

肥満を引き起こす遺伝子のメカニズムを解明

ゲノムワイド関連解析により、疾患関連の遺伝子座の特定が可能となっている。FTO 遺伝子は肥満との遺伝的関連が最も強いことがわかっているが、そのメカニズムは不明である。本研究では、FTO 遺伝子と肥満の関係の制御回路や基本メカニズムを明らかにするため、エピゲノムデータ、アレル活性、レギュレーター発現、遺伝子共発現パターンを調べた。

患者およびマウスのサンプルでみられた所見からの予測や患者サンプルの CRISPR-Cas9 ゲノム編集を用いた予測について検証した。その結果、肥満と関連する FTO アレル遺伝子により、脂肪前駆細胞での自律的なミトコンドリア熱産生が抑制され、肥満を引き起こすことが示された。すなわち、rs1421085T-toC 一塩基多型が、転写制御タンパク質 ARID5B のモチーフを乱し、それにより前脂肪細胞の発現が促進され IRX3 と IRX5 発現が増加する。これによりミトコンドリアの熱産生は 5 分の 1 となり、脂肪細胞はエネルギー消費型のベージュ脂肪細胞からエネルギー貯蔵型の白色脂肪細胞に変化し、脂質の蓄積が増大していくというメカニズムが解明した。また、リスクとなるアレル遺伝子を持つ患者において、脂肪細胞の IRX3 または IRX5 のノックダウンで熱産生能が 7 倍まで回復した。さらに、リスクとなるアレル遺伝子を有する被験者の脂肪細胞の rs1421085 において、CRISPR-Cas9 ゲノム編集により ARID5B モチーフを修復すると IRX3 または IRX5 の発現は抑制され、褐色脂肪細胞発現が活性化し、熱産生が 7 倍に上昇した。

今回の研究により、肥満に関連する FTO アレル遺伝子が存在し、脂肪細胞の熱産生を抑制することで肥満を引き起こすことが明らかとなった。

出典：New England Journal of Medicine. 2015; 373: 895-907