

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 17 日現在

機関番号：32669

研究種目：若手 B

研究期間：平成 22 年度～平成 24 年度

課題番号：22780270

研究課題名（和文）ネコ新規肥満関連遺伝子 SNP の機能解析と臨床応用

研究課題名（英文）Characterisation and clinical analysis of SNP in obese cat

研究代表者

山本 一郎（日本獣医生命科学大学・獣医学部・講師）

研究者番号：00424763

研究成果の概要（和文）：家庭動物の生活習慣の変化に伴う肥満は目立って増えており、ネコでは 2 型糖尿病のリスクを著しく上昇させることが知られている。申請者はネコの *Cdkal1* 遺伝子上の SNP が肥満に感受性があることを明らかにした。ヒト *CDKAL1* はインスリン分泌に関与し、同遺伝子第 5 イントロン中に SNP が存在する事が知られている。ネコ *Cdkal1* 遺伝子上の SNP は第 11 イントロンに存在し、ヒト以外の動物で初の報告となる。

研究成果の概要（英文）：The lifestyle-related illnesses became popular in domestic animal, especially obese, increases the risk of type 2 diabetes in cat. The CDK5 regulatory subunit-associated protein 1-like 1 (*Cdkal1*) gene encodes methylthiotransferase, and the gene contains risk variants for type 2 diabetes in human. Genotyping analysis of single nucleotide polymorphism (SNP) for cat *Cdkal1* revealed that obese cats have different tendency from normal cats. These findings suggest that cat *Cdkal1* may be a candidate marker for genetic diagnosis of obesity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 22 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
平成 23 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
平成 24 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：分子内分泌学

科研費の分科・細目：畜産学・獣医学・応用獣医学

キーワード：疾病予防 制御 SNP CDKAL1 ネコ 肥満 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

近年、家庭動物の生活習慣の変化に伴う肥満は目立って増えており、ネコでは 2 型糖尿病のリスクを著しく上昇させることが知られている。肥満を予防するためにネコが肥満しやすい体質であるか否かを診断する検査技術は未だ確立されていない。

2. 研究の目的

申請者は遺伝子診断法に着目し、特に一塩

基多系解析技術 (SNP) を用いて肥満に関与すると考えられる 4 遺伝子をこれまでに発見した。本申請研究課題は新規に発見したこの肥満ネコ SNP の機能を解析し、家庭動物の臨床検査技術の開発とその応用を目的とする。

3. 研究の方法

申請者が SNP 解析により肥満関連遺伝子と推定した 4 遺伝子の機能が正常型と肥満型で

如何に異なるかは機能解析の遂行無くして
解明が難しいと考える。4 遺伝子の機能は
それぞれ異なるので解析には独自の研究戦略
が必要である。以下はその例であり、

「グレリン、レプチン」正常および肥満型の
ホルモンの合成、正常受容体への結合実験
「SREBP1」転写を制御する下流遺伝子のプロ
モーターを組み込んだレポーターアッセイ
「インスリン受容体」正常および肥満型受容
体を発現する細胞株での情報伝達解析

などが主な機能解析となる。この他、新た
なネコ肥満 SNP の検出を目的として、大規模
なマッピングを行う。上記 SNP を含め、臨床
診断に応用可能な SNP の検出システムをでき
るだけ早い時期に構築を目指すものである。

4. 研究成果

当初、計画に基づき 4 遺伝子 SNP の機能解
析を行ったが、明確な肥満型 SNP の及ぼす生
理作用を明らかにすることができなかった。
肥満したネコのゲノム DNA を用い、ヒトで肥
満に感受性のある SNP を有する遺伝子群のう
ち、cyclin-dependent kinase 5 regulatory
subunit-associated protein 1-like 1
(CDKAL1) 遺伝子上の SNP を検出した
(Yamamoto et al., Veterinary Medicine:
Research and Reports 2013)。ヒト CDKAL1
はインスリン分泌に関与すると考えられて
おり、同遺伝子第 5 イントロン中に SNP が存
在する事が知られている。ネコ Cdkal1 遺伝
子上の SNP は第 11 イントロンに存在し、ヒ
ト以外の動物で初の報告となる。

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 10 件)

Changes in plasma fatty acid composition
in hyperlipidemia dogs. Fujiwara M, Sato
T, Tazaki H, Yamamoto I, Kawasumi K, Arai
T. Asian J. Anim. Vet. Adv., 2013 1-8. DOI:
10.3923/ajava.2013.

cDNA cloning and mRNA expression of cat and
dog Cdkal1. Yamamoto I, Ishikawa S, Li G,
Takemitsu H, Fujiwara M, Mori N, Hatano H,
Suzuki T, Mori A, Nakao N, Kawasumi K, Sako
T, Aray T. Veterinary and Medicine:
Research and Reports. 2012 3:64-69. DOI:
doi.org/10.2147/VMRR.S32540.

Comparison of bone marrow and adipose
tissue-derived canine mesenchymal stem
cells. Takemitsu H, Zhao D, Yamamoto I,

Harada Y, Michishita M, Arai T. BMC Vet Res.
2012 31;8:150. DOI:
10.1186/1746-6148-8-150.

Long term intensive exercise training
leads to a higher plasma malate/lactate
dehydrogenase (M/L) ratio and increased
level of lipid mobilization in horses. Li
G, Lee P, Mori N, Yamamoto I, Arai T. Vet
Res Commun. 2012 36(2):149-55. DOI:
10.1007/s11259-012-9515-0

cDNA cloning and mRNA expression of canine
pancreatic and duodenum homeobox 1 (Pdx-1).
Takemitsu H, Yamamoto I, Lee P, Ohta T,
Mori N, Arai T. Res Vet Sci. 2012 93:770-5.
DOI:10.1016/j.rvsc.2011.11.003

Two chicken neuromedin U receptors:
Characterization of primary structure,
biological activity and tissue
distribution. Yamamoto I, Nakao N, Kaiya
H, Miyazato M, Tsushima N, Arai T, Tanaka
M. Gen Comp Endocrinol. 2011 174:116-23.
DOI: 10.1016/j.ygcn.2011.08.004

Effects of Intestinal Microflora on
Superoxide Dismutase Activity in the Mouse
Cecum. Dobashi Y, Miyakawa Yamamoto I,
Amao H. Exp. Anim. 2011 60(2):133-9. DOI:
http://dx.doi.org/10.1538/expanim.60.13
3

Molecular characterization of structure
and tissue distribution of chicken
neurotensin receptor. Numao M, Sudo H,
Yamamoto I, Nakao N, Kaiya H, Miyazato M,
Tsushima N, Tanaka M. Gen Comp Endocrinol.
2011 171 33-38. DOI:
10.1016/j.ygcn.2010.12.021

Lipogenic gene expression in abdominal
adipose and liver tissues of diet-induced
overweight cats. Lee P, Mori A, Takemitsu
H, Yamamoto I, Arai T. Vet J. 2011
190(2):e150-3. DOI:
10.1016/j.tvjl.2011.04.003

Predisposition for primary hyperlipidemia
in Miniature Schnauzers and Shetland
sheepdogs as compared to other canine
breeds. Mori N, Lee P, Muranaka S, Sagara
F, Takemitsu H, Nishiyama Y, Yamamoto I,
Yagishita M, Arai T. Res Vet Sci. 2010
88(3):394-9. DOI:
10.1016/j.rvsc.2009.12.003

〔学会発表〕(計 15 件)

2012.9.16 藤原めぐみ、佐藤稲子、田崎弘之、石川真悟、川角浩、山本一郎、新井敏郎 高脂血症を呈する犬における脂質代謝動態の検討 第154回日本獣医学会 盛岡

2012.9.16 武光浩史、趙東威、山本一郎、新井敏郎 イヌの骨髄由来幹細胞を用いたインスリン産生細胞の作製の試み 第154回日本獣医学会 盛岡

2012.7.3-7 Hiroshi Takemitsu, D. Zhao, Ichiro Yamamoto, Toshiro Arai. Characterization of stem cell markers on bone marrow and adipose tissue-derived canine mesenchymal stem cells. 15th International Society for Animal Clinical Pathology (ISACP) Ljubljana, Slovenia

2012.7.3-7 Megumi Fujiwara, H. Otsuka, T. Yonezawa, Ichiro Yamamoto, Toshiro Arai. Age-associated alteration in peripheral leukocyte subpopulation and its cytokine synthesis responsibility to insulin in beagle dogs 15th International Society for Animal Clinical Pathology (ISACP) Ljubljana, Slovenia

2012.7.3-7 Ichiro Yamamoto, Akihiro Mori, Hiroshi Takemitsu, Nobuko Mori, G. Li, Koh Kawasumi, Toshiro Arai. cDNA cloning and mRNA expression of dog CDKAL1 15th International Society for Animal Clinical Pathology (ISACP) Ljubljana, Slovenia

2012.7.3-7 G. Li, Peter Lee, Nobuko Mori, Ichiro Yamamoto, Koh Kawasumi, Toshiro Arai. Comparing the use of body fat percentage versus 5-point body condition score for assessing overweight status in dogs by screening plasma metabolite profiles. 15th International Society for Animal Clinical Pathology (ISACP) Ljubljana, Slovenia

2012.6.5-9 Hiroaki Sudo, Ichiro Yamamoto, Nobuhiro Nakao, Nobumichi Tsushima, and Minoru Tanaka. Liver is a main acting site of neurotensin produced in the intestinal tissues at early post-hatch period. 10th International Symposium on Avian Endocrinology, Gifu, Japan

2010.7.25-29 Hiroshi Takemitsu, Ichiro Yamamoto, Nobuko Mori, Toshiro Arai. cDNA cloning and mRNA expression of dog PDX1.

14th International Society for Animal Clinical Pathology (ISACP) Corvallis, Oregon, USA

2010.7.25-29 Ichiro Yamamoto, Fumiya Hayashi, Hiroshi Takemitsu, Nobuko Mori, Toshiro Arai. cDNA cloning and mRNA expression of cat GPR39. 14th International Society for Animal Clinical Pathology (ISACP) Corvallis, Oregon, USA

2010.7.25-29 Asako Shimamura, Masaki Michishita, Miho Sakai, Ichiro Yamamoto, Toshiro Arai. mRNA expression of mammary tumor associated genes in dogs. 14th International Society for Animal Clinical Pathology (ISACP) Corvallis, Oregon, USA

2011/11/23-24 中尾暢宏、山本一郎、須藤裕亮、筒井千尋、坂井貴文、對馬宣道、田中実 ニワトリにおけるニューロメディン U mRNA の発現とその生理作用の検討 第36回日本比較内分泌学会 東京

2011/9/19-21 武光浩史、趙東威、山本一郎、原田恭治、新井敏郎 イヌ骨髄および脂肪由来間葉系幹細胞の ES 細胞マーカーの特徴 第152回日本獣医学会 大阪

2010/9/16-18 島村麻子、道下正貴、酒井美帆、山本一郎、新井敏郎 乳腺腫瘍の犬におけるガン関連遺伝子発現量と病理診断の相関 第150回日本獣医学会 帯広

2010/9/16-18 寺門邦彦、余戸拓也、土田修一、山本一郎、根津欣典、原田恭治、原康、新井敏郎、多川政弘 イヌの涙腺および瞬膜腺におけるアクアポリン (AQP) 5 の mRNA 発現量の比較 第150回日本獣医学会 帯広

2010/9/16-18 武光浩史、山本一郎、森信子、新井敏郎 イヌ PDX1cDNA のクローニングと機能解析 第150回日本獣医学会 帯広

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 一郎（日本獣医生命科学大学・獣医学部・講師）

研究者番号：00424763

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：