

# オミックスデータベースより見出された新規肥満遺伝子の解析

東京家政大学短期大学部 栄養科

准教授 渡邊 和寿

## はじめに

肥満は中高年・高齢者において、高血圧、糖尿病、心血管疾患、脂質異常症などの疾病リスクを増加させる。そのため、新規肥満遺伝子の解析や遺伝的要因による中高年・高齢者の肥満調査研究は、高齢化社会における肥満対策や健康管理に貢献する重要な意義を持つ。

我々は、複数の既存オミックスデータベースと自身の実験データを組み合わせることで、*N4bp2l1* を新規肥満遺伝子として見出した。この遺伝子は、欧米のゲノムワイド関連解析によって肥満や血中脂質との関連が示されているが、その機能解析はほとんど行われていない。これまでの *in vitro* 解析において、*N4bp2l1* は、脂肪細胞分化に伴い遺伝子発現が増大すること、インスリンによって遺伝子発現が低下すること、糖脂質関連転写因子USF1、及びFoxO1により遺伝子発現制御されることを報告している<sup>(1)</sup>。また、*N4bp2l1* ノックダウンは脂肪細胞分化を抑制すること、N4BP2L1はダイナクチンと複合体を形成し細胞内GLUT4移行とグルコース取り込み能に関与することを報告した<sup>(2)</sup>。*in vivo* においては、マウス脂肪組織において絶食により*N4bp2l1* の発現が増大し、摂食により低下することを報告した<sup>(2)</sup>。しかし、生体における*N4bp2l1* の役割、生理的意義は明らかとなっていない。そこで、*N4bp2l1* ノックアウトマウスを作製し、生体における*N4bp2l1* の役割、特に糖脂質代謝にどのような影響があるかを検討した。

## 結 果

### **高脂肪食負荷*N4bp2l1*ノックアウトマウスにおける耐糖能及び血中脂質**

まず、普通食食餌*N4bp2l1* ノックアウトマウスの糖脂質代謝を検討するために、耐糖能試験、血中脂質パラメーターを検討した。普通食餌*N4bp2l1* ノックアウトマウスは、野生型マウスと比べて耐糖能、及び血中脂質パラメーターの有意な差が認められなかった(図なし)。次に、高脂肪食を負荷後(14週間)、*N4bp2l1* ノックアウトマウスの耐糖能試験を行った。その結果、高脂肪食食餌によって両者とも耐糖能は低下したが、野生型と*N4bp2l1* ノックアウトマウスとの間では有意な差が認められなかった。しかし、0分値における空腹時血糖値(12時間絶食)は、*N4bp2l1* ノックアウトマウスにおいて有意に低下した(図1A)。また、0分値における血中脂質パラメーター、血中中性脂肪(TG)、及び血中総コレステロール(TC)を測定したところ、*N4bp2l1* ノックアウトマウスにおいて血中TGは低下傾向、血中TCは有意に低下した(図1B)。

### 高脂肪食負荷*N4bp211*ノックアウトマウスにおける体重、肝重量、肝脂質

高脂肪食負荷（16週間）した*N4bp211*ノックアウト雄マウスを24時間絶食後、屠殺し、解析を行った。体重は、野生型と*N4bp211*ノックアウトマウスとに有意な差は認められなかった（図2A）。肝重量は、有意な差は認められなかったが、野生型マウスに比べ*N4bp211*ノックアウトマウスが低下傾向を示した（図2B）。肝臓中中性脂肪、及び肝臓中コレステロールは、野生型マウスに比べ*N4bp211*ノックアウトマウスにおいて有意に低下した。

### 高脂肪食負荷*N4bp211*ノックアウトマウス肝臓における糖脂質代謝関連遺伝子発現

高脂肪食負荷（16週間）した*N4bp211*ノックアウト雄マウスを24時間絶食後、屠殺し、肝臓を摘出した。肝臓からRNAを抽出し、cDNAを合成後、リアルタイムPCR法にて糖脂質代謝関連遺伝子の発現量を測定した。脂肪酸合成関連遺伝子(*Srebp1c*、*Fas*)やコレステロール合成酵素関連遺伝子(*Srebp2*、*Hmgcs1*)は野生型マウスと*N4bp211*ノックアウトとに有意な発現差異が認められなかった（図3）。 $\beta$ 酸化関連遺伝子(*PPAR $\alpha$* 、*PGC1 $\alpha$* 、*Cpt1 $\alpha$* 、*Aco*)は野生型マウスに比べ*N4bp211*ノックアウトマウスにおいて有意に増加した（図3）。

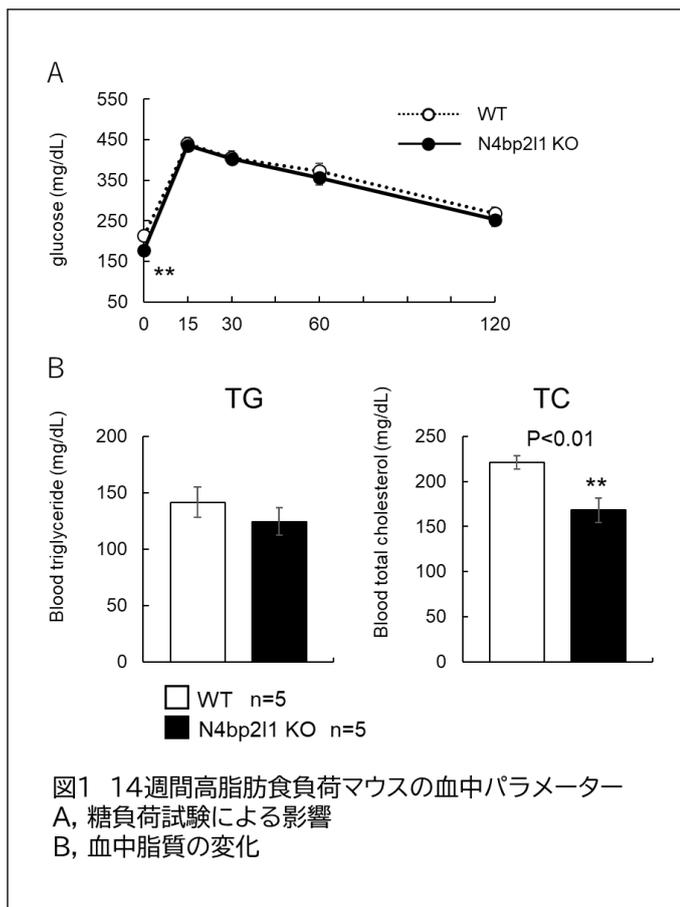


図1 14週間高脂肪食負荷マウスの血中パラメーター  
A, 糖負荷試験による影響  
B, 血中脂質の変化

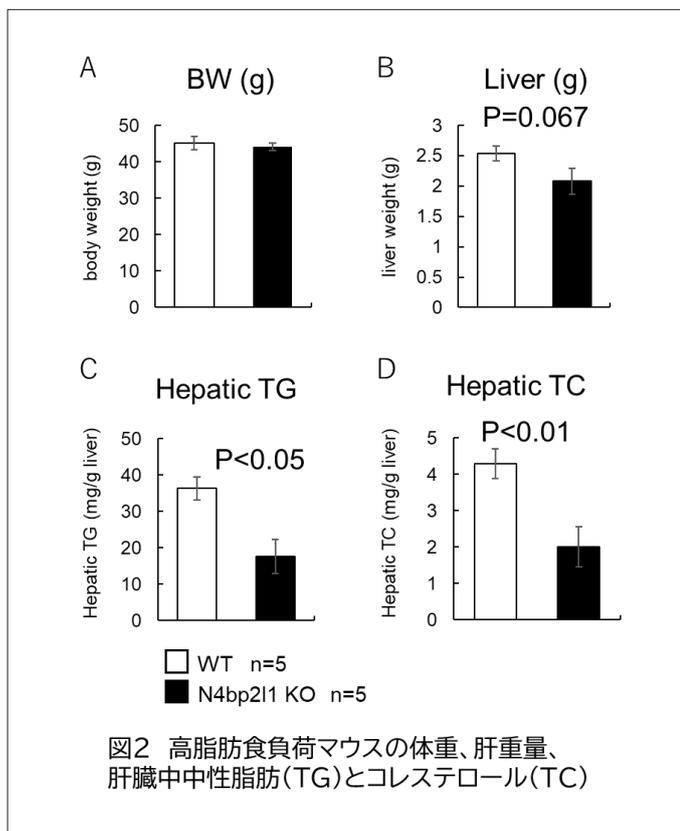


図2 高脂肪食負荷マウスの体重、肝重量、肝臓中中性脂肪(TG)とコレステロール(TC)

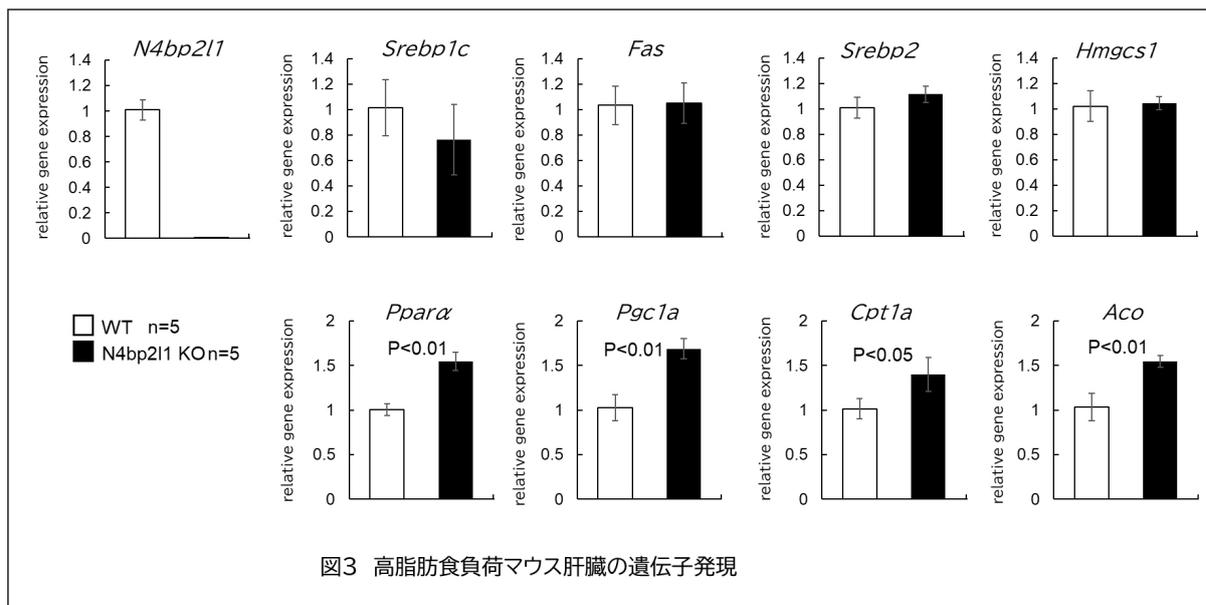


図3 高脂肪食負荷マウス肝臓の遺伝子発現

## 考 察

本研究では、生体における*N4bp21l*の役割、生理的意義を明らかにするために、*N4bp21l*ノックアウトマウスを用いて解析を行った。

普通食餌では*N4bp21l*ノックアウトマウスにおいて野生型と表現型の差異が認められなかったが(図なし)、高脂肪食負荷*N4bp21l*ノックアウトマウスにおいては、12時間絶食時の血糖値、及び血中総コレステロール値が有意に低下し、肝臓中の脂肪蓄積を抑制することが示された。*N4bp21l*ノックアウトマウスにおけるβ酸化関連遺伝子が増加していることから、高脂肪食負荷による肝臓中の脂肪蓄積が低下した可能性が考えられる。

本研究結果から、生体における*N4bp21l*発現をコントロールすることにより、血糖値、脂質異常症、脂肪肝を制御できる可能性が考えられた。欧米のゲノムワイド関連解析において、*N4BP21l*の遺伝子多型は肥満や血中脂質と関連があるため、今後、日本人における遺伝子多型の影響が明らかになれば、肥満や脂質異常症などの生活習慣病関連疾患の新たな治療戦略や個別化医療の実現に寄与する可能性がある。

## 要 約

肥満は中高年や高齢者において、高血圧、糖尿病、心血管疾患、脂質異常症などのリスクを増加させる。我々は、インスリンで制御される新規肥満遺伝子*N4bp21l*を同定した。欧米のゲノム関連解析から*N4BP21l*は肥満や血中脂質との関連が示されているが、その機能解析はほとんど行われていない。

本研究では、*N4bp21l*ノックアウトマウスを用いた表現型解析を通じて*N4bp21l*遺伝子の機能解析を試みた。*N4bp21l*ノックアウトマウス解析の結果、高脂肪食負荷による高血糖や血中脂質の上昇が抑制され、肝臓中脂質においても有意に抑制された。生体における

*N4bp2l1* のコントロールにより、高血糖、脂質異常症を抑制できる可能性が示された。今後、*N4bp2l* 遺伝子の機能解明とともに、日本人における遺伝子多型の影響が明らかになれば、個別化医療の実現に寄与し、肥満、脂質異常症、糖尿病などの生活習慣病関連疾患の新たな治療戦略につながる可能性がある。

## 文 献

1. Watanabe K, Yokota K, Yoshida K, Matsumoto A, Iwamoto S: A novel upstream transcription factor 1 target gene *N4bp2l1* that regulates adipogenesis . *Biochem Biophys Rep.* 20:100676. 2019
2. Watanabe K, Matsumoto A, Tsuda H, Iwamoto S. *N4BP2L1* interacts with dynactin and contributes to GLUT4 trafficking and glucose uptake in adipocytes. *J Diabetes Investig.* 12 (11) :1958-1966. 2021