

# ゲノム編集家禽を用いた新規脳因子による脂質代謝調節機構の解明

広島大学大学院統合生命科学研究科・特任准教授 岩越 栄子

## ■ 目 的

我々は、家禽であるニワトリの視床下部に特異的に発現している新規遺伝子を発見している。本新規遺伝子から翻訳されるタンパク質には長鎖神経ペプチドがコードされており、C末端の構造から neurosecretory protein GL(NPGL)と命名した。また、ニワトリの初生雛への NPGL の脳室内投与により、摂食行動や脂肪蓄積を亢進し、成長を促す効果が認められた。これらの結果から、NPGL がエネルギー代謝調節に関わることを明らかにしてきた。鳥類の摂食調節機構は哺乳類と異なることが知られているが、特に脂肪蓄積機構は不明な点が多く、中枢性制御機構のアプローチは我々の研究以外にはなされていない。

本研究では、ゲノム編集技術を用いた NPGL 遺伝子のノックアウトや過剰発現を行い、家禽の脂質代謝調節機構を解明することを目的としている。本研究では、CRISPR-Cas9 で用いる guide RNA の設計やアデノ随伴ウイルスベクターを用いた遺伝子ノックアウト・ノックインのための予備的検討を進めた。遺伝子改変動物を用いる際に、家禽種の選定が重要であると考え、ウズラのライフサイクルの速さに着目し、ウズラを対象動物に用いることとした。その際に、ウズラでの NPGL の生理作用が不明であったため、ウズラ脳室内へ NPGL の慢性投与を行った成果に限って述べる。

## ■ 方 法

実験室内で孵化させたオスのウズラを4週齢まで集団飼育し、その後個別ケージによる飼育を行った。5週齢で脳室内慢性カニューレを介した合成 NPGL 投与手術を行い、毎日、体重、摂食量、飲水量を測定した。13日間の投与終了後、皮下脂肪、腹腔内脂肪、砂嚢周囲脂肪、肝臓、膵臓、精巢、心臓、大胸筋、小胸筋、大腿二頭筋の重量を測定した。視床下部漏斗部、肝臓、腹腔内脂肪から、種々の遺伝子発現解析のために RNA 抽出を行った。また、血液を回収し、血糖値を測定した。さらに、脂肪酸組成をガスクロマトグラフ質量分析計(GCMS)により測定した。

## ■ 結果および考察

ウズラに13日間 NPGL を脳室内慢性投与した結果、NPGL 投与群で体重増加と摂食量の増加が認められた。腹腔内脂肪、皮下脂肪の重量に増加が認められた。NPGL 投与による視床下部因子の mRNA 発現解析を行った結果、NPGL 遺伝子のパラログ遺伝子である NPGM mRNA 発現量が増加していた。一方、脂質代謝関連遺伝子の発現量を肝臓と腹腔内脂肪で解析したところ、変化は認められなかった。また、肝臓と腹腔内脂肪における脂肪酸組成の GSMS 解析により、de novo 脂肪合成の指標であるパルミチン酸/リノール酸比(16:0/18:2n-6)が、増加傾向を示した。

## ■ 結 語

近年、鳥インフルエンザ、人手不足、飼料高騰のあおりを受け、鶏油(チーユ)や鶏卵をはじめとした家禽由来の食材不足・価格高騰が深刻である。さらに、ブロイラーは過食に伴う脂肪肝症と過度な肥満が生じやすい。このように、食材としての家禽の脂質や卵生産と健康維持のための過剰な脂肪蓄積防止のバランスを考えると、家禽の脂質代謝制御機構の分子メカニズムの理解が不可欠である。我々の先行研究では、ニワトリの初生雛を用いた解析により、NPGL による脂肪蓄積作用が示されていたが、本研究により性成熟段階でのウズラでも同様に脂肪蓄積作用が認められることを明らかにした。ガチョウやアヒルにおけるフォアグラ産出といった脂肪肝の人為的産出法の改善・新手法開発も望まれており、本研究成果は、このような応用へも繋がり、畜産業界・食品業界への利用が期待できる。本研究により、そのための基礎的知見が得られた。