

高中性脂肪血症を示す新たな生活習慣病モデルマウスの特性解析と 遺伝的成因の同定

独立行政法人農業生物資源研究所・主任研究員 須藤 淳一

■ 目的

生活習慣病研究に資する疾患モデル動物は今日でもなお数・種類の両者において乏しい。特に内臓脂肪の蓄積による肥満の亢進と血中中性脂肪の著しい増加を示すマウス系統、DDD-*A^y* 系統を樹立した。DDD-*A^y* を生活習慣病研究のための特徴的な疾患モデルとして確立すべく、本研究を実施する。本研究の目的は、① DDD-*A^y* 系統の特性解析、および② DDD-*A^y* 系統の肥満・高中性脂肪の調節に関わる量的形質遺伝子座(QTL)解析の2つである。

■ 方法

① DDD-*A^y* 系統の特性解析

DDD-*A^y* 系統の体重・血中総コレステロール・トリグリセリドレベルの特徴を KK-*A^y* および B6-*A^y* との比較において明らかにする。

② DDD-*A^y* 系統の肥満・高中性脂肪の調節に関わる量的形質遺伝子座(QTL)解析

C57BL/6J × DDD-*A^y* F₁-*A^y* マウス同士の交配により F₂-*A^y*(黄毛色)および F₂-*Aa*(黒色または野生色)をそれぞれ 150 匹作出する。16 週齢時に体重・体長を測定し、肥満の指標として Body Mass Index (BMI)を算出する。また血漿コレステロール・トリグリセリドレベルを測定する。QTL 解析を実施し、肥満・血漿脂質レベルに関与する染色体領域を明らかにする。

■ 結果および考察

① DDD-*A^y* 系統の特性解析

16 週齢時♀DDD-*A^y* は♀KK-*A^y* よりも高体重であった。これは加齢とともにさらに大きくなり、♀KK-*A^y* の 29 週齢時平均体重が 52.2g であったのに対し、♀DDD-*A^y* のそれは 22 週齢時において既に 62.1g であった。DDD が KK よりも軽量であることを考えると、DDD の遺伝背景は明らかに *A^y* アリルによる肥満亢進作用に対する感受性が高いといえる。DDD において *A^y* アリルは血中コレステロールを増大させなかったが、対照的にトリグリセリドを有意に増大させた。DDD、DDD-*A^y* は雌雄ともに DDD(-*A^y*)、KK(-*A^y*)、B6(-*A^y*)の系統中最高の血中トリグリセリドレベルを示しており、高中性脂肪血漿系統であることが実証された。特に雌 DDD-*A^y* はその著しい肥満とともに、特徴ある新規の生活習慣病モデルマウスとすることができる。

② DDD-*A^y* 系統の肥満・高中性脂肪の調節に関わる量的形質遺伝子座(QTL)解析

B6 × DDD-*A^y* F₁-*A^y* 同士の交配により 150 匹の F₂-*A^y*(黄毛色)、および 148 匹の F₂-*Aa*(厳密には黒色または野生色)を作出した。各々の F₂ 個体について、表現型値を測定した。F₂ 全個体(n=298)の尻尾からゲノム DNA を抽出精製した。76 マイクロサテライトマーカーを用い、全染色体マッピングを実施した結果、体重について 4 つ、BMI について 4 つ、コレステロール・トリグリセリドについて各々 1 つの統計的に有意な QTL を同定した。

■ 結語

DDD-*A^y* は、特に内臓脂肪の蓄積による肥満の亢進と血中中性脂肪の著しい増加を示すマウス系統である。DDD-*A^y* の特性解析を行い、肥満・高中性脂肪の調節に関わる遺伝子群を明らかにすべく、量的形質遺伝子座(QTL)解析を実施した。DDD-*A^y* の雌は KK-*A^y* よりも肥満が亢進し、また血中中性脂肪が増加した。体重・肥満・脂質代謝の調節に働く QTL を複数同定した。これらの結果から、DDD-*A^y*、特に雌マウスを新たな特徴ある生活習慣病モデルマウス系統として確立した。