

イヌの肥満候補遺伝子の探索と  
遺伝子変異がイヌの代謝機能に与える影響

(The search for canine obesity-related genes and the effects  
of genetic mutation on metabolism in dogs)

学位論文の内容の要旨

獣医生命科学研究科獣医保健看護学専攻博士後期過程平成 25 年入学

宮部 真裕

(指導教員：左向敏紀)

肥満とは、エネルギー摂取量が総エネルギー消費を上回り白色脂肪組織に過剰な脂肪が蓄積された状態である。近年ヒトにおいて肥満関連遺伝子として様々な遺伝子が報告されている。その中でも古くから研究が行われている  $\beta 3$  アドレナリン受容体(ADRB3)遺伝子と近年注目されている G タンパク質結合受容体 120(GPR120)遺伝子についてイヌで一塩基多型(SNP)を探索し、さらに SNP について BCS などとの関連性や変異がタンパク質の機能に与える影響について調査することでイヌの肥満関連遺伝子を調査することを目的として研究を行った。

はじめに、イヌ GPR120 遺伝子についてクローニングおよび組織発現分布解析といった基礎研究を行った後に、シーケンスによりイヌ 141 頭のイヌ GPR120 の塩基配列を解析し SNP の探索を行った。発見された 9 種類の SNP の中でも c.595C>A (p.Pro199Thr)において過体重群が正常群と比較して有意(p=0.022)に遺伝子頻度が高いという結果が得られた。

次にイヌ ADRB3 遺伝子についてシーケンスによりイヌ 160 頭の塩基配列を解析し SNP の探索を行った。発見された 12 種類の SNP の中でも c.749C>T (p.Ser250Phe)の SNP において過体重群において正常群と比較して有意(p=0.0001)に遺伝子頻度が高く肥満との関連を示唆する結果が得られ、さらに c.1121C>G (p.Pro374Arg)の SNP においては低体重群において正常群と比較して有意(p=0.0001)に遺伝子頻度が高く低体重との関連を示唆する結果が得られた。さらに c.1184A>C (p.Pro395Gln)の SNP は解析した個体のうち半数以上の個体で確認されたため、イヌにおける正常配列である可能性が示された。

最後に、イヌ ADRB3 遺伝子の c.749C>T (p.Ser250Phe)、c.1121C>G (p.Pro374Arg)、c.1184A>C (p.Pro395Gln)の 3 種類の SNP と野生型(WT)の 4 種類の多型について受容体の発現系の作成とアゴニストで刺激した際の cAMP 濃度を測定し変異による受容体の代謝機能の差異を検討した。ウエスタンブロットにより 4 種類の

多型全てでタンパク質の発現を確認し、受容体の機能解析では p.Ser250Phe と p.Pro395Gln の多型で WT と比較して cAMP 濃度に差が確認された。

今回の研究で、イヌ GPR120 とイヌ ADRB3 の 2 種類の遺伝子でそれぞれ肥満や低体重に関与する可能性が示された変異が確認された。さらにイヌ ADRB3 遺伝子の変異については 2 種類の変異においてアゴニストの刺激による受容体の代謝機能の微量の差も確認された。これらの結果はイヌの肥満関連遺伝子研究において非常に重要なデータであり、今後様々な遺伝子の解析を行い変異による代謝機能の変化がデータベース化することができればヒトと同様に遺伝子のスクリーニング検査による個体ごとの栄養管理に応用できるかもしれない。