

ショウジョウバエをモデルとした脂質制御の遺伝学的解析

お茶の水女子大学 お茶大アカデミック・プロダクション

佐野 浩子

1. はじめに

<緒言>

脂質代謝は生命維持の基本的なシステムである反面、その異常は動脈硬化性疾患に代表される重篤な健康被害を引き起こすことが知られています。このような問題を解決するためには、脂質代謝制御機構を明らかにすることが重要です。しかしながら、現在の脂質代謝制御に関する知見は、これらの問題を解決するのに十分とは言えません。これは、おそらく、脂質代謝を *in vivo* で解析するためのモデルシステムが十分に活用されていないためと考えられます。そこで、私は、最も優れた遺伝学的解析システムを持つショウジョウバエを研究モデルとして用いた研究を着想しました。

<目的>

本研究は、ショウジョウバエの脂肪組織である fat body において機能する、新奇脂質代謝制御遺伝子の同定を目的とします。ショウジョウバエでは、組織特異的な遺伝子操作を容易に行うことができます。また、遺伝子操作が容易であり、飼育コストが安価であることから、マウスでは困難である複雑な遺伝子間相互作用の解析や、大規模な遺伝学的スクリーンが可能です。私はこのようなショウジョウバエの利点を生かし、脂質代謝に関与する新奇遺伝子の同定および解析を行うことにより、脂質代謝およびその制御破綻をもたらす疾患のメカニズムの解明を目的とした研究を行いました。

<背景>

これまでの脂質代謝研究においては、培養細胞が多く用いられてきましたが、培養細胞で得られた結果は、*in vivo* の結果と一致しない場合も見られました。最近の研究により、ショウジョウバエの脂質代謝制御器官はヒトと機能的に相同であり、これまでに同定された脂質代謝遺伝子の多くがヒトにおいても保存されていることが明らかになってきました。また、ショウジョウバエでは、*in vivo* での解析を容易に行うことができることから、培養細胞を用いた従来の研究の問題点を解決し、新たな知見を得ることが期待されます。

2. 方法

新奇脂質代謝制御遺伝子を同定することを目的とし、遺伝学的スクリーンを行いました。まず始めに、GAL4/UASシステムにより fat body 特異的に遺伝子を強制発現し、食塩水中での浮力を利用

して、肥満またはやせ型個体を迅速に選別しました。次に、fat bodyでの脂肪蓄積に関与fat bodyにおける脂肪量を画像解析により定量化し、fat bodyにおける脂肪蓄積の異常を検出しました。

3. 結果

上記の1次スクリーンを757遺伝子について行い、17個の肥満遺伝子と5個のやせ型遺伝子を同定しました。このうち約半数が、2次スクリーンにおいて、fat bodyでの脂肪蓄積に異常を示しました。現在、これらの候補遺伝子のうち、クロマチン制御因子と推定されるPHDドメインタンパク質に注目して機能解析を行っています。

4. 考察

脂質代謝制御におけるエピジェネティック制御はほとんど知られていませんが、私はエピジェネティックな遺伝子発現制御が、栄養条件に応じて代謝モードをほぼ不可逆的に切り替え、環境変化への適応を可能にしているのではないかと予想しています。このような仮説に基づき、このPHDドメインタンパク質の標的遺伝子の同定および栄養条件による標的遺伝子の変化について解析を始めています。肥満などの生活習慣病は単に代謝異常の問題とされていますが、エピジェネティックな遺伝子制御などに着目した発生遺伝学的視点が解決の突破口になると期待されます。

5. 発表論文、参考文献

なし