulator である核内受容体 PPAR $\gamma$  に対しては、内因性エンハンサーとして機能することを初めて明らかにしたものである。PPAR $\gamma$  は、脂肪細胞特異的な種々の遺伝子の転写活性を調節し、個体のインスリン感受性に関わっている。その PPAR $\gamma$  自体の活性は heterodimer partner の RXR $\alpha$  や ligand 以外にも最近様々な coactivator, corepressor などの coractor によって調節を受けることが明らかとなって来ている。本研究では、新たにその PPAR $\gamma$  complex に、SHP が関与することを示している。また、SHP 遺伝子異常を有する症例においてインスリン抵抗性が存在する 1 つの機序としてこの SHP-PPAR $\gamma$  pathway が関与していることを示唆している。SHP が PPAR $\gamma$  complex を活性化させるという発見は、核内受容体ネットワークを介した脂肪細胞発現遺伝子の調節機構やインスリン抵抗性を始めとする病態発症機構に新しい洞察を与えるものであり、この研究は極めて意義深く、学位に十分値するものである。