

積の機序として、脂肪組織中のマクロファージと脂肪細胞間で働く GDF3-ALK7 経路が明らかになった。

### 23. Mechanism Underlying Clearance of Circulating FABP4

Suman Shrestha<sup>1</sup>, Tatsuya Iso<sup>2</sup>,  
Hirofumi Hanaoka<sup>1</sup>, Hiroaki Sunaga<sup>2</sup>,  
Aiko Yamaguchi<sup>1</sup>, Yoshito Tsushima<sup>1</sup>  
and Masahiko Kurabayashi<sup>2</sup>

(1 Department of Diagnostic Radiology  
and Nuclear Medicine, Gunma University Graduate School of Medicine)

(2 Department of Cardiovascular Medicine,  
Gunma University Graduate School of  
Medicine)

**【Background & Objective】** Circulating Fatty acid binding protein 4 (FABP4), secreted from adipocytes, is a potential biomarker for metabolic and cardiovascular diseases such as obesity, insulin resistance and acute myocardial infarction. Serum FABP4 levels are positively associated with adiposity and adrenergic stimulation, but negatively with renal function. The purpose of this study is to clarify how kidney is involved in clearance of circulating FABP4 in mice. **【Methods】** 1) Bilateral and unilateral nephrectomy and sham-operated models were made in wild-type mice. Before and 6, 12 and 24 h after operation, blood sampling was done for measurement of serum FABP4 and biochemical parameters. 2) Biodistribution of I125-labeled FABP4 was determined at 10 min, 1, 3 and 6 h after intravenous injection in wild-type mice. 3) Serum and urine levels of FABP4 were measured in wild-type and megalin knockout mice. **【Results】** 1) Serum levels of FABP4 and creatinine were significantly higher in bilateral nephrectomy group than unilateral and sham-operated groups at any time point after operation. 2) Remarkable accumulation of I125-FABP4 was seen in kidney 10 min after injection and declined thereafter. 3) A large amount of FABP4 was detected in urine in megalin knockout mice while little FABP4 was detected in wild-type urine. **【Conclusion】** A significant increase in serum FABP4 in bilateral nephrectomy mice and remarkable and rapid accumulation of I125-FABP4 in kidney suggest an essential role of kidney in clearance of circulating FABP4. Clearance of circulating FABP4 in kidney is likely to be mediated by megalin, a giant membrane glycoprotein involved in reabsorption of many proteins in proximal tubular epithelial cells.

### 24. 卵母細胞のmeiotic silencing of unsynapsed chromatinに必要なマウス HORMAD 2 のリン酸化と減数分裂における対合不全チェックの分子機構

向後 寛, 向後 晶子, 松崎 利行

(群馬大院・医・生体構造学)

**【背景と目的】** 第一減数分裂前期に起こる相同染色体間の組換えや対合は、正確な染色体の分配到に必須であり、その正常な進行を監視・保証するチェックポイント機構が存在すると考えられるが、哺乳類におけるそのメカニズムは不明であった。これまでの Hormad2 遺伝子ノックアウトマウスの解析により、哺乳類の卵母細胞において対合不全チェック機構が存在することや、HORMAD2 に依存する meiotic silencing of unsynapsed chromatin (MSUC) と呼ばれる現象がチェック機構に必要である可能性が示された。SPO11 欠損により対合不全が多数生じた場合、HORMAD2 は非対合部分全体に分布するのに対し、MSUC はその一部にのみ形成される。この理由を解明することが MSUC や対合不全チェックの分子機構を理解する端緒になると考えた。**【材料と方法】** HORMAD2 依存的な MSUC が局所的に起こるメカニズムとして、その部位における HORMAD2 の特異的なリン酸化が重要である可能性を想定し、HORMAD2 の 2ヶ所のセリン (Ser284 および Ser288) のリン酸化特異的抗体を作製し、野性型および SPO11 欠損マウス卵母細胞の染色体標本の免疫染色により解析した。**【結果】** 対合の正常な野性型卵母細胞では Ser284 および Ser288 のどちらのリン酸化も検出されなかった。一方、対合不全を生じた野性型卵母細胞では非対合部分に MSUC が形成され、その染色体軸上に Ser284 のリン酸化が特に顕著に観察された。さらに SPO11 欠損卵母細胞では、非対合染色体軸上全体に HORMAD2 が分布する一方、観察されたほぼ全ての MSUC 形成部位の染色体軸上に Ser284 のリン酸化が観察された。一方 Ser288 のリン酸化は比較的大型の MSUC の一部でのみ観察された。**【考察と結語】** 以上の結果は、HORMAD2 の Ser284 のリン酸化が卵母細胞の MSUC の開始に必要な可能性を示しており、対合不全チェックの分子機構を解明するために重要な知見である。現在ゲノムリソースセンターとの共同研究により、ゲノム編集によって Ser284 をアラニンやアスパラギン酸に置換した変異体マウスを作製しており、これらの変異体マウスの表現型解析を行うことで HORMAD2 のリン酸化の機能的意義を解明したい。