

平成 25 年 7 月 19 日

## 新たなマウス肥満抑制遺伝子 MRAP2 の発見

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）腫瘍病理学の浅井真人（あさいまさと）特任講師、米国ハーバード大学 Joseph A. Majzoub 教授、そして英国ケンブリッジ大学 Sadaf I. Farooqi 教授らの共同グループは、ノックアウトマウスを用いた研究から MRAP2 という遺伝子が肥満に深く関わることを発見しました。

この MRAP2 ノックアウトマウスの肥満で特筆すべき点は、野生型と全く同じ量のエサを食べても太るのに、運動不足でも栄養吸収過剰でも無いということです。この研究で得られた結果から、肥満には時として遺伝が大きな影響を与えていることが分かりました。ヒトでも MRAP2 遺伝子変異があれば過食や運動不足でなくても肥満は起こるのかもしれませんが。

本研究結果は、アメリカ科学振興協会 (AAAS) より発行されている科学誌『Science』（7月19日付けの印刷版（米国東部時間））に掲載されました。

## 新たなマウス肥満抑制遺伝子 MRAP2 の発見

### ポイント

- MRAP2 ノックアウトマウスは高度肥満をまねく。視床下部だけのノックアウトでもやはり肥満する。
- MRAP2 ノックアウトマウスは MC2R と MC4R の類似性、そして MRAP と MRAP2 の類似性から当初より肥満を期待して作製された。
- MRAP2 ノックアウトマウスにはわずかな過食しかなく、エサを調節して野生型と全く同じ量のエサを食べさせてもやはり太る。つまり食べ過ぎは肥満に必須な要素ではない。
- ヒト肥満者の中にも MRAP2 遺伝子変異は見つかっており、このうちのいくつかは実際に肥満の原因である可能性も考えられる。

### 要旨

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）腫瘍病理学の浅井真人（あさいまさと）特任講師、米国ハーバード大学 Joseph A. Majzoub 教授、そして英国ケンブリッジ大学 Sadaf I. Farooqi 教授らの共同グループは、ノックアウトマウスを用いた研究から MRAP2 という遺伝子が肥満に深く関わることを発見しました。

MRAP2 ノックアウトマウスのホモ接合体は離乳直後から肥満し、150 日齢オスで野生型の体重(25 グラム前後)の2倍(50 グラム)近くにもなります。MRAP2 ノックアウトマウスが肥満する理由は、脳の視床下部ニューロンにおける既知の食欲抑制システム ( $\alpha$ MSH/MC4R) が十分に働くための因子として MRAP2 が必要だからではないかと思われれます。その主な理由として、1) Sim1-Cre という手法を用いて視床下部だけで MRAP2 をノックアウトしてもやはり肥満をすることと、2) 培養細胞の上で MC4R に  $\alpha$ MSH をかけた反応の大きさを MRAP2 がある場合とない場合で比較すると、MRAP2 がある場合の方が、細胞が  $\alpha$ MSH の濃度差に敏感になることが考えられます。

この研究のきっかけとなったのは、MC4R と極めて似ている遺伝子産物 MC2R が副腎皮質細胞の表面で ACTH というホルモンを受け取って細胞の中に信号を伝えるためには MRAP という補助因子が必要であると発見した 2005 年の Adrian J. Clark 教授グループの研究でした。2005 年当時 MRAP2 は名前も付いていない機能不明の遺伝子でしたが、MRAP とアミノ酸構造が非常に似通っており、視床下部に豊富に存在するため、もし MRAP2 ノックアウトマウスを作ったら視床下部で食欲を抑える MC4R が  $\alpha$ MSH というホルモンを受け取って細胞の中に信号を伝えるシステムが十分働かなくなり太るのではないかと予想したのです。

この MRAP2 ノックアウトマウスの肥満で特筆すべき点は、野生型と全く同じ量のエサを食べても太るのに、運動不足でも栄養吸収過剰でも無いということです。この研究で得られた結果から、肥満には時として遺伝が大きな影響を与えていることが分かりました。ヒトでも MRAP2 遺伝子変異があれば過食や運動不足でなくても肥満はおこるのかもしれませんが。この研究の成果は、アメリカ科学振興協会(AAAS)より発行されている科学誌『Science』（7月19日付けの印刷版（米国東部時間））に掲載されました。

## 1. 背景

発端となる研究はイギリスの Adrian J. Clark による Familial glucocorticoid deficiency type 2 (FGD type2)が MRAP という遺伝子の欠損でおこるという Nature Genetics 2005 の論文[ Mutations in MRAP, encoding a new interacting partner of the ACTH receptor, cause familial glucocorticoid deficiency type 2] です。下垂体から分泌される ACTH から命令を受け取る副腎皮質細胞表面の MC2R が十分に機能するには MRAP という補助因子が必要で、この MRAP に変異があると ACTH に対して反応できないため副腎皮質細胞で糖質コルチコイドが生成されないという内容です。米国ハーバード大学 Joseph A. Majzoub 教授と当時この教室へ留学中であった名古屋大学医学部医学系研究科腫瘍病理学浅井真人（あさいまさと）特任講師はまず、1) 副腎皮質にある MC2R と視床下部にある MC4R は似通った受容体であること、2) MC4R に作用する主なホルモンである  $\alpha$ MSH と MC2R に作用する ACTH は同一の遺伝子(POMC)の産物だということ、3) マウス視床下部には MRAP と構造のよく似た MRAP2 という遺伝子が活発になっていることに着目しました。そして下表のように、MRAP が欠損すると副腎皮質で MC2R が ACTH に応答しなくなるのであれば、視床下部で MRAP2 が欠損すると MC4R が  $\alpha$ MSH に応答しなくなり、その結果  $\alpha$ MSH による体重抑制が出来なくなりマウスは肥満をするのではないかと期待してノックアウトマウス作製を始めたのです。

作用部位	ホルモン	受容体	補助因子
副腎皮質	ACTH	MC2R	MRAP
視床下部	$\alpha$ MSH	MC4R	MRAP2

## 2. 研究成果

実際、期待通りノックアウトマウスは太りました。それも期待を上回る重症の肥満でした。右写真は5ヶ月齢メスで、天秤の左側が普通のエサを自由に食べるケージで飼育されたノックアウトマウスのホモ接合型（つまり2つある遺伝子セットの両方が異常）、右側が野生型（つまり正常マウス）です。ノックアウトマウスの個体によっては野生型2匹分以上の体重があります。ホモ接合型だけでなくヘテロ接合型（2つある遺伝子セットのうち片方だけが異常）でも肥満傾向を示しました。MRAP2 ノックアウトマウスが太ったため、マウスでは MRAP2 が「普通の体重でいる」ためには必要らしい



ということは分かったのですが、どうして MRAP2 がないと肥満をしてしまうのかという疑問は残りました。そこで研究グループは各種最新機器を使って肥満の原因が、1)食べ過ぎ 2)運動不足 3)栄養吸収 4)新陳代謝の低下のどれにあたるのかを詳細に調べました。その結果、このノックアウトマウスは運動不足という訳でなく、栄養吸収が多すぎるという訳でもなく、新陳代謝が減っている訳でもありませんでした。それでは食べ過ぎだったのか？ 特筆すべきは、この MRAP2 ノックアウトマウスは自由に食べたいだけ食べさせると野生型より若干余分に食べるのですが、野生型の兄弟が前日食べた餌の量を毎日量ってきっちりその量だけノックアウトマウスに食べさせると、それでも野生型よりもノックアウトマウスは太るのです。つまり「同じ運動量、同じ栄養吸収、同じ新

陳代謝で、さらに全く同じものを食べていても肥満する遺伝子型がある」ということが分かったのです。

このノックアウトマウスの肥満を確認した後、英国ケンブリッジ大学の Sadaf I. Farooqi 教授が研究グループに参加し、ヒトでも同じような変異があるかを、高度肥満者のゲノム解析で調べました。その結果、高度肥満者の中にヒト MRAP2 遺伝子にヘテロの変異がみつかりました。マウスと違ってヒトには個人間にゲノムの違いが色々あるため、肥満の原因であるかの確定にはまだ時間が必要ですが、変異の一部は実際に肥満の原因ではないかと想像しています。2008年に帰国した浅井真人特任講師は名古屋大学において、MC4R との関係で機能を発揮しているという仮説を検証するために、MRAP2 が細胞のなかでどのように MC4R に干渉するののかの実験を培養細胞で行いました。遺伝子組換えで作った部品(MRAP2、MC4R)を細胞に導入して、あたかも視床下部の一部を培養皿に再現するような実験をして調べました。その結果、MRAP2 は MC4R が  $\alpha$  MSH を受け取って細胞内に伝えるときに必要な因子であることが分かりました。

### 3. 今後の展開

MRAP2 がマウスで肥満を防いでいることは分かりましたが、ヒトにとってこの遺伝子がいかに重要なかを決定することも重要です。ヒトで見つかったいくつかの変異のうち、本当に肥満の原因になりうる変異はどれであるかを培養細胞の実験で判定できるようになると、遺伝子型による将来の肥満予測が可能になるかもしれません。昔から多くの人に信じられている「摂取カロリーが消費カロリーを上回ることで肥満はおこる」という古典的な考えが厳密に正しいことなのかどうか、このように全く同じ量のエサを食べても野生型よりも太るノックアウトマウスを見るとそれほど自信をもって言えなくなってきました。体重を規定するもっと新しい考え方が現れる可能性があります。お腹が減ったら、食べ物のところに行き、満足するまで食べる。この一見単純に見える生物の行動には、まだまだ解明されなくてはならない複雑なプロセスがあるようです。MRAP2 の今回の研究成果には、肥満研究に関する科学的真理の追究という意味以外にも、MRAP2 が視床下部であまり働いていない食肉用家畜を交配で作るとエサをあまり与えなくてもすぐ大きく育つというような産業利用法ももしかしたらあるのかもしれません。

#### 【論文名】

Title: Loss of Function of the Melanocortin 2 Receptor Accessory Protein 2 Is Associated with Mammalian Obesity

アメリカ科学振興協会(AAAS)より発行されている科学誌『Science』（7月19日付けの印刷版（米国東部時間））に掲載。