

## 論文審査の結果の要旨

申請者名 宇田川 智野

ミトコンドリア脱共役蛋白質 (uncoupling protein;UCP) は、ミトコンドリア内膜での酸化的リン酸化反応を脱共役させ、エネルギーを熱として散逸する機能を有し、エネルギー代謝機構に重要な働きを持つ分子として知られている。ヒトにおいては近年の分子遺伝学的解析により、肥満、脂質代謝、BMI、ウエストヒップ比、糖尿病など関連のある DNA 多型 (1 塩基多型および挿入欠失多型) が報告されている。しかしイヌにおいては、当該遺伝子の分子基盤は不明点が多い。そこで、本研究は特に DNA 多型に焦点をあてイヌの *UCP2* および *UCP3* 遺伝子の分子遺伝学的解析を行っている。

第1章では、*UCP2* および *UCP3* 遺伝子の cDNA 単離と mRNA 発現解析により、部分的 5'非翻訳領域および翻訳領域の cDNA 塩基配列、exon-intron 構造を明らかにした。また、30 種類の組織における標的遺伝子の mRNA 発現分布を RT-PCR 法で解析し、*UCP3* mRNA は *UCP2* mRNA と比較し組織特異的に発現している事を示した。

第2章では、前章で明らかとした標的遺伝子の cDNA 塩基配列を基に、ゲノム DNA を用い各 exon とその周辺領域(intron)の DNA 多型探索を行い、合計 11 犬種 119 個体の解析により、*UCP2* 遺伝子では 10 SNPs (9 intronic、1 exonic) および 4 Indels (intronic) の計 14 個、*UCP3* 遺伝子では 13 SNPs (11 intronic、2 exonic) および 1 Indels (exonic) の計 14 個の DNA 多型を検出した。

第3章では、*UCP2* および *UCP3* 遺伝子の遺伝子型と生化学検査値 (Glucose、Triglyceride、Total Cholesterol、Lactate Dehydrogenase) との相関解析を行い、ラブラドル・レトリバー50 検体の解析において、*UCP2* 遺伝子では遺伝子型と生化学値と相関は認められなかったものの、*UCP3* 遺伝子では遺伝子型頻度と Total Cholesterol 値との間に有意差を認めた 4 SNPs を見出した。これらの結果は、*UCP3* 遺伝子と Total Cholesterol 値の相関を示唆した。

第4章では、Total Cholesterol 値が比較的高い品種と言われている、シェットランド・シープドック 30 個体と柴犬 (対照) 30 個体についてイヌ *UCP2* および *UCP3* 遺伝子領域の DNA 多型分布の比較解析を行い、*UCP2* 遺伝子で 5 SNPs と *UCP3* 遺伝子で 4 SNPs において遺伝子頻度に有意差があることを明らかとした。さらに、*UCP3* 遺伝子で有意差が認められた 4 SNPs のうち 2 SNPs は、第3章で Total Cholesterol 値と関連があった SNP 座位と同一であり、第3章で示

唆された *UCP3* 遺伝子と Total Cholesterol 値との関連を示す知見を支持した。

以上のように、本論文はイヌにおける *UCP2* 遺伝子および *UCP3* 遺伝子について、cDNA の構造およびその発現、exon-intron 構造、SNPs および Indels の同定、遺伝子型と生化学検査値との相関、遺伝的背景の異なる 2 品種間の遺伝子構成などを解析したことで、当該遺伝子と脂質代謝の関連を示唆するなど新規性に富む知見を示し、肥満の機序あるいはその予防に重要な情報を提供するものである。よって、審査委員一同は、平成 27 年 1 月 23 日、学位論文審査申請者に対し、論文の内容ならびに関連事項について試験を行った結果、本申請者が博士（獣医保健看護学）の学位を受けるに必要な学識を有するものと認め、合格と判定した。