

主論文の要旨

**Differential Effect of Polymorphisms on Body Mass
Index Across the Life Course of Japanese: The Japan
Multi-Institutional Collaborative Cohort Study**

〔 遺伝子多型が BMI に及ぼす効果のライフコースによる変化 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態外科学講座 腫瘍外科学分野

(指導：江畑 智希 教授)

岩瀬 まどか

【緒言】

肥満はがんや様々な疾患のリスクファクターとして重要である。肥満は悪しき生活習慣によるものと捉えられがちであるが、近年 genome wide association study (GWAS) により body mass index (BMI) と関連する遺伝子多型が報告され、遺伝的要因が肥満に及ぼす影響が明らかになってきた。しかしそれらの多くは欧米人が対象で、アジア人についての報告は少ない。また、体重はライフコースで変化するものであるが、これらの多型がどの時期の肥満にどのように作用しているかについては未だ不明である。本研究の目的は、日本人における BMI と遺伝子多型の関連、およびその関連する時期を明らかにすることである。

【方法】

The Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) の参加者で、質問票に回答し遺伝子型が判定された 11,586 人を対象とした。既報で日本人の肥満及び小児期、BMI 変化と関連が示されている 282 の遺伝子多型につき、調査時 BMI、20 歳時 BMI、BMI 変化量の 3 つの表現型それぞれとの関連を線形回帰分析により解析した。また潜在的な遺伝子座と表現型の影響を検証するため、これらの対象者と表現型に対して同一の共変量を用いて Heritability と Genetic correlation についても検討した。

【結果】

282 の多型のうち、調査時 BMI と有意な関連を示したのは 3 遺伝子 (*BORCS7*, *BDNF*, *FTO*) 上の 7 遺伝子座、20 歳時 BMI では 3 遺伝子 (*TMEM18*, *FTO*, *HS6ST3*) 上の 6 遺伝子座、BMI 変化量では 3 遺伝子 (*BORCS7*, *BDNF*, *FTO*) 上の 6 遺伝子座であった (Figure 1、Table 1)。このうち *FTO* 内の 3 遺伝子座 (rs1421085, rs11642015, rs1558902) はすべての表現型で一貫して関連が認められた一方、*TMEM18* に隣接する遺伝子座 (rs939584, rs13021737, rs4854349)、*HS6ST3* 内の遺伝子座 (rs1927790) では 20 歳時 BMI のみで関連を示した。これらの結果は性別による層別解析においても性差によるばらつきは認められず、肥満に影響を及ぼしうる糖尿病患者や喫煙者を除いた集団においても同様の傾向を示した。また、総エネルギー摂取量を調整後も *FTO* は調査時 BMI との有意な関連を認めた。

集団全体における Heritability は調査時 BMI (27.2%) の方が 20 歳時 BMI (21.6%) よりも遺伝的要因の占める割合が大きく、とくに男性ではその傾向がより強くみられた (調査時 BMI : 男性 42.2% vs 女性 25.9%)。一方 Genetic correlation の検討では、調査時 BMI と BMI 変化量では遺伝的要因が及ぼす影響の関連が強く (75.7%)、20 歳時 BMI と BMI 変化量の関連は弱かった (13.0%)。

【考察】

独立した日本人の前向きコホートにおいて、BMI と関連する遺伝子として *FTO*、*BDNF*、*TMEM18*、*BORCS7*、*HS6ST3* 領域の 11 の多型が有意な遺伝子座として示され、

これらは過去の日本人以外を対象とした研究においても報告されてきたものであった。とくに *FTO* は肥満関連遺伝子として海外の報告でも最も有名な遺伝子であるが、日本人においてもその関連は強固なものであった。

また、関連する遺伝子座は調査時 BMI と BMI 変化量では同様の傾向を示したが、20 歳時 BMI では有意な関連を示す遺伝子座は異なった。特に *FTO* はすべての BMI の表現型において有意に関連を示す一方で *TMEM18*、*HS6ST3* は 20 歳時 BMI のみに関連を示し、遺伝子毎にライフコースのどの時期の BMI に影響を及ぼすかが異なる可能性が示唆された。*Heritability* と *Genetic correlation* の検討においても 20 才までに肥満となることと成人以降に体重が増加していくことに寄与している遺伝子はそれぞれ異なる可能性を支持する結果であった。

これらの結果は先天的に体重に影響を及ぼすものや後天的に体重を変化させるものなど各遺伝子が BMI に影響を及ぼす経路の多様性に由来することで説明しうると考えられた。これまで多くの肥満関連遺伝子は中枢神経系とくに摂食行動の中枢の視床下部に多く発現することが報告されてきたが、本研究では *FTO* は総エネルギー摂取量を考慮した解析においても BMI との有意な関連がみられたことから、単に摂取量の制御などの食行動のみによらない経路を介して肥満への影響を及ぼしている可能性が考えられた。過去の報告においても *FTO* はホメオボックス遺伝子と関連し、脂肪細胞による熱産生に関わっている可能性が指摘されている。また *BDNF* も、血糖降下作用、糖代謝改善作用などが報告されており、これらの内分泌、代謝経路のコントロールが後天的な BMI への遺伝子座の影響に関わっている可能性が考えられた。

本研究では、日本人の BMI と有意に関連する遺伝子として再現されたものは既報よりも少なく 11 ヶ所のみであったが、これは既報と比較してサンプルサイズが少なかったことや、厳しい閾値を採用したことによるものと考えられる。しかし、このような条件下においても有意となった遺伝子は日本人においても強く BMI に影響を及ぼす遺伝子である可能性が高いと考えられ、もし遺伝的要因による肥満に対して介入を考えるのであれば、これらの遺伝子こそが actionable な遺伝子となる可能性がある。

【結語】

日本人前向きコホートにおいて BMI と有意な関連を認めた遺伝子座は、これまで欧米で強い関連が報告されていたものと共通した遺伝子座に関わる多型であった。また、これらの多型が BMI に及ぼす効果の程度は、遺伝子ごとにライフコースを通じて変化することが示唆された。