



新規内臓脂肪関連遺伝子TRIB2に見出された正の自然選択の証拠

分子病態治療研究センター(人類遺伝学研究所) 助教 中山 一大

内臓脂肪組織は、過剰に蓄積することによって心血管病のリスク上昇に寄与する一方で、活発に脂質の合成・放出を行う効率のよいエネルギー貯蔵器官でもあります。現代社会では厄介者扱いされている内臓脂肪ですが、先史時代の狩猟・採集社会や初期の農耕社会のような食糧供給が著しく不安定な状況では、飽食のときに目一杯エネルギーを貯めこんで、いずれ来る飢餓を生き抜く、という大きな適応上の意義を有していたと考えられています。このように、エネルギーを節約的に利用できる点で過去に適応的だった体質(遺伝子型)



が、現代社会における生活習慣病蔓延の根底に存在するという概念は、“節約遺伝子仮説”として広く受け入れられています。内臓脂肪蓄積の個人差の40%程度は遺伝的に決定されていますが、それにかかわる遺伝子多型はほとんど同定されていません。これが明らかになれば、内臓脂肪蓄積を出発点とする各種代謝異常の病態解明に貢献するのみならず、この謎多き器官の生物学的意義の理解に繋がるかもしれません。我々はこの問題に取り組むため、本院健診センターでの人間ドック受診者約3,000名の協力を頂き、内臓脂肪面積が参照可能なゲノムコホートを構築しました。ゲノム収集には健診センター長の宮下洋先生とスタッフの皆様にご多大なるご支援を頂きました。

パイロット研究として、我々がこれまでに追跡してきたTribbles Homolog遺伝子(*TRIB*)ファミリーのメンバーである*TRIB2*について詳細な解析を行いました。*TRIB2*の遺伝子領域内とその近傍に存在する複数のSNPを、先程の3,000余名について解析したところ、3'非翻訳領域に位置するアデニン(A)とチミン(T)のアレルが存在するSNP rs1057001が、BMIで調節した内臓脂肪面積と非常に強い関連を示しました($P=4.0 \times 10^{-6}$)。同様の傾向は独立した集団を用いた解析でも見受けられました。またrs1057001はヒト皮下および内臓脂肪組織において*TRIB2*の発現量に影響を与える機能的多型であることも明らかになりました。最近、他の研究グループが*TRIB2*近傍のSNPが心臓周囲脂肪の体積と強く関連することを報告しました。*TRIB2*は細胞内シグナル伝達で働く足場タンパク質をコードしており、その生理的役割は未だ明らかになっていませんが、体腔内臓器周辺の脂肪組織の分化・機能に強く関与していることは間違いないと思われます。

さらに、世界各地の人類集団のゲノム多様性をバイオインフォマティクス的手法で解析することにより、小さい内臓脂肪面積と結びついているrs1057001のAアレルが、日本人を含めた東アジアの人類集団で特に高い頻度で存在すること(図1)、さらには、東アジア人の祖先集団で、過去にAアレルの保有者が生存上有利であったために、これが急速に集団中に広まった、いわゆるダーウィンのような正の自然選択が作用したことを支持する証拠を得ました。このような証拠は、ゲノム上で著しく多様性が低下している領域を検出することによって得ることができます。ゲノム多型度情報に基づく計算により、正の自然選択が起きた年代は凡そ16,000~28,000年前という推定値が得られました。この時期は、最終氷河期の最寒冷期という我々*Homo sapiens*が経験し

たもつとも苛烈な氷河期に当たります。この現象の背景にどのような生物学的理由があったのかははっきりしていませんが、A アレルは内臓脂肪面積が少ないタイプ、すなわちエネルギーを多く貯蔵することが出来ないタイプですので、冒頭で述べたような飢餓に対する適応現象のみでは十分に説明することができない他の理由であったものと考えられます。例えば、A アレルのキャリアーは熱産生効率の有利性から、氷河期という環境に適応的であったのかもしれませんが。

解決すべき疑問点は山積していますが、今回の成果は、現代人におけるありふれた疾患の感受性の個人差が、生活習慣の違いに加えて、過去に祖先集団が経験してきた進化上のイベントによって形作られていることの証左の1つであります。我々のゲノム情報には、過去に経験した自然選択の痕跡が特徴的な多型パターンという形でふんだんに残されています。ゲノム情報を進化というマクロな観点からみることにより、他の遺伝性疾患についても、その起源やメカニズムについて新たな知見が得られると思われれます。

Nakayama K, Ogawa A, Miyashita H, Tabara Y, Igase M, Kohara K, Miki T, Kagawa Y, Yanagisawa Y, Katashima M, Onda T, Okada K, Fukushima S, Iwamoto S. Positive natural selection of *TRIB2*, a novel gene that influences visceral fat accumulation, in East Asia. *Hum Genet* 132:201-217,2013.

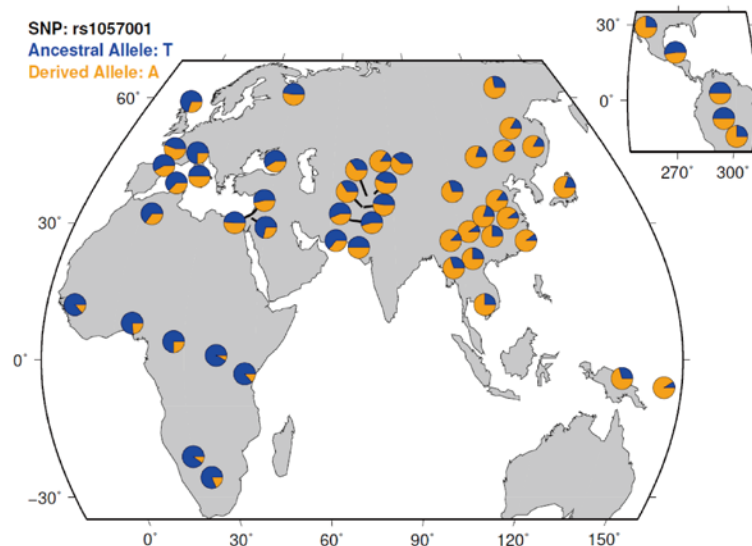


図1 *TRIB2* rs1057001 の世界各地の人類集団における頻度
内臓脂肪面積が少ないタイプである A アレルの頻度をオレンジで、T アレルを青色で示してあります。

！！地域医療オープン・ラボNews Letter原稿募集！！

地域医療オープン・ラボでは、自治医大の教員や卒業生の研究活動を学内外へ発信するために、「自治医科大学地域医療オープン・ラボNews Letter」を定期的に発行しています。

<http://www.jichi.ac.jp/openlab/newsletter/newsletter.html>

- ☆ 自治医大の教員や卒業生の研究活動をご紹介ください
- ☆ 自薦・他薦を問いません
- ☆ 連絡先：地域医療オープン・ラボ openlabo@jichi.ac.jp

【発行】自治医科大学大学院医学研究科
地域医療オープン・ラボ運営委員会
事務局 学事課大学院係 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
TEL 0285-58-7477/FAX 0285-44-3625/e-mail openlabo@jichi.ac.jp
<http://www.jichi.ac.jp/graduate/index.htm>