

肥満関連遺伝子研究チーム

Laboratory for Obesity

チームリーダー 堀田 紀久子
HOTTA, Kikuko

当研究チームは SNP (single nucleotide polymorphism; 一塩基多型) を中心とした DNA 多型を用いて肥満の原因遺伝子の検索を行っている。肥満, 特に内臓脂肪の蓄積は糖尿病, 高脂血症, 高血圧, 動脈硬化などいわゆるメタボリック・シンドロームの原因となる。近年の日本において生活習慣の欧米化により, 肥満人口は増加傾向にある。肥満は栄養摂取過剰や運動不足などの生活習慣と, 遺伝素因の両者が原因で発症すると考えられている。現在までにいくつかの遺伝子異常が報告されているが, その頻度は極めて稀であり, 肥満をおこす遺伝子的素因については未だ明らかではない。本研究チームでは SNP を用いて現時点では明らかになっていない肥満およびメタボリック・シンドロームの遺伝的背景を同定し, 肥満およびメタボリック・シンドローム発症の病態解明することを目指している。

1. 肥満関連遺伝子の同定 (堀田)

これまでに肥満患者 (BMI > 30, BMI = 体重 (kg)/身長 (m)²) の DNA を約 900 人, コントロール約 700 人収集した。肥満患者 94 例と一般集団 658 例を対象に, 約 100,000ヶ所の SNP についてケース・コントロール相関解析を行い, 約 80,000ヶ所の SNP のタイピングに成功した。そのうち $p < 0.01$ となった SNP は約 2,500ヶ所であった。 $p < 0.01$ となった SNP について一次スクリーニングとは別の肥満症例を約 800 人, コントロール約 700 人でケース・コントロール相関解析を行い, $p < 10^{-5}$ となった SNP を一個同定した。この SNP に関して周辺 SNP を検索し LD ブロックを作成し, 肥満に関係する遺伝子を同定した。

2. 肥満関連遺伝子の機能解析 (堀田, 田辺, 柳谷)

$p < 10^{-5}$ となった SNP がある遺伝子に関して組織分布を検討した。In situ hybridization, 免疫組織染色にて摂食中枢あるいは満腹中枢とされている腹内側核, 室傍核, 外側核, 弓状核に発現していることを確認した。またこの遺伝子産物が, 食欲調整ペプチドと共発現していることを明らかにした。この遺伝子は食欲調整と関連していることが示唆された。また, この遺伝子に関して, 遺伝子発現調整部位に有意な SNP が存在し, これらの SNP が転写活性に影響することを明らかにした。この遺伝子と肥満発症機序についてさらに検討中である。

Obesity, especially visceral fat obesity, associates with various complications such as diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension and atherosclerosis. A cluster of these complications is now called as a metabolic syndrome. The number of obese patients is increasing due to the westernization of lifestyle in Japan. Both of the genetic and environmental factors contribute to the development of obesity. Obesity-related genes are not fully understood. We have searched the obesity-related genes using SNPs. We analyzed 100,000 SNPs covering the whole genome using 94 obese patients and 658 control subjects. Approximately, 80,000 SNPs were successfully genotyped. P-values

of about 2,500 SNPs were less than 0.01. We further analyzed case-control association study using another group of 800 obese patients and 700 control subjects. We found one SNP which p-values less than 10^{-5} . We have searched the polymorphisms tentatively around this SNP and made LD-map determining the obesity-related gene. We performed in situ hybridization and found that the gene was expressed in hypothalamus that is a center of appetite regulation. We made antibody against the protein and observed that the protein was co-expressed with appetite regulating neuropeptides. The SNPs existed in regulatory region of this gene affected the transcriptional activity, suggesting that this gene would be related to the development of obesity.

Research Subjects

1. Identification of obesity-related gene
2. Functional analysis of obesity-related gene

Staff

Laboratory Head

Dr. Kikuko HOTTA

Research Scientists

Dr. Atsushi TANABE

Dr. Takahiro YANAGIYA

Technical Staff

Ms. Kaoru NAKANE

Ms. Yuko OHTA

Ms. Taeko OKUBAYASHI

Ms. Emiko TAKADA

Mr. Masahiro UCHIBATAKE

Mr. Fumitaka SAKURAI

誌 上 発 表 Publications

[雑誌]

(総 説)

堀田紀久子: “肥満の遺伝的素因”, *The Lipid* **15**, 201–206 (2004).

堀田紀久子: “肥満の原因遺伝子”, *内分泌・糖尿病科* **18**, 258–263 (2004).

堀田紀久子: “肥満関連遺伝子と一塩基多型”, 別冊・医学のあゆみ「糖尿病・代謝症候群」, pp. 400–402 (2004).

口 頭 発 表 Oral Presentations

(国際会議等)

Hotta K., Tanabe A., Yanagiya T., Iida A., Tsunoda T., Saito S., Sekine A., and Nakamura Y.: “Systematic search of obesity related gene using SNPs”, 13th Takeda Science Foundation Symp. on Bioscience on Genome Analysis and Medicine, Tokyo, Dec. (2004).

(国内会議)

堀田紀久子, 柳谷隆宏, 田辺篤, 蒲原聖可, 小谷一晃, 小松良哉, 伊藤直人, 中川智左, 嶺尾郁夫, 和田淳, 宮崎滋, 山田研太郎, 徳永勝人, 浜口和之, 船橋徹, 花房俊昭, 及川眞一, 吉松博信, 坂田利家, 松澤佑次, 中村祐輔: “SNP を用いた肥満関連遺伝子のゲノムワイド検索”, 第 47 回日本糖尿病学会年次学術集会, 東京, 5 月 (2004).

堀田紀久子, 柳谷隆宏, 田辺篤, 蒲原聖可, 和田淳, 小谷一晃, 小松良哉, 伊藤直人, 嶺尾郁夫, 浜口和之, 船橋徹, 宮崎滋, 徳永勝人, 山田研太郎, 花房俊昭, 及川眞一, 吉松博信, 坂田利家, 松澤佑次, 中村祐輔: “SNP 解析による肥満関連遺伝子領域の同定”, 第 25 回日本肥満学会, 大阪, 9 月 (2004).

岡澤佳世子, 益崎裕章, 堀田紀久子, 趙蘭英, 荒井直樹, 泰江慎太郎, 小林望美, 田中智洋, 富田努, 藤本宗也, 林達也, 細田公則, 中尾一和: “きわめて晩発性に発症した重度肥満を伴うメタボリックシンドロームの 1 家系”, 第 25 回日本肥満学会, 大阪, 9 月 (2004).