

## 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	喜 田 素 子
主 論 文 題 名				
<p style="text-align: center;">Zfp238 Regulates the Thermogenic Program in Cooperation with Foxo1 (Zfp238はFoxo1を制御し熱産生プログラムを調節する)</p>				
( 内 容 の 要 旨 )				
<p>肥満は、心血管疾患につながるメタボリックシンドローム発症の原因として、その予防・治療は重要である。肥満はエネルギー摂取と消費の正のバランスにより発症するが、近年、エネルギー消費調節において、褐色脂肪細胞および白色脂肪細胞の褐色化 (Beige細胞) が、着目されている。フォークヘッド転写因子Foxo1は、脂肪組織においてエネルギー消費を抑制することが報告されている (Nakae J et al. <i>Diabetes</i>. 2008;57:563-76)。私たちは、脂肪細胞におけるFoxo1の結合蛋白としてZinc-finger型転写因子Zfp238を同定し、Zfp238がFoxo1の転写活性を抑制することを確認した。Zfp238は白色及び褐色脂肪組織に発現を認め、白色脂肪細胞株3T3-L1細胞、褐色脂肪細胞株T37i細胞のいずれにおいても分化につれて発現が増加した。組織特異的Zfp238ノックアウトマウスと脂肪組織特異的Adiponectin Creマウスを用い、脂肪組織特異的Zfp238ノックアウトマウス (<i>Adipo-Zfp238KO</i>) を作製した。<i>Adipo-Zfp238KO</i>は、普通食で20週齢より有意に体重が増加し、耐糖能異常、インスリン抵抗性を認めた。さらに、酸素消費量、および、寒冷刺激による直腸温低下が有意に増強し、エネルギー消費の低下が考えられた。<i>Adipo-Zfp238KO</i>では、寒冷刺激、および、β3受容体刺激薬である、CL316243投与により、皮下脂肪組織において、Ucp1遺伝子およびタンパク発現が有意に低下していた。Zfp238ノックダウン3T3-L1細胞では、31度での低温培養及びForskolin刺激によるUcp1遺伝子発現誘導は有意に抑制された。一方、Zfp238過剰発現3T3-L1細胞では、Forskolin刺激でUcp1遺伝子発現は有意に上昇した。さらに、レトロウィルスベクターを用いて、Foxo1/Zfp238ダブルノックダウン3T3-L1細胞を作製した。31度の低温培養及びForskolin刺激において、Foxo1/Zfp238ダブルノックダウン3T3-L1細胞では、Ucp1発現が正常化していた。ChIPアッセイにより、Zfp238過剰発現3T3-L1細胞において、Zfp238のUcp1遺伝子のenhancer領域への結合を認め、Zfp238がUcp1遺伝子発現に直接関与している可能性が考えられたが、Ucp1遺伝子のpromoter領域にはFoxo1結合配列が、いくつか散見されるが、Zfp238結合配列は認められない。</p> <p>以上のことから、Zfp238は、Foxo1との結合を介し、その活性を何らかのメカニズムで抑制することにより、Ucp1発現調節を行ない、熱産生プログラムを制御すると考えられた。</p>				