

糖・脂質代謝異常症の遺伝因子と食事因子に関する研究

名古屋大学大学院生命農学研究科 堀尾 文彦

2 型糖尿病や脂質代謝異常症は、遺伝因子と食事因子との組み合わせによって発症する多因子疾患である。これらの疾患の予防と改善を目指して、疾患を発症させる遺伝子の同定と、発症を抑制する食事因子の探求とを目的として研究を進めてきた。

遺伝因子に関しては、糖尿病を発症しない SM/J マウスと A/J マウスから作出された 19 系統の SMXA 組換え近交系統の中に 2 型糖尿病と脂肪肝を発症する系統 (SMXA5 マウス) を見出した¹⁾。この現象は、正常な SM/J および A/J マウスそれぞれが有している潜在的な糖尿病遺伝子が組み合わさって SMXA5 において糖尿病が発症することを示しており、ヒトの 2 型糖尿病の発症機構の解明にも繋がる成果である。さらに、SMXA5 マウスの 2 型糖尿病と脂肪肝は高脂肪食摂取により著明に重篤化することも見出した²⁾。脂肪摂取により誘発される SMXA5 マウスの両疾患の原因遺伝子を同定するために高脂肪食摂取下での量的形質遺伝子座解析 (QTL 解析) を行って、糖尿病遺伝子座は第 2 番染色体に³⁾、脂肪肝遺伝子座は第 12 番染色体に存在する⁴⁾ことを示した。そして、これらの遺伝子座を含む SMXA5 の染色体断片を対照マウスである SM/J に導入した染色体部分置換マウスを作出して原因遺伝子の染色体上の存在領域を狭めていった⁵⁾。2 型糖尿病遺伝子については SMXA5 で変異が見出された 4 つの候補遺伝子として *Itga6*、*Zak*、*Gpr155*、*Mtx2* を選抜している。さらに、脂肪肝遺伝子については、SMXA5 で発現レベルが低下しているエステラーゼに属する *Iah1* を有力な候補遺伝子として選抜した⁶⁾。そして、*Iah1* が脂質代謝に関与する遺伝子の発現を変化させることを見出し、本遺伝子の改変マウスを作製して *Iah1* の脂肪肝発症作用の証明を進めている。

食事因子に関しては、コーヒー、植物性タンパク質、キノコ由来ペプチドなどの糖尿病発症抑制効果を見出した。中でも、コーヒー摂取は 2 型糖尿病モデルマウス (KK-*A*^y マウス、高脂肪食摂取マウス) において骨格筋や肝臓でのインスリン感受性を亢進させて高血糖発症を抑制することと、脂肪肝および脂肪組織炎症を抑制することを見出した^{7,8)}。そして、その有効成分の 1 つがカフェインであることを明らかにした。さらに、コーヒー摂取は膵臓 β 細胞の保護作用があることが明らかとなり、薬剤誘発性 1 型糖尿病を発症抑制できることも示した⁹⁾。

これらの研究により、同定された遺伝子の作用による糖尿病・脂肪肝の新規な発症機構の発見に繋がることが期待できる。また、発症を抑制する食事因子の発見はこれらの疾患を予防する食生活の構築に貢献するものである。

参考文献

- 1) *Diabetes*, 52, 180-186 (2003)
- 2) *Biosci Biotechnol Biochem*, 68, 226-230 (2004)
- 3) *Diabetologia*, 49, 486-495 (2006)
- 4) *J Lipid Res*, 48, 2039-2046 (2007)
- 5) *PLoS One*, 9(5), e96271 (2014)
- 6) *BMC Genet*, 17, 73 (2016)
- 7) *J Agric Food Chem*, 58, 5597-5603 (2010)
- 8) *J Nutr Sci Vitaminol*, 58, 408-414 (2012)
- 9) *J Nutr Sci Vitaminol*, 63, 200-207 (2017)

略歴

昭和 58 年 名古屋大学農学部助手
この間に、昭和 63 年 米国コーネル大学客員研究員
平成元年 米国ジョスリン糖尿病センター博士研究員
平成 7 年 名古屋大学農学部助教授
平成 10 年 名古屋大学大学院生命農学研究科助教授
平成 16 年 中部大学応用生物学部教授
平成 18 年 名古屋大学大学院生命農学研究科教授 現在に至る。