

氏 名	こ はやし ひろ まさ 小 林 宏 正
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1841 号
学位授与の日付	平 成 16 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	A novel homozygous missense mutation of melanocortin-4 receptor (MC4R) in a Japanese woman with severe obesity (日本人の重症肥満症女性におけるメラノコルチン 4 型受容体遺伝子の新規 ホモ接合体ミスセンス変異)
論文調査委員	(主 査) 教 授 藤 田 潤 教 授 清 野 裕 教 授 中 尾 一 和

論 文 内 容 の 要 旨

ライフスタイルの欧米化に伴って糖尿病、高血圧症、高脂血症等の生活習慣病の罹患率は増加の一途を辿っており、これらの主要なリスクファクターとして肥満が注目されている。肥満は遺伝素因と環境因子の複雑な相互作用により発症する代表的な多因子疾患であり、病態生理に関する分子レベルの解析はしばしば困難であった。近年の分子遺伝学的研究の進歩により、単一遺伝子変異により発症する遺伝性肥満症として、レプチン、レプチン受容体、プロオピオメラノコルチン(POMC)、プロホルモン変換酵素 1 (PC1)、メラノコルチン 4 型受容体 (MC4R) 遺伝子異常症が報告されている。他の遺伝性肥満症が常染色体劣性の遺伝様式によるのに対して、MC4R 遺伝子異常症では常染色体優性の遺伝様式により肥満を発症することが知られている。このため単一遺伝子異常による肥満症では、MC4R 遺伝子異常症が最も高頻度であると推定されており、英国やフランスでは若年発症肥満者の数%に MC4R 遺伝子変異が報告されている。しかしながら、我が国では単一遺伝子変異により発症する肥満症例の報告はなく、日本における MC4R 遺伝子異常症の実態は明らかではない。本研究では、我が国において初めて単一遺伝子変異により発症する遺伝性肥満症として新しい MC4R 遺伝子変異を見出し、変異受容体の機能解析を行った。

日本人において MC4R 遺伝子変異により肥満を発症しうるか否かを検討するために、比較的若年より発症した高度肥満症 10 人 (男性 5 人平均年齢 22 歳、平均 BMI 36、女性 5 人平均年齢 38 歳、平均 BMI 50) より同意を得た上で、多核白血球より抽出した染色体 DNA を用いて、PCR 直接シーケンス法にて MC4R 遺伝子翻訳領域の全塩基配列を決定した。今回検討した 10 人のうち 1 人においてコドン 98 でグリシンからアルギニンへのホモ接合体変異 (G98R) が認められた。PCR-RFLP 法により健常者 100 人ではコドン 98 の変異は検出されなかった。本遺伝子変異を有する発端者は、40 歳女性、身長 160cm、体重 160kg (BMI 62) であり、著しい高インスリン血症と BMI に相応しい高レプチン血症が認められた。他に肥満をきたし得る甲状腺・副腎機能異常は認めなかった。本症例では、生後 10 か月より過食による体重増加が認められ、学童期には炭水化物を中心とする夜間の異常な過食が認められ、嘔吐と過食を繰り返していた。両親、姉、姪ではいずれも G98R ヘテロ接合体変異が検出され、軽度～中等度の肥満が認められた。以上より、本研究における MC4R 遺伝子変異症は常染色体優性の遺伝様式によると考えられた。両親の血縁関係は不明であった。MC4R は膜 7 回貫通構造を有する G 蛋白共役型受容体であるが、本遺伝子変異はリガンドの結合に関与するとされる第 2 膜貫通部位に存在していた。変異受容体 cDNA 全長をトランスフェクションした HEK 293 細胞を用いた結合実験では、アゴニストである α -MSH の結合が検出されず、細胞内セカンドメッセンジャーである cAMP の増加も認められなかった。以上より、本症例では G98R ホモ接合体変異により非機能性の MC4R 受容体が生じるために著しい肥満を発症することが明らかになった。

本研究では、日本人において MC4R 遺伝子変異により発症する最初の肥満家系を見出した。現在までに MC4R 遺伝子ホモ接合体変異の家系は部分的機能性の一家系が英国より報告されているが、本家系の発端者では完全に非機能性であり、今後のヒト肥満研究及び肥満の原因遺伝子検索に貴重な示唆を与えるものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

単一遺伝子変異により発症する遺伝性肥満症として、レプチン、レプチン受容体、プロオピオメラノコルチン、プロホルモン変換酵素1、4型メラノコルチン受容体(MC4R)遺伝子異常症が報告されており、MC4R遺伝子異常症では常染色体優性の遺伝様式により発症するため最も高頻度と推定されている。しかし、本邦では単一遺伝子変異により発症する症例の報告はなく実態は明らかでない。

本研究では、比較的若年より発症した高度肥満症10人の染色体DNAを用いてMC4R遺伝子翻訳領域全塩基配列を決定した。うち1名のコドン98においてグリシンからアルギニンへのホモ接合体変異を見出した。発端者は、40歳女性、BMI62であり、著しい高インスリン血症とBMIに相応しい高レプチン血症が認められた。両親、姉、姪ではヘテロ接合体変異と軽度～中等度の肥満が認められた。MC4Rは膜7回貫通構造を有するG蛋白共役型受容体で、本変異は第2膜貫通部位に存在していた。変異受容体cDNAを強制発現したHEK293細胞では、アゴニストの結合、細胞内セカンドメッセンジャーの増加共に認められなかった。以上より、本肥満症は非機能性MC4R受容体により発症することが証明された。

以上の研究はMC4R遺伝子変異により発症する日本人肥満症の解明に貢献し、今後のヒト肥満研究及び肥満の原因遺伝子検索に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医博)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成15年9月16日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。