

# 論文内容要旨

Model mice for 15q11-13 duplication syndrome exhibit late-onset obesity and altered lipid metabolism

(15q11-q13 領域重複マウスは遅発性肥満を呈し脂質代謝を変える)

主指導教員：河野 修興教授  
(分子内科学)

副指導教員：服部 登准教授  
(分子内科学)

副指導教員：内匠 透教授  
(統合バイオ学)

岸本 瑠衣

(医歯薬学総合研究科 分子内科学専攻)

肥満は増加傾向にあり、多くの健康問題を引き起こすことが問題となっている。肥満はエネルギー摂取の過多と運動不足が原因と考えられているが、これらに加え、遺伝要因も関与している。肥満への遺伝子関与を理解することは肥満の予防と医学的介入において重要である。プラダーウィリー症候群（PWS）は遺伝が原因で引き起こされる肥満の一つである。PWS の患者は低身長、発達遅延、過食に寄与する顕著な肥満を呈す。PWS の原因は15q11-q13 領域の欠損あるいは活性低下である。PWS の原因は 6.8Mb の父性由来の遺伝子の欠損、母性由来の disomy、イプリンティングセンターでの変異に起因している。PWS 領域の中で肥満の原因遺伝子を同定するために現在も研究が行われているが、現段階では SNORD116/Snord116 が最も可能性の高い遺伝子である。なぜなら、PWS 患者でこの遺伝子の欠損を認めるからである。また、Snord116 を欠損させたモデルマウスは成長の欠落、遅発性の肥満、高グレリン血症などの PWS と同様の徴候を示すが、過食は示さない。一方、15q11-q13 領域の重複は自閉症患者で最もよく見られる異常である。15q11-q13 領域重複は母性遺伝子に由来するが、最近の研究では父性由来の重複も言葉の遅れや精神遅滞といった自閉症に特徴的な症状を示し、PWS 領域の父性由来の重複や三重重複は PWS で見られる過食と肥満を呈する。我々は以前ヒトの染色体 15q11-q13 領域の重複マウスを作製した。そして、この領域の父性由来の重複マウス（pat Dp/+）が自閉症と似た異常を呈すること報告した。この論文では同マウスが食事量に関係なく、遅発性の肥満を呈することとそのメカニズムについて検討した。

前回の報告で pat Dp/+ が若年期には正常な成長を示すことは報告した。しかし、このマウスは 20 週を過ぎると通常食であっても肥満を呈する。このマウスでは腹部内臓脂肪が増加していた。NMR での体組成の検討では両群の筋肉量に差はなかったが、通常食、高脂肪食ともに、pat Dp/+ で脂肪の増加を認めた。同部位の mat Dp/+ では遅発性の肥満は認めなかった。次に肥満と関連のある血中のインスリンとレプチンを測定したが、これらは脂肪の増加と一致して pat Dp/+ で増加していた。

肥満の原因検索のため活動量と呼吸商を測定した。pat Dp/+ は明期にわずかに活動量の低下を認めたが、有意ではなく、酸素消費量、二酸化炭素生産量、呼吸商いずれも差を認めず、エネルギー代謝が肥満に関与しているとは考え難い。

次に週齢、性別、遺伝的背景をそろえた WT と pat Dp/+ の食事量と体重を測定した。研究を通して食事量に差は認めなかった。開始時の体重には差は認めなかったが、6 週以降 pat Dp/+ で体重増加を認め、16 週には有意に体重増加を認めた。

pat Dp/+ で腹部内臓脂肪が増加していたため白色脂肪の組織学的検討を行った。体重に差を認める週齢の大きいマウスでは WT と比べて、脂肪細胞が増大していたが、体重に差を認めない若年のマウスでも脂肪細胞は増大しており、pat Dp/+ での白色細胞の肥大が体重増加に先行していることが示された。

pat Dp/+ の白色脂肪細胞の異常な分子シグナルを明らかにするため、肥満を認める前のマウスの脂肪を用いてマイクロアレイによる解析を行った。そこで抽出された遺伝子を基準

を用いて絞り込みパスウェイ解析を行った。もっとも上位のネットワークはエネルギー産生と脂質代謝であった。この結果から **pat Dp/+**では **WT** と白色脂肪細胞の代謝パスウェイが異なり、この異常なシグナルが肥満を引き起こしている可能性が考えられた。この仮説を検定するため遺伝子をより絞り込んだ。抽出された遺伝子のなかで **Sfrp5** の関与が示唆された。その理由として、**Sfrp5** は脂肪細胞に発現しており、脂肪細胞の分化を引き起こすこと、二つ目として、**Sfrp5** の発現上昇は体重増加と関連があると報告されていること、最後として、**Sfrp5** 欠損マウスでは高脂肪食、肥満に抵抗性を示し、脂肪が少なく、食事摂取量、活動量、呼吸商に関係なく脂肪が小さいという **pat Dp/+**とは反対の性質を示すからである。**Sfrp5** は実際に増加しており、**pat Dp/+**の肥満に関与しているかもしれないと考えられた。

**pat Dp/+**で認める遅発性の肥満は **mat Dp/+**では認めない。これは重複領域の父性由来の遺伝子がこの肥満に影響している可能性を示している。これを検証するため、**PWS** 領域のより区間を限局した重複マウスを作製した。作製したマウスの遺伝子のコピー数を **qPCR** で確認したが、重複領域の遺伝子は 1.5 倍に増幅しており、欠損した部位は半分に減少していた。重複した **3MB** の外に位置する遺伝子は 3 群間で同程度であった。もともとの重複マウスは **6Mb** であり、新しい重複マウスは **3Mb** である。**3Mb** 重複マウスは **6Mb** の重複マウスと同様繁殖能力があり、胎生致死を認めなかった。

我々は **3Mb pat Dp/+**の体重を毎週測定した。**3Mb** マウスでは腹部内臓脂肪が明らかに増加していた。**6Mb pat Dp/+**と同様に **3Mb pat Dp/+**は遅発性の肥満を呈した。しかし、**3Mb mat Dp/+**では肥満を認めなかった。これより **3Mb** 領域の父性由来の遺伝子が増幅することが肥満を引き起こすと考えられる。