

肥満の遺伝的要因：Fat Mass and Obesity Associated Gene (*FTO*遺伝子) 一塩基多型の関与

行正 信康^{1)*}, 大星 航¹⁾, 林 恵輔²⁾, 中村 丈洋¹⁾

¹⁾香川県立保健医療大学保健医療学部臨床検査学科

²⁾香川県立保健医療大学大学院保健医療学研究科

Association of Single Nucleotide Polymorphisms of the Fat Mass and Obesity Associated Gene with Body Mass Index

Nobuyasu Yukimasa^{1)*}, Wataru Oboshi¹⁾, Keisuke Hayashi²⁾, Takehiro Nakamura¹⁾

¹⁾Department of Medical Technology, Kagawa Prefectural University of Health Sciences

²⁾Graduate School of Health Sciences, Kagawa Prefectural University of Health Sciences

要旨

わが国においても糖尿病, 高血圧, 脂質代謝異常, 動脈硬化などの生活習慣病が増加している。肥満, 特に内臓脂肪蓄積は生活習慣病の重要な因子である。肥満発症には, 過食と運動不足などの環境要因が関与する。しかし, 遺伝的要因の影響は約60%と推定されている。近年の全ゲノム関連解析により, 肥満への関与が明らかにされた*FTO*遺伝子 (fat mass and obesity associated gene) の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism, SNP) と体格指数 (body mass index, BMI) との関連性を予備的研究として検証した。その結果, 日本人においてもBMIと*FTO*遺伝子SNPとの関連性を認められた。われわれが標的にした*FTO*遺伝子SNPの判定で, 肥満要因の一つが判断できる可能性が示唆された。しかし, 責任SNPの特定のためにはさらに大規模な検討が必要である。また, 肥満の遺伝因子を判定する検診検査を構築した後, 発症予防のための前向き研究が望まれる。そして, このような研究は保健医療系大学が行うことのできる地域社会への貢献例になり得る。

Abstract

In Japan, lifestyle-related diseases, such as diabetes, hypertension, abnormal lipid metabolism, and arteriosclerosis, are increasing. Obesity, particularly visceral fat accumulation, is an important factor contributing to lifestyle-related diseases. Environmental factors, such as overeating and lack of exercise, are involved in the development of obesity. However, genetic factors account for about 60% of obese cases.

An association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the fat mass and obesity associated gene (*FTO* gene), whose involvement in obesity was revealed by a recent genome-wide analysis, and body mass index (BMI) was investigated in the present preliminary study of Japanese individuals. Results showed that, the SNPs of the *FTO* gene were associated with BMI, suggesting that they may serve as predictors of obesity. However, a large-scale study is needed to identify SNPs responsible for obesity. In addition, a screening test should be established for obesity genes for use in prospective screening for obesity prevention. Through such studies, health and medical universities can contribute to public health.

Key Words: 生活習慣病 (life-style related disease), 肥満 (obesity), 体格指数 (body mass index, BMI), *FTO*遺伝子 (fat mass and obesity associated gene), 一塩基多型 (single nucleotide polymorphism, SNP)

*連絡先: 〒761-0123 香川県高松市牟礼町原281番地1 香川県立保健医療大学保健医療学部臨床検査学科 行正 信康

* Correspondence to: Nobuyasu Yukimasa, Department of Medical Technology, Faculty of Health Science, Kagawa Prefectural University of Health Sciences, 281-1, Hara, Mure-cho, Takamatsu, Kagawa 761-0123, Japan
E-mail: yukimasa@chs.pref.kagawa.jp

はじめに

わが国においても食生活やライフスタイルの欧米化にともない、糖尿病、高血圧、脂質代謝異常、動脈硬化などの生活習慣病が増加してきている。これらの代謝異常は冠動脈疾患の危険因子となる。そして、肥満、特に内臓脂肪蓄積は生活習慣病の重要な因子である。肥満発症には、過食と運動不足などの環境要因が影響することは間違いないが、遺伝的要因の関与も明らかで、遺伝子多型の影響は約60%であると報告¹⁾された。エネルギーバランスの分子機構に関する機序から、 β 3アドレナリン受容体遺伝子多型におけるアミノ酸置換(Trp64Arg)が肥満に関与すると注目²⁾されたが、その後の追試の結果、その影響は小さく、若年層における関与は有意ではないと報告³⁾されている。近年、ヒト全ゲノムをカバーする一塩基多型 single nucleotide polymorphism (以下SNP)を調査するゲノムワイド関連解析genome-wide association study (以下GWAS)の結果、疑いなく肥満に関与する遺伝子が明らかとなった。その一つに、16番染色体長腕12.2領域(16q12.2)に座位し、2型糖尿病の遺伝要因研究から発見された*FTO*遺伝子(fat mass and obesity associated gene)のSNPが白色人種の肥満発症に関与することが報告された⁴⁻⁶⁾。その後、日本人における関連報告⁷⁻⁹⁾がなされたが、SNPの影響には人種・民族差が存在し、*FTO*遺伝子においてもヨーロッパ人と非ヨーロッパ人では異なるSNPの影響が指摘¹⁰⁾されている。すなわち、多数指摘された*FTO*遺伝子のSNPにおいて、日本人に特有の責任SNPを特定することが重要である。そこで、われわれは、埼玉県関連の地域住民を対象とする大規模な調査を実施し、*FTO*遺伝子の責任多型を明確にするとともに、この結果に基づく生活習慣改善の提案と指導を実行することにより、地域住民の健康維持・増進への貢献が可能なかを検証する前向き研究を目標に掲げ研究を開始した。

対象と方法

1. 対象

本研究の初年度は、埼玉県立大学の学生および教職員に協力を要請し、同意の得られた学生・教職員を対象とした。予備的研究として34名のサンプル(20代前半から50代後半、男性14名、女性20名)について解析を行った。なお、本研究は埼玉県立大学倫理審査委員会の承認(受付番号25062号)を得た後に行った。

2. 方法

サンプルの採取は、非侵襲的にゲノムDNAを採取するため、口腔内粘膜細胞を提供者自身で擦過ブラシにより採取した。採取検体を指定場所に提出する際、身長・体重・年齢(年代)・性別を自己記載することにより特定不可能匿名化を施し提供者(主に学生)の人権擁護に

配慮した。

細胞からのゲノムDNAの抽出は、Genra Puregene Buccal Cell kit (QIAGEN社)を使用した。SNP検出方法は、ポリメラーゼ連鎖反応 polymerase chain reaction (以下PCR)を利用する技術を応用し、DNAキャピラリーシーケンサー(310 Genetic Analyzer, Applied Biosystems社)を使用して直接塩基配列決定法を実施した。対象者から抽出したゲノムDNAを鋳型として、各SNPを含む遺伝子領域をTaKaRa Ex Taq kit (TaKaRa社)を用い特異的にPCR増幅した。PCR産物をExoSAP-IT (Affymetrix社)により簡易精製した後、精製PCR産物を用い直接Dye Terminator法によるサイクルシーケンシング反応(BigDye Terminator Cycle Sequencing kit v.3.1, Applied Biosystems社)を実施した。サイクルシーケンシング反応産物をBigDye XTerminator kit (Applied Biosystems社)で精製後、310 Genetic Analyzerによる解析でSNPタイプを判定した。また、対象者の身長と体重から体格指数 body mass index (以下BMI)を算出し、BMI値 25.0kg/m²以上の肥満群と未満の正常群に群別し、各SNPタイプの影響を検証した。

3. 標的とした*FTO*遺伝子のSNP

予備的研究として、*FTO*遺伝子SNPの第1標的は、先行報告⁴⁻⁹⁾を参考にし、肥満との関連性が強く示唆されている以下5種類のSNPタイプを判定した。

- ① rs1421085 C/T (Ancestral Allele: T, Minor Allele Count: C=0.25)
- ② rs1558902 A/T (Ancestral Allele: T, Minor Allele Count: A=0.25)
- ③ rs1121980 C/T (Ancestral Allele: C, Minor Allele Count: T=0.37)
- ④ rs8050136 A/C (Ancestral Allele: C, Minor Allele Count: A=0.34)
- ⑤ rs9939609 A/T (Ancestral Allele: T, Minor Allele Count: A=0.36)

なお、①~⑤のSNPは、*FTO*遺伝子第1イントロンにおいて5'上流から①→⑤の順序で存在する(図1)。米

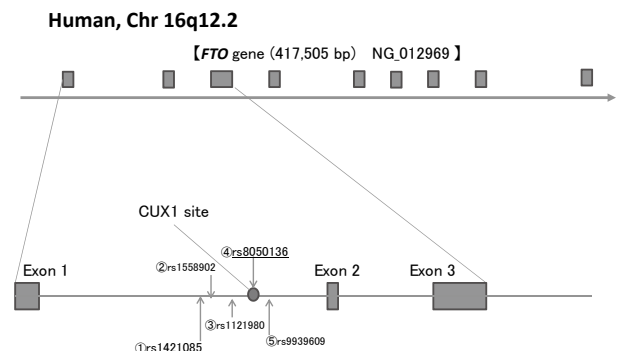


図1 Fat Mass and Obesity Associated (*FTO*) 遺伝子と対象SNPの座位

NCBIデータベース(NG_012969)を図示化して引用。
Human, Chr 16q12.2: ヒト第16番染色体長腕12.2領域。
CUX1 site: cut-like homeobox 1 結合配列部位。

表1 *FTO*遺伝子SNP判定用PCRおよび塩基配列決定プライマー

標的SNP			Tm値	産物長
① rs1421085	Sense	5'-CCATGAGCCAGATTTTCCAT-3'	59.9°C	221 bp
	Anti-sense	5'-CAGTGGAGGTCAGCACAGAG-3'	59.6°C	
② rs1558902	Sense	5'-TGAGACACTACAGGCATTGTG-3'	57.3°C	243 bp
	Anti-sense	5'-GCAGAGCCTCCTTCAGCTT-3'	59.8°C	
③ rs1121980	Sense	5'-TGTCCAGCACAGCAACTAGC-3'	60.2°C	199 bp
	Anti-sense	5'-AGACAGGAGCTGGACCTGAA-3'	60.0°C	
④ rs8050136	Sense	5'-ACAGTGCCAGCTTCATAGCC-3'	60.4°C	183 bp
	Anti-sense	5'-TTGAGGTGCCATTCCTCAAT-3'	60.5°C	
⑤ rs9939609	Sense	5'-TCAAACTGGCTCTTGAATGAA-3'	59.9°C	228 bp
	Anti-sense	5'-TGCTCTCCCCTCCATTCT-3'	59.8°C	

Tm値: melting temperature, bp: base pair

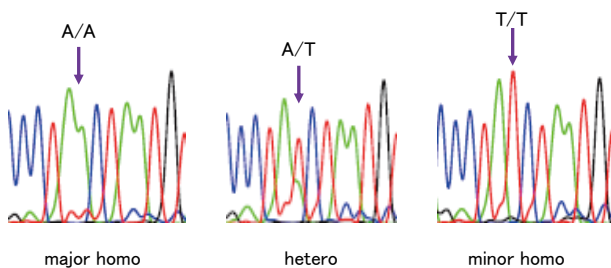


図2 *FTO*遺伝子SNPタイプ判定例 (② rs1558902 T/A)

国立生物工学情報センター (NCBI) データベースから*FTO*遺伝子標準塩基配列 (NG_012969) を入手し、標的SNPを判定するための5種類のPCRプライマーセットを独自に設定した (表1)。対象者ゲノムDNAについて標的①~⑤のPCRを実施し、増幅産物が単一バンドであることを確認した後、サイクルシーケンス反応を用い、

DNAキャピラリーシーケンサーを利用した塩基配列決定 (図2) を試み、多型解析を行い得る条件等を設定した。

結果

研究協力対象者 (34名) における*FTO*遺伝子5種類のSNP解析結果を表2に示した。

*FTO*遺伝子の5種類SNP判定の結果、マイナーアレル保有の対象者を6名確認した。そのうち5名は、BMI値が25.0kg/m²以上の肥満領域であり、いずれもヘテロ接合体であった。一方、BMI値が極めて低い (15.7kg/m²) 対象者1名はマイナーアレルのホモ接合体であった。本研究は対象者を連結不可能匿名化して行ったため、この対象者における生活習慣や身体活動状況、その後の追跡はできていない。また、これら6名の5種類SNPタイプのパターンはすべて共通しており、各SNPが連鎖不

表2 対象者のBMI値と*FTO*遺伝子SNPタイプ判定結果

No.	sex	age	BMI	① rs1421085	② rs1558902	③ rs1121980	④ rs8050136	⑤ rs9939609
1	F	20's	15.7	minor homo	minor homo	minor homo	minor homo	minor homo
2	F	20's	15.8	WT	WT	WT	WT	WT
3	F	20's	16.6	WT	WT	WT	WT	WT
4	F	20's	17.5	WT	WT	WT	WT	WT
5	F	50's	17.9	WT	WT	WT	WT	WT
6	M	40's	18.1	WT	WT	WT	WT	WT
7	F	20's	18.4	WT	WT	WT	WT	WT
8	F	20's	18.8	WT	WT	WT	WT	WT
9	M	30's	19.2	WT	WT	WT	WT	WT
10	F	20's	19.5	WT	WT	WT	WT	WT
11	F	30's	19.8	WT	WT	WT	WT	WT
12	F	20's	19.9	WT	WT	WT	WT	WT
13	F	40's	19.9	WT	WT	WT	WT	WT
14	M	20's	19.9	WT	WT	WT	WT	WT
15	F	20's	20.0	WT	WT	WT	WT	WT
16	M	50's	22.8	WT	WT	WT	WT	WT
17	M	40's	22.9	WT	WT	WT	WT	WT
18	F	20's	22.9	WT	WT	WT	WT	WT
19	F	40's	23.5	WT	WT	WT	WT	WT
20	F	20's	23.8	WT	WT	WT	WT	WT
21	M	20's	24.5	WT	WT	WT	WT	WT
22	M	50's	24.6	WT	WT	WT	WT	WT
23	F	50's	24.6	WT	WT	WT	WT	WT
24	F	40's	24.6	WT	WT	WT	WT	WT
25	M	50's	24.8	WT	WT	WT	WT	WT
26	M	40's	24.8	WT	WT	WT	WT	WT
27	F	20's	25.0	hetero	hetero	hetero	hetero	hetero
28	M	20's	25.1	hetero	hetero	hetero	hetero	hetero
29	M	50's	26.4	hetero	hetero	hetero	hetero	hetero
30	F	50's	27.7	hetero	hetero	hetero	hetero	hetero
31	M	50's	28.3	WT	WT	WT	WT	WT
32	M	20's	29.7	hetero	hetero	hetero	hetero	hetero
33	M	40's	30.8	WT	WT	WT	WT	WT
34	F	30's	37.0	WT	WT	WT	WT	WT

(kg/m²)

WT:wild type (major homo)

平衡のハプロタイプブロックを形成していることが示唆された。

BMI値の2群において、*FTO*遺伝子SNPタイプにマイナーアレル保有者と野生型メジャーホモ保有者の分布頻度をFisher's exact testにより検定すると、 $P<0.01$ であり統計学的有意差を確認した(表3a)。また、男女別の検定においても、各々 $P<0.05$ であり有意差を認め性差の影響はなかった(表3b, c)。ただし、今回の研究協力対象者は完全な無作為抽出とはいえ、肥満傾向男性の協力が多く得られたことなどが影響し、BMI平均値は男性の方が女性よりも高い傾向であった。

表3 BMI値と*FTO*遺伝子SNPタイプの分布比較

a. (全体)

BMI	major homo	minor allele	$P<0.01$
<25.0	25	1	
≥25.0	3	5	

Fisher's exact test

b. (男性)

BMI	major homo	minor allele	$P<0.05$
<25.0	9	0	
≥25.0	2	3	

Fisher's exact test

c. (女性)

BMI	major homo	minor allele	$P<0.05$
<25.0	16	1	
≥25.0	1	2	

Fisher's exact test

考 察

肥満や2型糖尿病などの発症感受性遺伝子は多数報告されているが、これらのデータから発症機序予測などの臨床応用の可能性については依然不明瞭である。GWASにおける「ありふれた疾患や体質は、頻度の高いありふれた遺伝子多型(SNP)で説明できる」という仮説が成り立つと考えられているが、実際、単独遺伝子のSNPだけで1つの疾患や体質を説明できる確率は5~10%程度に過ぎない。したがって、より完全な影響因子を特定するには、その他の関連遺伝子の検索、および、詳細な遺伝子塩基配列の解析による責任SNPの特定が必要である。今回、公立の保健医療系大学の存在意義の一つとして、地域住民の健康維持・増進に貢献できる可能性を念頭においた研究の取組みを開始した。

研究初年度のプライマリー研究として、解析ができた34名の協力者における5種類のSNP判定の結果から、肥満の指標になっているBMI値 25.0kg/m²以上の高値者に*FTO*遺伝子第1イントロンのSNPにおいてマイナーアレル型を有する傾向を認めた。肥満に強く関与することが指摘された*FTO*遺伝子第1イントロンのSNPは20種類以上にもおよぶ。日本人を対象にした先行研究では、Hottaら⁷⁾とKawajiriら⁹⁾はrs9939609(②)、rs1558902

(③)、rs1121980(⑤)が、Omoriら⁸⁾はrs8050136(④)の影響を報告している。これらを参考にしてrs1421085(①)を加え解析した5か所のSNPは、日本人においては同一のハプロタイプブロックを形成していると考えられた。しかし、今回の予備的検討に用いたサンプル数ではこのハプロタイプブロックを代表する責任SNPを特定するにはいたらなかった。今後、ケースコントロールスタディとして大規模な調査解析を実施し、責任SNPを決定する必要がある。

しかしながら、関連する最近の研究報告により、ある程度重要性が示唆される*FTO*遺伝子のSNPを考察することが可能であった。Stratigopoulosら¹¹⁾はrs8050136(④)のマイナーアレルAの保有者は*FTO*遺伝子発現が抑制されていること、その原因が*FTO*遺伝子第1イントロンrs8050136(④)領域における転写調節因子cut-like homeobox 1(CUX1あるいはCUTL1)結合コンセンサス配列の違いを説明し報告した。また、Thorleifssonら¹²⁾による25,000人以上のアイルランド人の大規模研究において、肥満関連遺伝要因として挙げられた候補の中で最も影響の強い領域が*FTO*遺伝子の存在する16番染色体長腕12であり、その中で最もBMIとの関連性が強いSNPがrs8050136(④)であると報告している。さらに、Stratigopoulosら¹³⁾はCUX1による*FTO*遺伝子発現調節に関する詳細な検討を報告し、CUX1はヒストン脱アセチル化酵素を動員して転写活性化因子を除去する機能をもつ転写抑制因子として機能し、rs8050136(④)がマイナーアレルAのときはCUX1結合配列が成立するため、*FTO*遺伝子発現が低下することを明らかにした。

一方、Petersら¹⁴⁾による20,000人以上の調査研究では、アフリカンアメリカンとヨーロッパアメリカンの人種差に影響を受けずBMI値と関連するSNPとして、rs1421085(①)が最も*FTO*遺伝子の機能を評価するのに適したSNPであると報告した。この報告ではrs1421085(①)領域の配列が推定的なCUX1結合部位であると述べられている。これら2か所(rs1421085(①)、rs8050136(④))の*FTO*遺伝子SNPは、Dinaら⁵⁾のヨーロッパ人を対象にした報告では隣り合う別のハプロタイプブロックに存在しているが、rs1421085(①)とrs8050136(④)の2か所SNPを同時に解析することは、*FTO*遺伝子発現量に影響する機能的SNPとして判定することができ、肥満発症のより直接的な遺伝因子のマーカーとして利用できる可能性が示唆された。このことは、著者らが第1標的として選択したSNPが肥満因子のマーカーとして有用であることを裏付けていると考える。

しかし、イントロンに存在するSNPの意味は、遺伝子発現制御のみならず、スプライシングの調節に関わる塩基配列の可能性があり、スプライシングフォームを変化させて蛋白質の構造に影響することも想定できる。このことは、今後の詳細な研究により解決していく必要

謝 辞

がある。FTO遺伝子は、16番染色体長腕12.2領域に存在する417,505bpからなる遺伝子であり、一本鎖DNA、RNA選択性をもつ脱メチル化酵素ファミリーに属している¹⁵⁾。主に摂食と関連して脳幹と視床下部において発現し、摂食行動の終了に関する合図、新陳代謝、エネルギー消費効率を制御していると考えられているが¹⁶⁾、詳細な機能ならびに肥満発症へのメカニズム解明の余地は残されている。

ヒトゲノムDNA全体の約1%にSNPが存在する。このSNPの多様性で個人の体質差を判断することができ、メタボリックシンドローム発症に関わる肥満などの遺伝的要因が明らかになりつつある。肥満との有意な関連が認められたFTO遺伝子には多数のSNPが同定されている。しかし、人種・民族の違いによる連鎖不平衡の影響、たとえば、日本人に特有なSNPの判定や明確な責任SNP決定のためには、さらに大規模集団を対象にした検証と詳細な解析が必要であり、今後は、関連地域の住民および行政等と一体になった連携研究が不可欠である。このような研究は保健医療系大学の存在意義を示す地域貢献の基点となるのではないだろうか。研究の進展により責任SNPが決定された後は、特定SNPを検出する検診検査を構築することなどが可能であり、そのことは臨床検査学料の主戦場となる。

最も重要なことは、予防医学的な観点から地域住民（広くは日本国民）の健康増進に役立てることにある。そのためには、遺伝因子の判定結果に基づく健康指導を行うことで実施する前向きコホート研究を進めることが必要になる。FTO遺伝子に関しては、肥満に関与する遺伝的素因に抗して、運動等による予防が有効である可能性が報告¹⁷⁾されている。今回、追跡調査は不可能であったが、FTO遺伝子SNPのマイナーアリル・ホモ接合体が検出されたBMI値15.7kg/m²の対象者は、サークル活動や日常生活の中での運動習慣が充実している可能性が高い。そのことを実際の前向き研究により立証することが重要である。FTO遺伝子SNP rs8050136タイプの結果により運動負荷を実施した前向き研究¹⁸⁾では、肥満リスクをもつ対象者では、20週間に及ぶ一般的な運動負荷において、非リスク者と比較し脂肪率の減少効果が悪い結果であった。すなわち、肥満リスクを有する対象者への運動負荷の程度や期間などを厳密に設定しなければ効果がないことも考えられる。この先の綿密な研究成果に基づく肥満予防対策の有効性をさらに検証し、生活習慣改善の提案・指導を行うことで、メタボリックシンドロームの予防に向けた取り組みが可能になると考える。今後は、将来発症するであろう非感染性疾患を予測して介入することにより、発症を防止する個別化予防、ないしは精密予防を指す「先制医療」の実現化が急速に進むと考える。

本研究は埼玉県立大学の平成25年度における学長指定奨励研究として承認を受け開始したが、研究責任者（著者）の所属異動に伴い、研究の継続が不可能になり研究の完結ができなかった。サンプル収集等における埼玉県立大学保健医療福祉学部PCR研究会のメンバー（小川俊夫、小林 憲生、西原 賢、井原 寛子、濱口 豊太、村井 美代）諸氏の協力で深謝申し上げますとともに、研究続行の断念について心よりお詫び申し上げます。

文 献

- 1) Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 404(778) : 644-651, 2000.
- 2) Walston J, Silver K, Bogardus C, Knowler WC, *et al.* Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3-adrenergic-receptor gene. *N Engl J Med* 333(6) : 343-347, 1995.
- 3) Matsushita Y, Yokoyama T, Yoshiike N, Matsumura Y, *et al.* The Trp (64) Arg polymorphism of the beta (3)-adrenergic receptor gene is not associated with body weight or body mass index in Japanese: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 88(12) : 5914-5920, 2003.
- 4) Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, *et al.* A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 316(5826) : 889-894, 2007.
- 5) Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, *et al.* Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet* 39(6) : 724-726, 2007.
- 6) Hinney A, Nguyen TT, Scherag A, Friedel S, *et al.* Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. *PLoS One* 12 : e1361, 2007.
- 7) Hotta K, Nakata Y, Matsuo T, Kamohara S, *et al.* Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese. *J Hum Genet* 53 : 546-553, 2008.
- 8) Omori S, Tanaka Y, Takahashi A, Hirose H, *et al.* Association of *CDKAL1*, *IGF2BP2*, *CDKN2A/B*, *HHEX*, *SLC30A8*, and *KCNJ11* with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetes* 57 : 791-795, 2008.
- 9) Kawajiri T, Osaki Y, Kishimoto T. Association of gene polymorphism of the fat mass and obesity associated gene with metabolic syndrome: a retrospective cohort study in Japanese workers. *Yonago Acta medica* 55 :

29–40, 2012.

- 10) Wing MR, Ziegler JM, Langefeld CD, Roh BH, *et al.* Analysis of *FTO* gene variants with obesity and glucose homeostasis measures in the multiethnic insulin resistance atherosclerosis study cohort. *Int J Obes* 35 : 1173–1182, 2011.
- 11) Stratigopoulos G, Padilla S, LeDuc CA, Watson E, *et al.* Regulation of *Fto/Ftm* gene expression in mice and humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 294(4) : 1185–1196, 2008.
- 12) Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, *et al.* Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet* 41(1) : 18–23, 2009.
- 13) Stratigopoulos G, LeDuc CA, Cremona ML, Chung WK, *et al.* Cut-like homeobox 1 (*CUX1*) regulates expression of fat mass and obesity-associated and retinitis pigmentosa GTPase regulator-interacting protein-1-like (*RPGRIP1L*) genes and coordinates leptin receptor signaling. *J Biol Chem* 286(3) : 2155–2170, 2011.
- 14) Peters U, North KE, Sethupathy P, Buyske S, *et al.* A systematic mapping approach of 16q12.2/*FTO* and BMI in more than 20,000 African Americans narrows in on the underlying functional variation: results from the population architecture using genomics and epidemiology (PAGE) study. *PLoS Genet* 9(1) : e1003171, 2013.
- 15) Jia G, Yang CG, Yang S, Jian X, *et al.* Oxidative demethylation of 3-methylthymine and 3-methyluracil in single-strand DNA and RNA by mouse and human FTO. *FEBS Lett* 582(23–24) : 3313–3319, 2008.
- 16) Olszewski PK, Fredriksson R, Olszewska AM, Stephansson, *et al.* Hypothalamic FTO is associated with the regulation of energy intake not feeding reward. *BMC Neuroscience* 10 : 129, 2009.
- 17) Rampersaud E, Mitchell BD, Pollin TI, Fu M, *et al.* Physical activity and the association of common FTO gene variants with body mass index and obesity. *Arch Intern Med* 168(16) : 1791–1797, 2008.
- 18) Rankinen T, Rice T, Teran-Garcia M, Rao DC, *et al.* FTO genotype is associated with exercise training-induced changes in body composition. *Obesity* 18(2) : 322–326, 2010.

受付日 2016年9月28日

受理日 2016年12月7日