

トピックス

小太り遺伝子と生活習慣病

群馬大学生体調節研究所調節機構部門遺伝情報分野

武田 純

はじめに

肥満と糖尿病は相互に関連した多因子疾患である。日本人の2型糖尿病はやせ型でインスリン分泌不全を特徴とするが、欧米人では肥満が多くインスリン過分泌をともなった抵抗性が先行する。このように病態に民族差が存在することから、肥満と糖尿病に遺伝素因が関与することは明らかである。一方、糖尿病妊婦からしばしば巨大児が生まれることはよく知られる。子宮内での過生育の背景として、母体の高グルコースが胎児のインスリン分泌を亢進し、成長を過剰に促進するという図式が考えられている。しかし、巨大児の出現頻度は~20%程度であるので、子宮内環境に対する胎児の感受性も重要である。最近筆者らは、糖尿病遺伝子を探索する過程で小太り遺伝子を発見した。本稿では、この遺伝子異常が胎児のインスリン過分泌と関連し、出生時過体重と学童期の軽度肥満の成因となる可能性を紹介する。

1. SHP異常による「小太り」

日本人の糖尿病のモデルとして、MODY (maturity-onset diabetes of the young) という疾患が解析されている¹⁾。MODYは常染色体優性遺伝、インスリン分泌不全、若年発症、非肥満を特徴とする。現在までに6種類の原因遺伝子(MODY1-6)が同定されて

いるが、本邦ではこれらの異常はMODY全体の20%を説明するに過ぎず、80%は未知である。筆者らは、新しい候補遺伝子を解析する過程で、HNF-4 (MODY1蛋白)と結合してその機能を抑制するオーファン受容体SHP (small heterodimer partner) が、MODYではなく小太りの原因遺伝子であることを見出した²⁾。

肥満と非肥満を約半数ずつ含む若年2型糖尿病群(MODY症例を含む)についてSHP遺伝子をスクリーニングした結果、肥満群(BMI > 25kg/m²)で多数の変異が見出された。MODYは通常やせ型インスリン分泌不全を呈することは上述した。一方、SHP変異を有する症例はすべて糖尿病の診断時に肥満と空腹時高インスリン(インスリン抵抗性)が認められた。驚くことに、症例の家系について連鎖の検定を行ったところ、SHP変異は糖尿病の表現型とは全く連鎖を認めず、むしろ肥満と連鎖した(常染色体優性遺伝)。しかも、変異は肥満のみならず出生時過体重とも有意に関連した。すなわち、同家系におけるMODYとSHP変異による過体重は互いに独立した遺伝素因ということになり、二種類の遺伝子異常が偶然に発端者に存在するという事実が判明した。罹患者の肥満はBMI25~30kg/m²程度であり、日本人で通常みられる軽度なものである。

現在までに5種類の単一遺伝子異常

による肥満が報告されている³⁾。レプチン、レプチン受容体、POMC、PC1の遺伝子異常による肥満は常染色体劣性遺伝であり、MC4-R異常の肥満は優性遺伝を示す。これらの臨床像はSHP肥満といくつかの点が大きく異なる。まず第一に、これらの異常は著明な肥満を呈し、視床下部、下垂体、甲状腺、副腎、性腺などに関連した内分泌異常がみられる。第二に、中枢性の食欲障害が関与すると考えられる過食がみられる。第三に、出生時の過体重がみられない。

2. 出生時体重とインスリン分泌

SHP肥満が生じる機序を理解するためにまず変異蛋白の機能解析を行った。HNF-4の抑制能をレポーターアッセイを用いて解析した結果、いずれのSHP変異も有意に減弱していた。すなわち、抑制障害により逆にHNF-4機能が亢進することになり、下流のインスリン分泌関連遺伝子の発現は増強すると推定される。インスリンは胎児において成長促進作用を有する。胎生期にインスリン過分泌が生じると過体重が惹起され、生後の肥満の背景が形成される。インスリン分泌が顕著に亢進する病態では、より明白に過体重との関連が理解できよう。K_{ATP}チャネルは、K⁺イオンチャネルとスルフォニル尿素剤の受容体からなる高次の複合体であり、インスリン分泌において重要な働きを担う。同チャネルに異常が存在すると、出生時から著明な高インスリン血症が生じるが、これらの症例はすべて過体重児で生まれる⁴⁾。チャネル異常により持続的な高インスリン血症が生じ、胎生期においてその成長促進効果が過度に現れた結果と考えられる。一方、逆にインスリン分泌を低

下させる因子が胎児側に存在すると胎児の子宮内発育は阻害されると推定される。実際、膵細胞のグルコース認識障害に基づいた耐糖能障害であるグルコキナーゼ異常症(MODY2)は出生時低体重と有意に関連する⁵⁾。このことは、マウスにおいてインスリン遺伝子を直接欠失させると児が低体重で生まれることから支持される⁶⁾。非糖尿病母体からもしばしば巨大児が生まれ、臍帯血でのCペプチド値が高いことが報告されている。したがって、このような場合にはSHP異常を考慮することが必要であろう。

3. SHPと他の代謝疾患

肥満は糖尿病のみならず、高脂血症や動脈硬化とも関連する。SHPがコレステロール代謝に重要であることが最近話題になっている。CYP 7A1は胆汁酸合成の主要な律速酵素である。肝の胆汁酸生成が上昇すると、胆汁酸をリガンドとするFXRの発現が促進される。次いでSHP遺伝子の発現が誘導され、LRH-1と複合体を形成してCYP 7A1遺伝子を負に制御する^{7,8)}。したがってSHPに何らかの異常が存在すると、コレステロール代謝は障害される可能性がある。一方、SHPは動脈硬化の病態にも関与する可能性が指摘されている。動脈硬化にはマクロファージ

が関与することはよく知られる。PPARは酸化LDLの細胞内への取込みやコレステロールの細胞外排出において重要な働きをする。最近、SHPがマクロファージで高発現し、酸化LDLやPPARを認識する13-HODEなどの調節を受けていることが報告された⁹⁾。

このように、SHPは糖質・脂質代謝をリンクする新しい分子として登場した。現在これらの病態について詳細な症例検討がなされている。さらに、SHP欠失マウスと過剰発現マウスも作成されたので、個体レベルでの解析は、肥満のみならず他の生活習慣病の研究にも大きなインパクトを与えるものと期待される。

文 献

- 1) Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS : Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001, 345 : 971 980.
- 2) Nishigori H, Tomura H, Tonooka N, et al. : Mutations in the small heterodimer partner gene are associated with mild obesity in Japanese subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98 : 575 580.
- 3) Chen D, Garg A : Monogenic disorders of obesity and body fat distribution. *J Lipid Res* 1999, 40 : 1735 1746.
- 4) Otonkoski T, Ammala C, Huopio H,

- et al. : A point mutation inactivating the sulfonylurea receptor causes the severe form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy in Finland. *Diabetes* 1999, 48 : 408 415.
- 5) Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, et al. : Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet* 1998, 19 : 268 270.
- 6) Duvillie B, Cordonnier N, Deltour L, et al. : Phenotypic alterations in insulin-deficient mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94 : 5137 5140.
- 7) Lu TT, Makishima M, Repa JJ, et al. : Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors. *Mol Cell* 2000, 6 : 507 515.
- 8) Goodwin B, Jones SA, Price RR, et al. : A regulatory cascade of the nuclear receptors FXR, SHP 1, and LRH-1 represses bile acid biosynthesis. *Mol Cell* 2000, 6 : 517 526.
- 9) Kim YS, Han CY, Kim SW, et al. : The orphan nuclear receptor small heterodimer partner as a novel coregulator of nuclear factor kappa in oxidized low density lipoprotein treated macrophage cell line RAW 264.7. *J Biol Chem* 2001, 276 : 33736 33740.