

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 24 年 4 月 6 日現在

機関番号：14301
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2009～2011
 課題番号：21591186
 研究課題名（和文） 新たに同定した肥満関連遺伝子の機能解析と新規肥満関連遺伝子の検索
 研究課題名（英文） A functional analysis of novel obesity-related genes and a search for obesity-related genes
 研究代表者
 堀田紀久子（KIKUKO HOTTA）
 京都大学・医学研究科・助教
 研究者番号：30360639

研究成果の概要（和文）：肥満関連遺伝子 SCG3 と結合し、食欲調節ペプチドの凝集に関与する SCG2 を同定した。SEC16B、TMEM18、GNPDA2、BDNF、FAIM2 が高度肥満に関連していた。MKKS/BBS6、SCG3、MTMR9、FTO がメタボリックシンドロームに関連していることを見出した。FTO は皮下脂肪面積に、SH2B1 は内臓脂肪面積の増加に関連すること、CYP17A1、NT5C2 は女性で内臓脂肪面積、皮下脂肪面積の低下に関連していることを報告した。AGTR1 と PNPLA1 が非アルコール性脂肪肝炎に関連していることを見出した。

研究成果の概要（英文）：We identified SCG2, which bound to SCG3 and facilitated the aggregation of NPY, orexin and MCH. We found that variations in the SEC16B, TMEM18, GNPDA2, BDNF, and FAIM2 genes were associated with obesity in the Japanese population. We also found that SNPs in the MKKS/BBS6, SCG3, MTMR9, and FTO genes were related to metabolic syndrome. We reported the association of FTO polymorphism with subcutaneous fat area and that of SH2B1 polymorphism with visceral fat area. The SNPs in the CYP17A1 and NT5C2 genes were associated with decreased visceral and subcutaneous fat area in the Japanese women. Finally, we found that variations in the AGTR1 and PNPLA1 were related to nonalcoholic fatty liver disease (ectopic fat accumulation).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
21 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
22 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
23 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内分泌学

キーワード：肥満、SCG3、MTMR9、SH2B1、CYP17A1、NT5C2、MKKS、PNPLA1

1. 研究開始当初の背景

肥満、特に内臓脂肪型肥満は、糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化症、すなわちメタボリックシンドロームの基盤となる重要な

病態である。内臓脂肪蓄積によりアディポネクチンやレプチンなどのアディポサイトカインの血中濃度が変化し、インスリン抵抗性、高中性脂肪、高血圧などの代謝異常を発症す

ることが明らかにされつつある。肥満の合併症発症機構は種々のアディポサイトカインの発見により解明されつつあるが、肥満そのものの発症機構は未だ不明な点が多い。肥満（内臓脂肪蓄積）は遺伝因子と環境因子の両方が組み合わさり発症する。疫学的調査により遺伝因子が約 70%を占めているとされている。肥満発症に関与しているとされている遺伝子やマーカーは数多く報告されているが、実際に肥満との関連性が証明されている遺伝子はほとんどなかった。肥満発症には脂肪組織以外に、摂食中枢、消化・吸収など様々な要因が考えられるのでゲノムワイドな解析が必要である。ゲノムワイドな検索により肥満関連遺伝子を同定しその機能を解析することは肥満やメタボリックシンドロームの発症機構の解明、しいてはその治療法や予防法の開発につながると考えられる。

私たちは、これまでに約 7 万ヶ所の SNPs（一塩基多型）をタイピングし、2 個の新規肥満関連遺伝子 SCG3 と MTMR9 を同定してきた。SCG3、MTMR9 とともに食欲中枢である視床下部に発現しており、食欲調節に関連していることが示唆された。SCG3 は食欲促進ペプチドのオレキシン、MCH、NPY 発現ニューロンに発現していた。細胞内発現実験により、SCG3 とオレキシン、MCH、NPY が分泌顆粒を形成している可能性が高いことを報告した。しかしながら、SCG3 とオレキシン、MCH、NPY との結合が証明されず、介在する因子の存在が示唆された。MTMR9 も食欲調節ペプチドのオレキシン、NPY、POMC ニューロンに発現していた。高脂肪食負荷による肥満で視床下部における MTMR9 の発現は低下し、肥満発症に関連していることを報告してきた。

ゲノムワイド相関解析研究 (GWAS) により BMI に関連する遺伝子が報告されてきている。その中で FTO 遺伝子のイントロン 1 に存在する SNP は日本人においても肥満と強く相関することを報告してきた。

2. 研究の目的

第一の目的として肥満関連遺伝子の SCG3 と MTMR9 の機能解析を行い、これらの遺伝子が肥満発症にどのように関連しているかを検討する。

第二の目的として新たな肥満、異所性脂肪蓄積としての内臓脂肪蓄積や脂肪肝（非アルコール性脂肪肝）、メタボリックシンドロームに関連した遺伝子を検索する。

3. 研究の方法

1) SCG3 と結合するタンパクの検索と機能解析

SCG3 と結合するタンパクを検索するため yeast two hybrid を行った。得られたクロー

ンを用いて、免疫沈降反応を行い、実際に SCG3 に結合するか検討した。SCG2 が結合タンパクとして同定されたので、SCG2 にたいする抗体を購入し、免疫組織染色を行った。また、in situ hybridization も行い、脳内での発現部位を検討した。SCG2 を細胞内に強制発現させ、SCG3 や NPY、オレキシン、MCH、POMC との細胞内発現部位を検討した。高脂肪食負荷や絶食をさせたマウスの視床下部を切り出し、視床下部における SCG2 の発現の変化を検討した。最後に SCG2 の分子機構を検討するため aggregation assay を行った。

2) 肥満関連遺伝子の検索

肥満症例 (BMI>30kg/m²) 1129 例、正常体重 (BMI<25kg/m²) 1736 例でケース・コントロール相関解析を行った。欧米で報告された 14 ヶ所の肥満感受性領域 (NEGR1、SEC16B、TMEM18、ETV5、GNPDA2、PRL、BDNF、MTCH2、FAIM2、SH2B1、MAF、NPC1、MC4R、KCTD15) に存在する 27SNP についてインベーター法、あるいは TaqMan 法にてタイピングを行った。リスクアレルの保有数で遺伝型を 0、1、2 に変換した。SNP、性別、年齢を説明変数、肥満の有無を従属変数とし、ロジスティック回帰分析を行い、P 値とオッズ比を計算した。

3) メタボリックシンドローム関連遺伝子の検索

メタボリックシンドローム疾患症例 729 人、コントロール 441 人を用いた。脂質代謝異常、糖代謝異常、高血圧のない正常体重 (BMI<25kg/m²) の人をコントロールとした。第二セットとして、メタボリックシンドローム疾患症例 351 例、コントロール 87 例を対象とした。2006 年までに肥満関連遺伝子として報告されていた 85 遺伝子 336SNP についてインベーター法にて遺伝子型を決定した。統計は 2) と同じ方法を用いた。

メタボリックシンドローム疾患症例 1096 人とコントロール 581 人を対象として GWAS で同定された 19 ヶ所の肥満感受性領域 (NEGR1、SEC16B、TMEM18、ETV5、GNPDA2、BDNF、MTCH2、SH2B1、FTO、MAF、MC4R、KCTD15、SCG3、MTMR9、TFAP2B、MSRA、LYPLAL1、GCKR、FADS1) の 33SNP についても同様に検討した。

4) 内臓脂肪関連遺伝子の検索

CT で測定した内臓脂肪面積、皮下脂肪面積のデータのある 1228 人を対象に、GWAS で同定されたウエスト径に関連する 6 ヶ所の領域 (NRXN3、TFAP2B、MSRA、LYPLAL1、FTO、MC4R) の 7SNP についてインベーター

一法にて遺伝子型を決定した。内臓脂肪面積あるいは皮下脂肪面積を従属変数として、遺伝子多型（リスクアレル保有数で0、1、2に変換）、性別、年齢を説明変数として重回帰分析を行った。

症例を1279人に増やし、10ヵ所の肥満感受性領域（NEGR1、SEC16B、TMEM18、ETV5、GNPDA2、BDNF、MTCH2、SH2B1、MAF、KCTD15）の12SNPについて同様の検討を行った。メタボリックシンドロームの代謝異常に含まれる高血圧関連領域（FGF5、CACNB2、C10orf107、CYP17A1、NT5C2、PLEKHA7、ATP2B1、ARID3B、CSK、PLCD3、ZNF652の12SNP）と2型糖尿病関連領域（NOTCH2、THADA、PPARG、ADAMTS9、IGF2BP2、VEGFA、JAZF1、CDKN2A/B、HHEX、TCF7L2、KCNQ1、KCNJ11、EXT2、MTNR1B、DCD、TSPAN8/LGR5、FTOの23SNP）についても、それぞれ内臓脂肪、皮下脂肪との関連を検討した。

5) 非アルコール性脂肪肝炎関連遺伝子の検索

肝臓の中性脂肪量と相関が報告されたPNPLA3遺伝子上のrs738409と非アルコール性脂肪肝炎のケース・コントロール相関解析を行った（ケース253人、コントロール578人）。候補遺伝子解析としてAGTR1遺伝子のSNPについても同様の検討を行った（ケース167人、コントロール435人）。

4. 研究成果

1) SCG3と結合するタンパクの検索と機能解析

SCG3と結合するタンパク質としてSCG2を同定した。SCG2は視床下部に高発現し、特にオレキシン、MCH、NPY、POMCニューロンに高発現していた。また、SCG2は食欲調整ペプチドのオレキシン、MCH、NPY、POMCと結合した。SCG2はオレキシン、MCH、NPY、POMCの自己凝集を促進する作用があることを明らかにした。以上の結果からSCG3はSCG2を介して、オレキシン、MCH、NPY、POMCと結合し、分泌顆粒を構成することが示唆された。SCG3とSCG2の視床下部における発現は絶食にて増加した。しかし、高脂肪食負荷による肥満や遺伝性肥満であるob/obマウスでは発現に変化を認めなかった。このことから、SCG2、SCG3は急激な体重減少や代謝の変化（インスリン、血糖値、レプチンの低下）に伴いその発現量が増加し、食欲調節に関与していることが示唆された（3）。

2) 肥満関連遺伝子の検索

海外から新たに肥満関連遺伝子が報告さ

れたので、日本人において肥満との関連性を検討した。すでに報告しているFTOに加えて、SEC16B（rs10913469、 $P=0.000012$ 、オッズ比=1.31 [1.16–1.48]）、TMEM18（rs7561317、 $P=0.00015$ 、オッズ比=1.45 [1.20–1.75]）が日本人でも有意に肥満と相関することが明らかとなった。GNPDA2（rs10938397）、BDNF（rs4923461）、FAIM2（rs7138803）は $P<0.05$ と弱い相関を認め、日本人でも肥満との関連性が示唆された。TMEM18、BDNFは視床下部に多く発現している。また、SEC16BはSCG2やSCG3と同様に分泌に関わるタンパク質である。BDNFは食欲調整ペプチドそのものである。以上から、視床下部における食欲調整ペプチドとその分泌機構が肥満発症に重要であることがわかってきた（5）。2012年に、東アジア人でのメタ解析でFTOが最も肥満との相関が強く次いでSEC16Bであることが報告されており、日本人でもこの2遺伝子は重要であることが明らかとなった。

3) メタボリックシンドローム関連遺伝子の検索

GWASの報告が相次ぐ以前より肥満関連遺伝子として報告されてきた遺伝子85個に存在する336SNPについて系統的にメタボリックシンドロームとの関連性を検討した。その結果、MKKS/BBS6遺伝子上の3個のSNP（rs2294901、rs1547、rs1545）が有意にメタボリックシンドロームに関連していることが示された。MKKS遺伝子上のtagSNPについて検討し、最もメタボリックシンドロームとの相関が強かったのはrs6077785で $P=1.3\times 10^{-5}$ 、オッズ比=1.48（1.23–1.77）であった。MKKS/BBS6はフランス人やギリシャ人においても代謝異常との関連が示されており、メタボリックシンドローム発症に重要な遺伝子であることを報告した（1）。

この報告の後、GWASにより肥満感受性領域が報告され、日本人でも肥満に関連していることを見出した（5）ので、次にこれらの肥満感受性領域がメタボリックシンドロームに関連しているか検討した。私たちが報告しているSCG3（rs3764220、 $P=0.0010$ 、オッズ比3.74 [1.70–8.23]）、MTMR9（rs2293855、 $P=0.0015$ 、オッズ比=1.43 [1.15–1.78]）に加えて海外で報告されたFTO（rs1558902、 6.6×10^{-5} 、オッズ比=1.47 [1.22–1.78]）が有意にメタボリックシンドロームに相関することが明らかとなった。糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧のどの代謝異常のいずれにも関連しており、これらの遺伝子は肥満発症に主たる影響を及ぼし、肥満発症に伴い、各代謝異常を引き起こしていることが推測された（8）。

4) 内臓脂肪関連遺伝子の検索

肥満のなかでも内臓脂肪型肥満がメタボリックシンドローム発症に重要なリスクファクターである。内臓脂肪蓄積を推定するのに、一般的にはウエスト径が用いられている。しかし、皮下脂肪の影響もかなり受ける。そこで私たちは CT で測定した内臓脂肪面積、皮下脂肪面積のある症例で内臓脂肪蓄積関連遺伝子を検索した。ウエスト径に関連していることが報告されている SNP について解析を行ったところ、FTO の SNP (rs1558902) のみが内臓脂肪面積 ($\beta=5.764$, $P=0.045$)、皮下脂肪面積 ($\beta=14.417$, $P=0.0027$) に関連していることが明らかとなった (6)。

肥満感受性領域についても内臓脂肪蓄積との関連を検討した。その結果、SH2B1 の rs7498665 が内臓脂肪面積に強い相関 ($\beta=11.717$, $P=0.00047$) を示したが、皮下脂肪との相関は認めなかった。SH2B1 は内臓脂肪蓄積に重要な役割を果たすことが示唆された (9)。

メタボリックシンドロームは複数の代謝異常の集合である。GWAS により高血圧、2 型糖尿病、脂質代謝異常に関連する SNP が同定されてきているので、それらの SNP と内臓脂肪蓄積との関連を検討した。高血圧感受性領域のうち連鎖不平衡にある CYP17A1 の rs1004467 (内臓脂肪面積、 $\beta=-0.044$, $P=0.0018$; 皮下脂肪面積、 $\beta=-0.033$, $P=0.00039$) と NT5C2 の rs11191548 (内臓脂肪面積、 $\beta=-0.043$, $P=0.0043$; 皮下脂肪面積、 $\beta=-0.031$, $P=0.0021$) が女性で内臓脂肪、皮下脂肪を減少させることが明らかとなった。性別に依存した内臓脂肪蓄積に関連する SNP が存在することを明らかにした (10)。

2 型糖尿病の SNP では FTO 以外には内臓脂肪面積、皮下脂肪面積に関連するものは見いだせなかった。糖尿病関連遺伝子のうち FTO は内臓脂肪蓄積によるインスリン抵抗性による糖尿病発症、他の遺伝子は膵臓 β 細胞からのインスリン分泌低下による糖尿病発症に関与していることが示唆された (11)。

5) 非アルコール性脂肪肝炎関連遺伝子の検索

内臓脂肪蓄積がメタボリックシンドローム発症に中心的働きをすることは、様々な研究により証明されてきている。近年、本来脂肪は皮下に蓄積するものであり、内臓脂肪蓄積は異所性脂肪蓄積と称されるようになってきた。異所性脂肪蓄積には脂肪肝 (非アルコール性脂肪肝炎) も含まれる。脂肪肝がある人は内臓脂肪も蓄積しており、異所性脂肪蓄積がメタボリックシンドローム発症に重要であると注目されてきている。そこで、私

達は候補遺伝子として AGTR1 遺伝子の SNP について非アルコール性脂肪肝炎との関連性を検討した。AGTR1 遺伝子上の SNP は 2 つの連鎖不平衡ブロックに分かれており、遺伝子の 5'側の 5SNP (rs3772622, rs3772633, rs2276736, rs3772630, rs3772627) が非アルコール性脂肪肝炎と有意な相関を示した (2)。特に rs3772622 が強い相関を認めた ($P=0.0000012$, オッズ比 1.95 [1.49–2.55])。

GWAS にて肝臓の中性脂肪含量との相関が報告された PNPLA3 遺伝子上の rs738409 と非アルコール性脂肪肝炎との関連についても検討を行った。遺伝子多型 rs738409 は非アルコール性脂肪肝炎に非常に強く相関していた ($P=9.4 \times 10^{-10}$, オッズ比 1.73 [1.25–2.38])。この SNP は非アルコール性脂肪肝炎の進行度を示す ALT とも強く相関しており ($P=9.1 \times 10^{-6}$)、非アルコール性脂肪肝炎の発症と進展に関連していることが示された (7)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

1. Hotta K, Nakamura T, Takasaki J, Takahashi H, Takahashi A, Nakata Y, Kamohara S, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Masuzaki H, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Hamaguchi K, Tanaka K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Nakao K, Sakata T, Matsuzawa Y, Kamatani N, Nakamura Y: Screening of 336 single-nucleotide polymorphisms in 85 obesity-related genes revealed McKusick-Kaufman syndrome gene variants are associated with metabolic syndrome. *J Hum Genet* 54(4):230-235 (2009). (査読有) DOI: 10.1038/jhg.2009.16.

2. Yoneda M, Hotta K, Nozaki Y, Endo H, Uchiyama T, Mawatari H, Iida H, Kato S, Fujita K, Takahashi H, Kirikoshi H, Kobayashi N, Inamori M, Abe Y, Kubota K, Saito S, Maeyama S, Wada K, Nakajima A: Association between angiotensin II type 1 receptor polymorphisms and the occurrence of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 29(7):1078-1085 (2009). (査読有) DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.01988.x.

3. Hotta K, Hosaka M, Tanabe A, Takeuchi T: Secretogranin II binds to secretogranin

III and forms secretory granules with orexin, neuropeptide Y, and POMC. *J Endocrinol* 202(1):111-121 (2009). (査読有) DOI: 10.1677/JOE-08-0531.

4. Yoneda M, Hotta K, Nozaki Y, Endo H, Tomeno W, Watanabe S, Hosono K, Mawatari H, Iida H, Fujita K, Takahashi H, Kirikoshi H, Kobayashi N, Inamori M, Kubota K, Shimamura T, Saito S, Maeyama S, Wada K, Nakajima A: Influence of inducible nitric oxide synthase polymorphisms in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology Res* 39(10):963-971 (2009). (査読有) DOI: 10.1111/j.1872-034X.2009.00539.x.

5. Hotta K, Nakamura M, Nakamura T, Matsuo T, Nakata Y, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Masuzaki H, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Kawamoto M, Ueno T, Hamaguchi K, Tanaka K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Nakao K, Sakata T, Matsuzawa Y, Kamatani N, Nakamura Y: Association between obesity and polymorphisms in SEC16B, TMEM18, GNPDA2, BDNF, FAIM2 and MC4R in a Japanese population. *J Hum Genet* 54(12):727-731 (2009). (査読有) DOI: 10.1038/jhg.2009.106.

6. Hotta K, Nakamura M, Nakamura T, Matsuo T, Nakata Y, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Kawamoto M, Masuzaki H, Ueno T, Hamaguchi K, Tanaka K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Nakao K, Sakata T, Matsuzawa Y, Nakamura Y, Kamatani N: Polymorphisms in NRXN3, TFAP2B, MSRA, LYPLAL1, FTO and MC4R and their effect on visceral fat area in the Japanese population. *J Hum Genet* 55(11):738-742 (2010). (査読有) DOI: 10.1038/jhg.2010.99.

7. Hotta K, Yoneda M, Hyogo H, Ochi H, Mizusawa S, Ueno T, Chayama K, Nakajima A, Nakao K, Sekine A. Association of the rs738409 polymorphism in PNPLA3 with liver damage and the development of nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Med Genet* 11(1):172 (2010). (査読有) DOI: 10.1186/1471-2350-11-172.

8. Hotta K, Kitamoto T, Kitamoto A, Mizusawa S, Matsuo T, Nakata Y, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Hamaguchi K, Tanaka K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Sakata T, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A. Association of variations in the FTO, SCG3 and MTMR9 genes with metabolic syndrome in a Japanese population. *J Hum Genet Sep*;56(9):647-51 (2011). (査読有) DOI: 10.1038/jhg.2011.74.

9. Hotta K, Kitamoto T, Kitamoto A, Mizusawa S, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A. Computed tomography analysis of the association between the SH2B1 rs7498665 single-nucleotide polymorphism and visceral fat area. *J Hum Genet* 56(10):716-9 (2011). (査読有) DOI: 10.1038/jhg.2011.86.

10. Hotta K, Kitamoto A, Kitamoto T, Mizusawa S, Teranishi H, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A. Genetic variations in the CYP17A1 and NT5C2 genes are associated with a reduction in visceral and subcutaneous fat areas in Japanese women. *J Hum Genet* 57(1):46-51 (2012). (査読有) DOI: 10.1038/jhg.2011.127.

11. Hotta K, Kitamoto A, Kitamoto T, Mizusawa S, Teranishi H, So R, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T,

Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A. Association between type 2 diabetes genetic susceptibility loci and visceral and subcutaneous fat area as determined by computed tomography. *J Hum Genet* 57(5):305-310 (2012) (査読有) DOI: 10.1038/jhg.2012.21.

〔学会発表〕(計 10 件)

海外学会

1. Hotta K, Nakamaura T, Wada J, Masuzaki H, Funahashi T, Hamaguchi K, Tanaka K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Nakao K, Kamatani N: Screening of 336 single nucleotide polymorphisms (SNPs) in 85 obesity-related genes revealed that MKKS and MYO9A variants are associated with metabolic syndrome. 45th General Assembly of the European Association for the Study of Diabetes. 1 October 2009, Vienna, Austria.

国内学会

1. 堀田紀久子、中田由夫、松尾知明、蒲原聖可、和田淳、小谷一晃、嶺尾郁夫、浜口和之、益崎裕章、船橋徹、宮崎滋、徳永勝人、山田研太郎、田中喜代次、花房俊昭、及川眞一、吉松博信、坂田利家、松澤佑次、中尾一和：「FTO、SH2B1 の遺伝子多型は内臓脂肪面積と関連している」第 32 回日本肥満学会 2011 年 9 月 24 日 兵庫県淡路市.

2. 堀田紀久子、北本卓也、北本綾、米田正人、中島淳、上野隆登、兵庫秀幸、越智秀典、茶山一彰、関根章博、中尾一和：「PNPLA3 遺伝子上の rs738409 と非アルコール性脂肪肝炎とのケース・コントロール相関解析」第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 2011 年 5 月 21 日 北海道札幌市.

3. 堀田紀久子、船橋徹、嶺尾郁夫、和田淳、浜口和之、益崎裕章、吉松博信、坂田利家、花房俊昭、松澤佑次、中尾一和：「NRXN3、TFAP2B、MSRA、LYPLAL1、FTO、MC4R 遺伝子多型と内臓脂肪面積、皮下脂肪面積との相関」第 84 回日本内分泌学会学術総会 2011 年 4 月 23 日 兵庫県神戸市.

4. 堀田紀久子、中田由夫、松尾知明、蒲原聖可、和田淳、小谷一晃、嶺尾郁夫、浜口和之、益崎裕章、船橋徹、宮崎滋、徳永勝人、田中喜代次、山田研太郎、花房俊昭、及川眞

一、吉松博信、坂田利家、松澤佑次、中尾一和：「欧米人で同定された肥満感受性領域の日本人における検討」第 31 回日本肥満学会 2010 年 10 月 1 日 群馬県前橋市.

5. 堀田紀久子、中田由夫、松尾知明、蒲原聖可、和田淳、伊藤直人、嶺尾郁夫、浜口和之、船橋徹、宮崎滋、徳永勝人、益崎裕章、田中喜代次、山田研太郎、花房俊昭、及川眞一、吉松博信、中尾一和、坂田利家、松澤佑次：「メタボリックシンドローム関連遺伝子の同定」第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会 2010 年 5 月 29 日 岡山県岡山市.

6. 堀田紀久子：「セクレトグラニン 3 に結合するセクレトグラニン 2 の視床下部における意義」第 30 回日本肥満学会 2009 年 10 月 9 日 静岡県浜松市.

7. 堀田紀久子、中村道大、草野律子、浜口和之、中村佑輔：「欧米人ゲノムワイド関連解析で同定された肥満感受性領域と日本人における高度肥満との関連」日本人類遺伝学会第 54 回大会 2009 年 9 月 24 日 東京都品川区.

8. 堀田紀久子、米田正人、中島淳：「非アルコール性脂肪肝障害 (NAFLD) と AGTR1 多型との相関解析」第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会 2009 年 5 月 24 日 大阪府大阪市.

9. 堀田紀久子、穂坂正博、竹内利行：「肥満発症における視床下部の役割 - 遺伝子多型解析からのアプローチ」第 82 回日本内分泌学会学術総会 2009 年 4 月 23 日 群馬県前橋市.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堀田紀久子 (KIKUKO HOTTA)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号：30360639