

脂肪萎縮症モデル動物としてのスンクス (*Suncus murinus*)

に関する基礎的研究

(Fundamental Research on Suncus (*Suncus murinus*) as an Animal Model  
of Lipodystrophy)

学位論文の内容の要旨

日本獣医生命科学大学大学院獣医学研究科

獣医学専攻博士課程平成 27 年入学

佐 賀 さ や か

(指導教授：新井 敏郎)

全身性または部分性に体脂肪が欠損する脂肪萎縮症は、合併症としてインスリン抵抗性、糖尿病および脂質代謝異常による脂肪肝などを生じる。レプチンは脂肪細胞由来のホルモンであり、脂肪萎縮症の病態生理に重要な役割を果たすと考えられる。スンクス (*Suncus murinus*) は体脂肪が少ない実験小動物であり、ヒト脂肪萎縮症のモデルになる可能性がある。本研究の目的は、このスンクスレプチンの構造と組織分布を明らかにすることである。

まずスンクスレプチンの一次構造を決定するために、RACE法を用いてスンクス *Lep* cDNA をクローニングした。得られたアミノ酸配列 (aa) を他の哺乳動物のレプチンと比較し、相同性モデリングによりタンパク質構造を予測した。

スンクス *Lep* cDNA は、21aa の予測シグナルペプチドを含む推定上のスンクスレプチン前駆体 170aa をコードし、成熟レプチンは 149aa から構成された。成熟レプチンは、他の哺乳動物種のレプチンとは 75~82% の相同性を示した。他の哺乳動物のレプチンには見られない 3 つのアミノ酸残基 VPQ の挿入が CD ループに見出された。この VPQ 挿入は、slippage のようなマイクロインデルによる 9 塩基の塩基対挿入に起因すると考えられた。予測されたスンクスレプチンの立体構造は典型的な 4 つの  $\alpha$  ヘリックス構造を示したが、VPQ 領域はヒトレプチンに比べて少し突出していた。*Lep* mRNA 発現は、白色および褐色脂肪組織においてのみ観察された。

この研究では、スンクスレプチンの構造および組織分布を初めて明らかにした。他の哺乳動物には見られない VPQ の挿入が確認されたことから、スンクスレ

プチンはその生理学的な作用に注目される。よって、スンクスはヒトの脂肪萎縮症のモデル動物、特に合併症のないモデル動物として有用であると考えられる。