

総説

コンパニオンアニマルの品種と遺伝病

土田修一*

日本獣医生命科学大学

要約

コンパニオンアニマルの代表であるイヌの品種には、大きさ、体型、被毛、性格などに著しい多様性が見出され、同一の動物種の範疇に収まりきれない感じさえ受ける。この多様な品種は短期間に人間が行った「壮大な遺伝的実験」により作り上げられたものである。品種に認められる形質は、その特徴ならしめる遺伝子の構成をもとに表現されるものであり、多様な品種は固有な生物学的特徴に関連する遺伝子を解析するための有用な生物学的資源となっている。品種の作出、維持に関連した近親交配は、品種の特徴の創出と共に品種に特有な遺伝病の発症を招来した。しかし、品種内に特徴的な遺伝病は、ヒトの自然発生遺伝性疾患モデル動物としての有用性も示唆する。本稿ではコンパニオンアニマルの代表であるイヌの品種に関連する遺伝病について、遺伝子診断法とその応用の面から解説する。

偉大な遺伝学的実験

ジャパンケネルクラブのホームページ (<http://www.jkc.or.jp/modules/publicdata/>) には年ごとの飼育登録犬種と登録数が掲示されている。2015年1月から12月までの1年間に134犬種、301,605頭が登録されており、イヌの多様性を垣間見ることができる。世界には非公認犬種を含めて700～800の犬種があるとされ、ジャパンケネルクラブには、国際畜犬連盟に公認されている343犬種のうち、194犬種が登録されている。

Ostrander EA と Wayne RK (2005) は、イヌの品種、すなわち犬種について、「かつて人間によって行われた最も偉大な遺伝的実験である」と表現している。また、イヌの品種の広がりに伴い、イヌの病気のいくつかはさまざまな犬種へと分散していったことも、あわせて述べている。イヌやネコの診療に携わる臨床獣医師は品種により発病しやすい疾患があることを知っている。獣医学を学ぶ世界中の獣医師が目を通す獣医内科学の代表的な教科書の一つに Textbook of

Veterinary Internal Medicine (Ettinger SJ, Feldman EC) があげられる。この本ではコンパニオンアニマルに認められる先天性異常と、その異常が高頻度に検出される品種と病態がまとめて記載されている (Congenital defects of the dog, Congenital defects of the cat, 4版, 5版)。また、最新版 (7版) では “Clinical Genomics” 章が設けられ、その中で品種と遺伝病の関係について言及されている。ペットはさまざまな外貌、身体能力、気質、愛くるしさなどにより育種、選抜され、多様な品種が作出されてきた。それぞれの品種はその特徴ならしめる遺伝子の組み合わせを持ち合わせた選別個体であることは言うまでもない。動物の遺伝病については、Online Mendelian Inheritance in Animal (OMIA) (<http://omia.angis.org.au/home/>) と呼ばれるデータベースに詳しい。これは学術論文で報告された動物の遺伝形質ならびに遺伝病を収集したものである。ヒトで Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (<http://omim.org/>) とよばれる遺伝病のデータベースがあり、これを参考に、シドニー大学の Frank Nicholas が動物用にまとめたものである。壮大な遺伝的実験で生まれた特有な表現型を持つ多様なイヌやネコの品種は、イヌおよびネコのみならず、ヒトの病気の解明のためにも利用される貴重な遺伝学的な財産となっている。

コンパニオンアニマルの遺伝病

遺伝病は親から受け継いだ異常な遺伝子により発症する。哺乳動物は遺伝子を両親から1組ずつ、合計2組を貰い受ける。すなわち、各遺伝子を2つずつ持つ。各遺伝子の染色体上の存在部位を遺伝子座 (ローカス) とよび、そこに座る2つの遺伝子を対立遺伝子 (アレル) とよぶ。1つの遺伝子座を占有する2つの対立遺伝子に僅かな違いが認められることがあり、多型とよぶ。同じ対立遺伝子が2つ揃ったものをホモ接合体と表現し、多型を示す2つの対立遺伝子が遺伝子座に存在する場合はヘテロ接合体とよぶ。単一の遺伝子により起こる疾患では、異常な遺伝子を1

* 連絡先: tsuchida@nvl.u.ac.jp

ベドリントン・テリア犬の銅関連性肝炎の遺伝子検査法

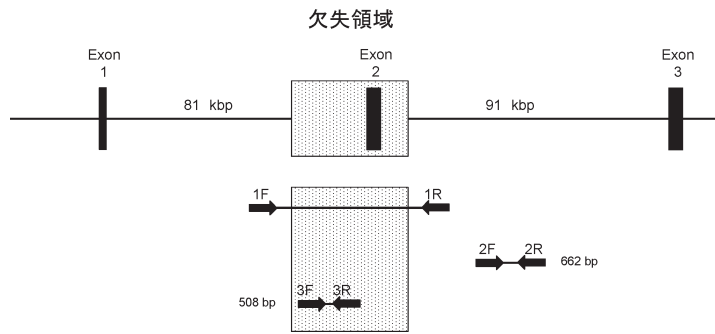


図1 COMMD1 遺伝子の概略とプライマーの位置

つでも受け継ぐと病気を発症する優性に遺伝する場合と、異常な遺伝子を2つ受け継ぎ、正常な遺伝子を1つも受け継がない時に、初めて病気の発症が認められる劣性に遺伝する場合とに分類される。劣性に遺伝する遺伝病では、正常な機能を持つ遺伝子がなく、異常な遺伝子が2つ重なることで病気が起こる。代謝異常に起因する蓄積病はその代表例で、代謝に関わる酵素をコードする2つの遺伝子がともに壊れると、機能的な酵素が作れなくなり、その酵素の代謝前駆物質が蓄積し病気を発症する。正常な遺伝子がホモ接合の場合は言うまでもなく、ヘテロ接合で正常な遺伝子が一つだけ存在する場合には、異常な遺伝子の働きを補い、酵素として十分に機能して正常な代謝を維持する。通常、病気の原因となる異常な遺伝子の頻度は低く、その異常な遺伝子が2つ揃うことは極めて稀で、多くの場合、両親が同じ異常な遺伝子を持つ。両親が同じ遺伝子座に異常な対立遺伝子を2つ持つ確率は両親が血縁である場合に大きくなる。ペットでは品種を維持するための近親性の交配が予想され、劣性遺伝病の発症の可能性が高い環境にある。

イヌの遺伝病の遺伝子診断

ベドリントン・テリア犬では、銅が肝臓に蓄積して発症する特有な銅関連性肝炎（銅中毒症）が知られている。この病気は常染色体性劣性遺伝し、異常な遺伝子が遺伝子座を占めホモ接合体となると発症する。この遺伝病はイヌの第10番染色体上に存在するCOMMD1（別名MURR1）遺伝子に起こった変異が原因である（van De Sluis, et al, 2002）。COMMD1 遺伝子は3つのエクソンから構成され、170 kb に渡り広がる。異常なCOMMD1 遺伝子では、遺伝子の中央部の2番目のエクソンを含む約39.7 kb のDNA断片が抜け落ちる欠失とよばれる変異が起きている（Forman OP, et al, 2005）。正常な遺伝子からは188個のアミ

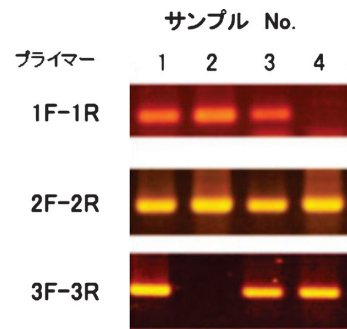


図2 PCR 産物のアガロースゲル電気泳動パターン

ベドリントン・テリア犬種に特徴的に認められる銅関連性肝炎発症患者では、エクソン2を含む39.7 bpの欠失が起こった異常なCOMMD1 遺伝子がホモ接合性に存在する。COMMD1 遺伝子の対立遺伝子の組み合わせは、3つのプライマーセットによるPCR産物の有無により遺伝子構造が推定される（図1）。1Fと1Rのプライマーセットは、異常な遺伝子の欠失部位を挟み、PCR法により正常なCOMMD1 遺伝子からは約40 kbpのPCR産物が予測されるが、たいへん長いため、実際は通常のPCR条件では増幅されない。しかし、欠失のある変異遺伝子からは40 kbpから欠失領域を除去した246 bpのDNA断片が増幅される。2Fと2Rのプライマーはともに欠失とは関連のない部位に存在し、正常遺伝子からも欠失のある変異遺伝子からも同一の662 bpのDNA断片が増幅される。一方、3Fと3Rのプライマーはともに欠失部位に存在し、正常な遺伝子からは508 bpのDNA断片の増幅が期待されるが、欠失の存在する変異遺伝子からは増幅されない。図2は実際にPCR産物をアガロースゲル電気泳動法により分析した時の写真で、サンプル1, 3: 正常な遺伝子と異常な遺伝子のヘテロ接合体、サンプル2: 異常な遺伝子のホモ接合体、サンプル4: 正常な遺伝子のホモ接合体と推測される。（bp: base pair, DNA鎖の塩基数の単位）

ノ酸からなるタンパク質が産生されるが、異常な遺伝子からはエクソン2がコードする真ん中の94個のアミノ酸を欠くタンパク質が産生される。この短い異常

タンパク質は銅を輸送する機能を失い、その結果肝臓に銅が蓄積すると考えられる (de Bie P. et al, 2005)。

特有な欠失を起こしたベドリントン・テリア犬の異常な *COMMD1* 遺伝子は、正常な遺伝子と比較して短くなる。この長さの違いを Polymerase Chain Reaction (PCR) 法による増幅 DNA 断片の有無と長さから推測することが可能である (Forman OP, et al, 2005)。遺伝子診断が実施される以前は、肝臓への銅の蓄積量の測定により診断されていた。肝臓の銅蓄積量の測定には、肝臓バイオプシーのための身体へ侵襲が必要なこと、銅の蓄積が検査水準以上に達する年齢まで診断ができないこと、ヘテロ接合の個体では健常犬と区別がつかないことなどの問題点があった。しかし、遺伝子診断の開発により、結果は個体の検査時の年齢に影響されず、検査材料も問わない、迅速で正確な検査が可能となっている。以上のように、ベドリントン・テリア犬の銅関連性肝炎は常染色体性劣性遺伝病で、大きな欠失の存在する異常な遺伝子のホモ接合体である Affected で発症し、異常な遺伝子と正常な遺伝子を併せ持つヘテロ接合体の Carrier と正常な遺伝子のホモ接合体の Normal では発症は認められない。しかし、Carrier は異常な遺伝子を保有し、異常な遺伝子を次世代に伝える可能性がある。交配に際しては Carrier を繁殖に使用しないことが望まれるが、やむをえず Carrier 個体を用いる場合は、遺伝子型が明らかになっている Normal 個体を用いるべきであろう。この場合、Normal 個体と Carrier 個体が 1:1 で出現するが、発症する Affected 個体は出現しない。

遺伝子診断の応用と限界

遺伝病の遺伝子診断は一生変わらない体細胞の DNA 分子を材料に実施される。そのため、検査実施は年齢に左右されずに何時でも、DNA が含まれているものであれば、血液、毛根、口腔粘膜細胞、尿沈渣など様々なものが診断の材料となる。結果は遺伝子型として得られ、正常な遺伝子のホモ接合体、異常な遺伝子のホモ接合体あるいは正常な遺伝子と異常な遺伝子のヘテロ接合体とに分類される。ベドリントン・テリア犬のように病態の進行にしたがって発症する場合は、検査時に発病していなくとも、将来、発症することを予測可能である。

ペットで行われる遺伝子診断は、特定の遺伝子の特定の変異をターゲットに、その存在の検出を目的として実施されることが一般的である。肝臓に銅が蓄積する銅関連性肝炎を発症する疾患は頻度は低いながらも様々な犬種に認められ、原因遺伝子は様々で、その変異も様々である。しかし、イヌの育種、交配を考える

と、ある犬種に集中して検出される場合では、特定の遺伝子に変異を起こした共通の祖先に由来する異常遺伝子をホモ接合体として持つ場合が推測される。そのため、特定の犬種内に集中して発生する遺伝病は、共通の遺伝子変異を検査することで診断が可能となる。すなわち、ベドリントン・テリア犬種に限っては *COMMD1* 遺伝子のエキソン 2 を含む約 39.7kb の欠失という変異が主なもので、その異常な遺伝子が交配によりベドリントン・テリア犬の集団に広がっていると推測される。そのため、ベドリントン・テリア犬の銅関連性肝炎の遺伝子診断では、この欠失の検出を行って正常か、異常かを決めている。欠失がない一見正常な遺伝子も、細かく調べれば、小さいながらも機能が喪失するような変異が存在する可能性が推測され、また、実際にその存在が示唆されている (de Bie P, et al, 2005)。しかし、このような低頻度で散在する遺伝子変異は検査のターゲットにはならない。ペットの遺伝子診断の多くは、検査対象品種が特定されている。品種作出の過程を考えれば、その理由は理解できる。現行のペットの遺伝子診断は決して万能の検査法ではなく、特定の品種に特異的に発生する病気で原因遺伝子がすでに明らかにされている場合に、その遺伝子変異と同じ異常を持っているかを調べる検査である。技術革新により遺伝子解析の精度と速度が飛躍的に増大しつつあるが、現時点ではここに遺伝子検査の限界が見られる。

性格と遺伝子

1996 年に Benjamin らによりヒトの性格に関する注目される報告がなされた。神経伝達物質の 1 つであるドーパミンを受け取る受容体であるドーパミン受容体 D4 (dopamine receptor D4: DRD4) をコードする遺伝子には、その第 3 エキソン内にアミノ酸 16 個分 (48 塩基) を繰り返し単位とする反復配列があり、この配列の繰り返し数には個人差が認められる。Benjamin らは DRD4 の個人差と性格との関係を比較して、繰り返し数が多い人ほど「新奇性追求」の傾向が高い性格であることを明らかにした。従来の遺伝学は、形態的あるいは生理・生化学的な違いに注目して表現型と遺伝子の関連を明らかにしてきたが、高次の脳機能が関連し、遺伝要因と環境要因が合わさって形成される複雑な性格の解析は容易ではなかった。この研究は、複雑で漠然とした個々の性格も、遺伝子の多型という現象で説明できる可能性を示した。

イヌにおいても、ヒトと同様に神経伝達に関連する神経伝達物質、ホルモンおよびそれらの受容体などをコードする遺伝子をターゲットに多型が検索され、そして検出された多型の対立遺伝子の分布と性格や行動

との関連性が検討されている。ジャーマン・シェパードやシベリアン・ハスキーにおいて攻撃性と DRD4 の多型との関連 (Hejjas et al, 2007, Wan et al, 2013), 柴犬における攻撃性とグリア親和性のグルタミン酸トランスポーター (solute carrier family 1, member 2: SLC1A2) の多型との関連 (Takeuchi et al, 2009), また, ラブラドル・レトリバーにおける活動性とドーパミンの合成に関わる酵素 (catechol O-methyltransferase: COMT) あるいは SLC1A2 の多型との関連 (Takeuchi et al, 2009) などが報告されている。イヌの性格と関連性が認められる遺伝子およびその産生タンパク質の関係を説明する詳細な機序は不明な点も多いが, イヌの性格と遺伝子との相関は, 様々な使役を担うイヌの選抜, 育成のための基礎的なデータを提供するものと期待される。

おわりに

私たちの祖先が行った偉大な遺伝学的実験は, 1 つの動物種に様々な表現型を有するコンパニオンアニマルを作出した。コンパニオンアニマルは形態的ならびに生理・生化学的に著しい多様性を示す一方で, ヒトの伴侶として行動を共にできる性格と, ヒトとの活動の中で担うべき使役をやり遂げる能力を支える遺伝子組成を維持していると考えられ, 遺伝学の研究に有用な情報を提供している。コンパニオンアニマルは, 多くの品種を維持するための近親交配により様々な遺伝病を抱え込むことになったが, 一方でヒトの疾患のモデル動物として医療に貢献している。多くの遺伝病は, 基礎と臨床の協力のもと, 原因遺伝子の解析が進んでいる。長い年月を経て作出された多様な品種が内包するゲノム DNA が, ヒトとコンパニオンアニマルが共に健康に暮らせる社会を持続発展させるための貴重な情報資源となるものと期待される。

参考文献

- Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH. 1996. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nature Genetics*, 12 (1), 81-84.
- de Bie P, van de Sluis B, Klomp L, Wijmenga C. 2005. The many faces of the copper metabolism protein MURR1/COMMD1. *Journal of Heredity*, 96 (7), 803-811.
- Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7th edition.
- Forman OP, Boursnell ME, Dunmore BJ, Stendall N, van den Sluis B, Fretwell N, Jones C, Wijmenga C, Rothuizen J, van Oost BA, Holmes NG, Binns MM, Jones P. 2005. Characterization of the COMMD1 (MURR1) mutation causing copper toxicosis in Bedlington terriers. *Animal Genetics*, 36 (6), 497-501.
- Hejjas K1, Vas J, Topal J, Szantai E, Ronai Z, Szekely A, Kubinyi E, Horvath Z, Sasvari-Szekely M, Miklosi A. 2007. Association of polymorphisms in the dopamine D4 receptor gene and the activity-impulsivity endophenotype in dogs. *Animal Genetics*, 38 (6), 629-633.
- Ostrander EA, Wayne RK. 2005. The canine genome. *Genome Research*, 15 (12), 1706-1716.
- Takeuchi Y, Hashizume C, Arata S, Inoue-Murayama M, Maki T, Hart BL, Mori Y. 2009. An approach to canine behavioural genetics employing guide dogs for the blind. *Animal Genetics*, 40 (2), 217-224.
- Takeuchi Y, Kaneko F, Hashizume C, Masuda K, Ogata N, Maki T, Inoue-Murayama M, Hart BL, Mori Y. 2009. Association analysis between canine behavioural traits and genetic polymorphisms in the Shiba Inu breed. *Animal Genetics*, 40 (5), 616-622.
- Van De Sluis B, Rothuizen J, Pearson PL, van Oost BA, Wijmenga C. 2002. Identification of a new copper metabolism gene by positional cloning in a purebred dog population. *Human Molecular Genetics*, 11 (2), 165-173.
- Wan M1, Hejjas K, Ronai Z, Elek Z, Sasvari-Szekely M, Champagne FA, Miklosi A, Kubinyi E. 2013. DRD4 and TH gene polymorphisms are associated with activity, impulsivity and inattention in Siberian Husky dogs. *Animal Genetics*, 44 (6), 717-727.

Genetic resources in the breeds of companion animals

TSUCHIDA Shuichi

Nippon Veterinary and Life Science University

Abstract: The dog, a representative of companion animals, has developed into numerous dog breeds with high diversity in skeletal size, coat hair color and length or behavioral characteristic. The explosion of dog breeds with striking characteristics has made over the past two centuries by human strictly controlled breeding. The purebred dogs seem to have a set of genome for representing the peculiar phenotype and regard as genetic resources. Inbreeding with purebred animals for creating and maintaining the breeds induced the inherited diseases in specific breeds. Analysis of mutations in molecular basis related the inherited diseases makes it possible to prevent the onset of diseases and remove the mutations by planned breeding. These breeds in companion animals provide us not only valuable genetic resources but also animal models for the inherited diseases in human.

J. Anim. Edu. Ther. 7: 1-5, 2016
