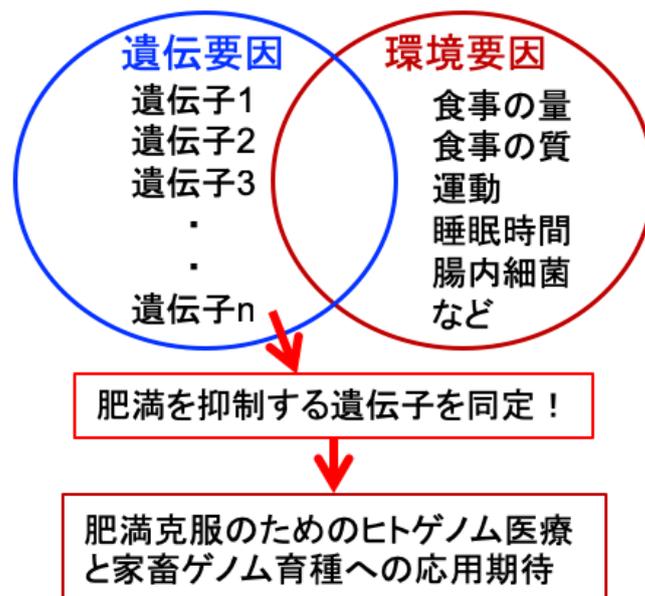


肥満は遺伝要因と環境要因が複雑に絡み合って統御されている



肥満を抑制する遺伝子を同定！ ～肥満を克服するためのゲノム医療への応用に期待～

名古屋大学大学院生命農学研究科の石川 明 准教授らの研究グループは、肥満抵抗性に関わる新しい遺伝子を同定しました。肥満は、複数の遺伝子と環境要因が複雑に関わり合って統御されています。近年、肥満は生活習慣病などの万病の元であることが報告されています。また、家畜では、肥満は畜産物の生産性の低下を引き起こす元凶であることも報告されています。

本研究では、ノックアウトマウスなどを用いた遺伝解析により、白色脂肪組織^{注1)}の重量に関わる新しい遺伝子を同定しました。この遺伝子の遺伝子型と mRNA 発現量^{注2)}ならびに白色脂肪組織の重量との間には因果関係^{注3)}があることを証明し、遺伝子型が変化して mRNA 発現量が高くなると白色脂肪組織重量が減少する（すなわち、肥満を抑制する）ことを明らかにしました。今までに、この遺伝子は免疫応答に関わる機能を担うことが報告されていましたが、肥満に関わることは報告されていませんでした。本研究の成果は、肥満生物学に新しい知見を提供します。また、ヒトでは万病の元である肥満を克服するためのゲノム医療へ、家畜では健康改善と畜産物の生産性の向上のためのゲノム育種への応用が期待されます。

この研究成果は、2018年12月5日付（日本時間19時）英国電子版科学誌「Scientific Reports」に掲載されました。

この研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業基盤研究(B)(課題番号：16H04680)の支援のもとで行われたものです。

【ポイント】

- 肥満に関わる遺伝子として *Ly75* (lymphocyte antigen 75) を世界で初めて同定しました。
- *Ly75* の遺伝子型が変化して *Ly75* の mRNA 発現量が高くなると、白色脂肪組織の重量が減少する（すなわち、肥満を抑制する）ことを明らかにしました。
- 本研究成果は、肥満生物学に新しい知見を提供するとともに、ヒトでは万病の元である肥満を克服するためのゲノム医療への応用へ、家畜では健康改善と畜産物の生産性向上のためのゲノム育種への応用が期待されます。

【研究背景と内容】

世界保健機関(WHO)によると、世界のおよそ3人に1人が過体重(BMI^{注4)}が25-30)または肥満(BMIが30以上)であり、この割合は年々上昇していると報告されています。近年、ヒトでは、肥満は生活習慣病などの万病の元であることが明らかにされており、家畜では健康被害、飼料効率の低下や枝肉歩留率の低下などがみられ、畜産物の生産性の低下を引き起こす元凶であることが報告されています。

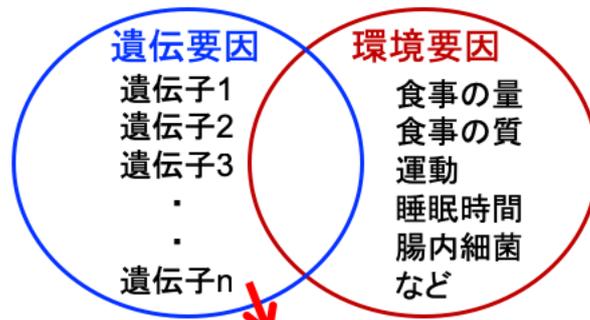
肥満は、複数の QTL^{注5)} と環境要因が複雑に絡み合って統御されています。今までに、ヒトやモデル動物(マウスなど)において、BMI、体重、白色脂肪組織重量や血中脂質濃度などの肥満に関わる形質^{注6)} を制御する多くの QTL が染色体上に位置づけられてきました。しかし、個々の QTL の肥満形質に及ぼす効果は小さいため、QTL の原因遺伝子を同定することは容易なことではありません。我々人類が、ヒトの万病の元および畜産物生産性低下の元凶である肥満を克服するためには、肥満の遺伝的基盤を理解することが重要です。

我々は、今までに、野生マウスの遺伝資源から、白色脂肪組織重量を減少させる、すなわち肥満を抑制する QTL を発見しました。さらに、全ゲノムリシーケンス解析^{注7)} や遺伝子発現解析などにより、免疫系に関わる *Ly75* (lymphocyte antigen 75) 遺伝子が、この肥満抑制 QTL の最有力候補遺伝子であることを明らかにしました。本研究では、*Ly75* のノックアウトマウスなどを用いた遺伝解析や遺伝子発現解析などにより、肥満抑制 QTL の原因遺伝子が *Ly75* であることを世界で初めて明らかにしました。また、因果分析により、*Ly75* の遺伝子型、*Ly75* の mRNA 発現量と白色脂肪組織重量の間には因果関係があることを証明し、遺伝子型の変化により、発現量が高くなると白色脂肪組織重量が減少する（すなわち、肥満を抑制する）ことを明らかにしました。この遺伝子は、今までに免疫応答に関わる機能を担うことが報告されていましたが、肥満に関する報告は全くありませんでした。本研究成果により、*Ly75* が肥満に関わっていることを世界で初めて明らかにしました。

【成果の意義】

本研究は、肥満に関わる QTL の原因遺伝子を同定した数少ない成功例の一つです。本研究の成果は、肥満生物学に新しい知見を提供するものと期待できます。今後、*Ly75* 遺伝子の脂質代謝に関わる分子機能を解明することが必要となりますが、本研究成果は、ヒトでは、万病の元である肥満を克服するためのゲノム医療への応用に繋がり、家畜では、健康改善と畜産物の生産性の向上のためのゲノム育種への応用に繋がります。

肥満は遺伝要因と環境要因が複雑に絡み合って統御されている



肥満を抑制する遺伝子を同定！

肥満克服のためのヒトゲノム医療と家畜ゲノム育種への応用期待

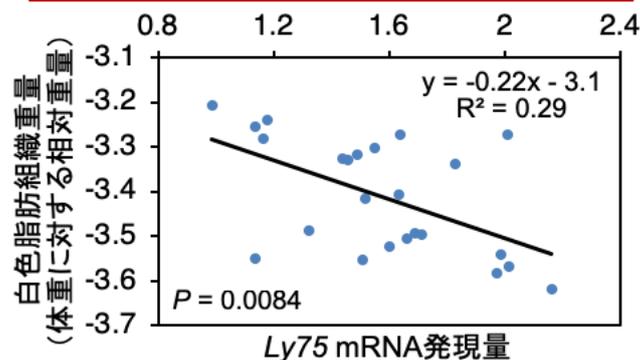
遺伝子型
が変化

mRNA発現量
が増加

白色脂肪組織
重量が減少

因果関係図

発現量が増加すると脂肪重量が減少する



【用語説明】

注1) 白色脂肪組織：哺乳類の体には、大きく分けて2種類の脂肪組織があります。一つは、褐色脂肪組織で、熱産生の働きをもちます。もう一つは、白色脂肪組織で、脂肪細胞内にエネルギーを中性脂肪として貯蔵する働きをもちます。体の脂肪組織の大部分は白色脂肪組織であり、皮下や内臓の周囲に存在します。

注2) mRNA 発現量 : mRNA とは messenger RNA の略称で、日本語ではメッセンジャー (伝令) RNA といいます。DNA に刻まれた遺伝子の遺伝情報は RNA 合成酵素により mRNA に転写されます。この mRNA からタンパク質が翻訳されます。mRNA 発現量とは、転写された mRNA 量をいいます。

注3) 因果関係 : 2 つ以上の事象に、原因と結果の関係があることをいいます。例えば、事象 A が事象 B を引き起こした場合、A を原因、B を結果といい、A と B には因果関係があるといえます。一方、相関関係は必ずしも因果関係を示していません。例えば、A と B に相関関係があるといった場合、A と B のどちらが原因であるかは不明です。

注4) BMI : body mass index の略称で、日本語では体格指数や肥満指数といわれています。BMI は、 $\text{体重(kg)} \div (\text{身長(m)} \times \text{身長(m)})$ の式から計算され、ヒトの肥満度の目安となっています。

注5) QTL : quantitative trait loci の略称で、日本語では量的形質遺伝子座といいます。QTL とは量的形質(quantitative trait)を支配している複数の遺伝子座を指し、個々の QTL の表現型 (遺伝子型が形質^{注6)} として現れたもの) に及ぼす効果は小さいという特徴をもちます。量的形質は複数の QTL と環境要因が複雑に関わり合って統御されているため、その表現型は一般的に正規分布を示します。量的形質には、例えば、ヒトでは体重、身長、生活習慣病などの多因子性疾患があり、家畜では体重、乳量、卵重、肉質などの経済形質があります。

注6) 形質 : 生物のもつ性質や特徴をいいます。これらの性質や特徴は一般的に遺伝によって次世代に伝わることから、遺伝形質ともいいます。遺伝学では、表現型として現れてくる形質 (遺伝形質) をいいます。

注7) 全ゲノムリシーケンス解析 : 塩基配列がすべて分かっている生物種 (本研究の場合ではマウス) の全ゲノムをシーケンス解析し、個体や集団レベルなどで塩基配列の差異を比較解析することをいいます。

【論文情報】

雑誌名 : Scientific Reports

論文タイトル : Genetic identification of *Ly75* as a novel quantitative trait gene for resistance to obesity in mice

著者 : Keita Makino, Akira Ishikawa

DOI: [10.1038/s41598-018-36073-0](https://doi.org/10.1038/s41598-018-36073-0)