

肥満に関連するミトコンドリアゲノム多型

岐阜県国際バイオ研究所遺伝子治療研究部

福 典之, 田中 雅嗣

はじめに

ヒトゲノム計画を基盤として、肥満や糖尿病といった、いわゆる生活習慣病と遺伝子多型の解明が急速に進んでいる。遺伝子多型を調べることで、その個人情報に外に漏れた際の倫理的問題を危惧する人も多いが、医療現場においては一部の疾病に関して遺伝子多型を考慮したオーダーメイド医療が成果を上げようとしている。また、特定の抗生物質に対する感受性が高いあるミトコンドリア遺伝子多型を有する人はその薬剤の少量投与でも感音性難聴になることが知られている。これに対する対策として、遺伝子診断を受け、特殊な薬剤感受性を明示するカードを所持していれば、医師に注意を喚起することができ、難聴を予防することが可能である。高齢社会の到来による医療費の高騰も相まって、自分の遺伝子多型を知り、それをもとにして生活習慣の改善を図り疾病を予防することはもはや国民的課題ではないだろうか。

われわれは、ミトコンドリアDNA (mtDNA)多型が肥満、糖尿病といった生活習慣病に対する感受性に影響を与えているとの仮説に基づき、長寿者群や疾患群のmtDNA多型を比較している¹⁻⁵⁾。本稿では肥満に関連するミトコンドリアゲノム一塩基多型(mtSNP)について概説する。

1. ミトコンドリアゲノムとは

ミトコンドリアは核とは別に独自の遺伝情報を持っている。このmtDNAは、16569塩基対からなる環状二重鎖DNAである。mtDNAには、蛋白質を規定する13種の遺伝子と、ミトコンドリア内での蛋白質の合成に必要な2種のrRNA遺伝子および22種のtRNA遺伝子がある。mtDNAの進化速度は核DNAの進化速度の5~10倍高い。また、mtDNAは二本鎖間の非対称性が高いために個体間での塩基配列の多様性は顕著である^{6,7)}。さらに、mtDNAは母性遺伝するため、母親の遺伝子のみが子に伝わる。

遺伝子に塩基置換が生じることを遺伝子型が変化するという。塩基置換のうち、遺伝子産物の機能を損なうものは有害変異であり、自然選択によって淘汰される。分子進化中立説の単純な定義によれば、集団の中に蓄積する塩基置換の多くは遺伝子産物の機能に影響を及ぼさない中立変異である。アミノ酸置換をもたらない同義置換は中立変異と見なすことができるが、アミノ酸置換を伴う非同義置換は遺伝子産物の機能に何らかの影響を与える可能性を否定できない。最近の分子進化学説では、実際に集団の中に蓄積する塩基置換には弱有害変異も含まれているとされている⁸⁾。塩基置換が自然淘汰

を受けずに、その塩基置換が定着すれば、新しい遺伝子型が生まれる。この異なる塩基配列を一塩基多型(single nucleotide polymorphism, SNP)という。一般的にこの違いを多型と呼んでいるが、これは母集団において1%以上の頻度で生じた場合を指し、1%未満のまれなものは変異と定義されている。

2. 肥満者および非肥満者のmtDNA全塩基配列の決定

わが国では標準SNPデータベースの整備が進められている。著者らは、ミレニアムプロジェクトの一環として、各96例からなる7群(百寿者・パーキンソン病患者・アルツハイマー病患者・一般糖尿病患者・血管病変を伴う糖尿病患者・若年肥満者・若年非肥満者)、合計672例のミトコンドリアゲノムの全塩基配列(1113万塩基対)を決定し、長寿あるいは疾患に関連する新規の遺伝子多型を探索する計画を進めている。これは科学技術振興事業団のデータベース構築支援事業に基づくものであり、平成15年春に公開される予定である。これによって日本人のミトコンドリアゲノムにおける一塩基多型(mtSNP)の全貌が提示される。

1) 肥満と母性遺伝

われわれは、肥満学生を対象とした調査において、個体の肥満度(BMI)は父親のBMIより母親のBMIの影響を受

けることを明らかにしている。また，Stunkard ら⁹⁾は，個体のBMIは生物学的父親のBMIより生物学的母親のBMIの影響を受け，養子のBMIにおいては養親のBMIの影響を受けないことを報告している。以上の成績は，母性遺伝によって伝えられたmtDNAの遺伝子型が肥満度に關与している可能性を示唆しているものである。

2) 肥満に関連するミトコンドリア遺伝子型

各々96例の若年肥満者および非肥満者のmtDNA全塩基配列(16569塩基×192例=318万塩基)を決定した結果，759個のmtSNPが検出され，22塩基に1個の割合でmtSNPが見つかった。mtDNAの翻訳領域において肥満および非肥満に関連するmtSNPIは，それぞれ15および4個認められた。また，これらのmtSNPIは互いに連鎖しているものが多く，肥満に関連する2つのハプログループと非肥満に関連する1つのハプログループの計3つの群に分類された。ハプログループM7b2を代表とする5個の同義置換と5個のアミノ酸置換(ND1 Asp Asn, ND2 Ala Thr, CO2 Val Ile, ND3 Ile Thr, ND5 Tyr His),ならびにハプログループA1aを代表とする4個の同義置換と1個の挿入(16S rRNA)は，非肥満群に比較し肥満群で有意に高頻度であった($p=0.03$)。一方，ハプログループFに代表される2個の同義置換と2個のアミノ酸置換(ND5 Ser Thr Val Ile)は，非肥満群に比較し肥満群において有意に低頻度であった($p=0.02$)。また，非

翻訳領域(D-ループ)においては肥満および非肥満に関連するmtSNPIは，それぞれ4および3個認められた。D-ループにおいて，肥満と非肥満の多型頻度に差が生じていたとしてもその解釈は難しい。なぜなら，D-ループの多型の多くは集団のなかでランダムに生じているからである。Riveraら¹⁰⁾はBMIに及ぼすD-ループの*KpnI*制限酵素サイト(G16129A)の影響を検討し，G16129A多型は肥満に関連しないと報告した。肥満に関連したハプログループM7b2は，完全にG16129A多型と連鎖していた。しかし，このG16129A多型はハプログループM7b2だけでなく，他のハプログループにおいても多数生じており，その多型頻度は両群とも同一であった(96例中19例)。今回，われわれは，D-ループだけでなく13種のmRNA，2種のrRNA，および22種のtRNAを含むmtDNAの全塩基配列を解析したことによって，肥満に関連するmtSNPの全貌を把握することができた。今後，本研究で認められた肥満または非肥満に関連したmtSNPが真の肥満関連遺伝子多型であるかどうかを検討するために，大規模症例対照比較研究ならびに長期縦断疫学研究を行っていく予定である。

文 献

- 1) Tanaka M, Gong JS, Zhang J, et al.: Mitochondrial genotype associated with longevity. *Lancet* 1998, 351: 185-186.
- 2) Tanaka M, Gong JS, Zhang J, et al.: Mitochondrial genotype associated

with longevity and its inhibitory effect on mutagenesis. *Mech Ageing Dev* 2000, 116: 65-76.

- 3) Matsunaga H, Tanaka Y, Tanaka M, et al.: Antiatherogenic mitochondrial genotype in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001, 24: 500-503.
- 4) Uchigata Y, Okada T, Gong JS, et al.: A mitochondrial genotype associated with the development of autoimmune-related type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002, 25: 2106.
- 5) Tanaka M, Fuku N, Takeyasu T, et al.: Golden mean to longevity: Rareness of mitochondrial cytochrome b variants in centenarians but not in patients with Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 2002, 70: 347-355.
- 6) Tanaka M, Ozawa T: Strand asymmetry in human mitochondrial DNA mutations. *Genomics* 1994, 22: 327-335.
- 7) Fuku N, Oshida Y, Takeyasu T, et al.: Mitochondrial ATPase subunit 6 and cytochrome B gene polymorphisms in young obese adults. *Biochem Biophys Res Commun* 2002, 290: 1199-1205.
- 8) Weinreich DM, Rand DM: Contrasting patterns of nonneutral evolution in proteins encoded in nuclear and mitochondrial genomes. *Genetics* 2000, 156: 385-399.
- 9) Stunkard AJ, Sorensen TI, Hais C, et al.: An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986, 314: 193-198.
- 10) Rivera MA, Perusse L, Gagnon J, et al.: A mitochondrial DNA D-loop polymorphism and obesity in three cohorts of women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999, 23: 666-668.