



Title	Fatty liver and obesity : phenotypically correlated but genetically distinct traits in a mouse model of type 2 diabetes
Author(s)	馬場谷, 美知子
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/48975">https://hdl.handle.net/11094/48975</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	ば ば や み ち こ 馬 場 谷 美 知 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 1 5 1 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 19 年 7 月 20 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Fatty liver and obesity : phenotypically correlated but genetically distinct traits in a mouse model of type 2 diabetes (脂肪肝と肥満 : 2 型糖尿病モデルマウスにおいて表現型としては関連するが遺伝的支配は異なる形質)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 川瀬 一郎  (副査) 教 授 戸田 達史 教 授 下村伊一郎

### 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】2 型糖尿病には、脂肪肝、肥満、インスリン抵抗性を伴うことが多く、これらはメタボリックシンドロームでみられる形質でもある。しかし、これらの疾患の遺伝学的な関連や、発症メカニズムについては未だ明らかではない。そこで本研究では、脂肪肝が肥満や糖尿病の病態に与える影響について検討するとともに、脂肪肝と体重を規定する量的形質遺伝子座 (QTL [quantitative trait locus]) を同定することを目的として、2 型糖尿病モデルマウスである Nagoya-Shibata-Yasuda (NSY) マウスを用いて検討を行った。

【方法】雄性 NSY マウスと雌性コントロール C3H マウスを交配して得た雄性 F2 マウス 306 匹を対象とした。4～52 週まで経時的に体重を測定するとともに、12、24、36、48 週齢時に腹腔内ブドウ糖負荷試験を行い、血糖値ならびに血中インスリン値 (48 週齢時) を測定した。52 週齢時に屠殺し、精巣上体脂肪量の測定及び脂肪肝の程度の肉眼的評価 (4 段階) を行った。脂肪肝については、各群より 5 匹ずつを抽出して、肝切片を Sudan III により染色し、蛍光顕微鏡下にて画像解析ソフト (IPLab Spectrum) を用いた脂肪肝の定量的評価を行った。306 匹の F2 マウスを対象に、109 個のマイクロサテライトマーカーを用いた全ゲノムスキャンを施行し、体重ならびに脂肪肝と連鎖を示す遺伝子座をマップした。また、マップした領域にある脂肪肝関連候補遺伝子として、peroxisome proliferator-activated receptor gamma (*Pparg*) の塩基配列を NSY、C3H マウスで比較検討した。

【成績】脂肪肝の肉眼的評価と画像解析ソフトによる定量評価との間に、有意な相関 ( $r=0.80$ ) を認めた。脂肪肝を有する群 ( $n=130$ ) では、有しない群 ( $n=176$ ) に比し、体重、血糖値、血清インスリン値、Body mass index (BMI) が有意に高値 ( $p<0.0001$ ) であったが、精巣上体脂肪量は逆に有意に低値 ( $p<0.0005$ ) であった。ゲノムスキャンの結果、体重と有意に強い連鎖 (maximum lod score : 5.1) を示す QTL (*Bw1n*) が 7 番染色体上のマーカー、*D7Mit81*～*D7Mit238* (23.0～53.0 cM) 近傍にマップされた。また、脂肪肝と強い連鎖 (maximum lod score : 10.0) を示す QTL (*F11n*) が第 6 番染色体上のマーカー、*D6Mit54* (48.2 cM) 近傍にマップされた。*F11n* は精巣上体脂肪量とも連鎖を認めたが、脂肪肝の程度が悪化するほど精巣上体脂肪量は減少するという相反する結果であったことより、*F11n* は体内での脂肪の分布に関与する遺伝子であることが示唆された。また、*F11n* の遺伝子型は体重に有意の影響

を与えなかったことから、*Fl1n* は体重とは独立して脂肪肝に関与することが示唆された。*Fl1n* の候補遺伝子として、*Pparg* の塩基配列を NSY、C3H マウスで比較検討した結果、14 個の single nucleotide polymorphisms (SNPs) を見出した。

【総括】 F2 マウスにおいて、脂肪肝の程度と血糖値、血清インスリン値、BMI との間に有意の関連を認め、体重に関与する新たな遺伝子座として *Bw1n* を、また、脂肪肝を規定する新たな遺伝子座として *Fl1n* を同定した。*Fl1n* は、体内での脂肪分布に関与しており、その作用は体重増加とは独立していることが示唆された。*Fl1n* の候補遺伝子 *Pparg* の塩基配列を、NSY、コントロール C3H マウスで比較した結果、14 個の SNPs を見出した。これらの SNPs の *Fl1n* の効果に対する機能的関与の証明が今後の検討課題である。*Fl1n* と *Bw1n* に対応するヒト染色体領域に脂肪肝や肥満をひきおこす遺伝因子が存在する可能性があり、検討を進める必要がある。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は脂肪肝と糖尿病、肥満との関連性や脂肪肝と体重を規定する量的形質遺伝子座の同定について 2 型糖尿病モデルマウスである Nagoya-Shibata-Yasuda (NSY) マウスを用いて検討したものである。(C3H×NSY) F2 マウスにおいて脂肪肝を有する群では、有しない群に比し、体重、血糖値、血清インスリン値、Body mass index が有意に高値であったが、精巣上体脂肪量は逆に有意に低値であった。ゲノムスキャンの結果、体重に関与する新たな遺伝子座として *Bw1n* を、また脂肪肝を規定する新たな遺伝子座として *Fl1n* を同定した。*Fl1n* の NSY アリルは脂肪肝の重症度ならびに精巣上体脂肪量の減少と連鎖していたことより、*Fl1n* は体内での脂肪の分布に関与する遺伝子座であることが示唆された。*Fl1n* は脂肪肝への効果について他の遺伝子座との交互作用を認めた。*Fl1n* と脂肪肝の連鎖は体重とは独立していることが示唆された。*Fl1n* の候補遺伝子である *Pparg* の塩基配列を NSY と C3H マウスで比較した結果、14 個の多型を見出した。

本研究から得られた知見は、脂肪肝と肥満は表現型としては関連しているが遺伝的支配は異なっていることと、*Fl1n* と *Bw1n* に対応するヒト染色体領域に脂肪肝や肥満をひきおこす新たな遺伝因子が存在する可能性を示したものであり、学位に値するものと認める。