

有用犬選別への応用を目指した、行動特性に關与する遺伝子の探索

村山美穂 (岐阜大学 農学部)

miho-i@cc.gifu-u.ac.jp

脳内神経伝達に關与する遺伝子多型とヒトの性格との關連が報告されている。本研究では、これらの遺伝子を、最も身近な動物であるイヌで解析し、イヌのドーパミン D4 受容体の対立遺伝子の頻度分布に、品種間で著しい差異を発見した。さらに、品種に特有な行動特性評価値と対立遺伝子頻度との相関から、攻撃性に強く關与する対立遺伝子を見出した。遺伝子から個体の適性を知ること、有用犬の供給数増加への糸口を得つつある。

はじめに

イヌは家畜の中で最も長い歴史を持ち、人が気持ちを通じ合える特別な存在であった。そのため、猟犬、番犬、愛玩犬など様々な用途にかなった品種の育成では、形態だけでなく、性質や行動も重視されてきた。400 を超える品種のそれぞれに特徴的な行動特性がみられるという事実から、何らかの遺伝子が行動に影響を与えていると予想できる。しかしその遺伝子の解明は、まだ始まったばかりである。

ストレスの多い現代社会において伴侶動物としての需要がますます増加している。また盲導犬など介助犬としてだけでなく、老人医療や老人福祉に貢献する動物介在療法における活用も開始されている。しかしこれらの用途に適したイヌの訓練には時間や人手がかかり、必要量供給することは困難な状況にある。私たちは、これら有用犬を遺伝子解析によって選別し、供給数を増やすとともに、イヌの特性を理解することで、ヒトとイヌのよりよい共存形態の実現を目指した研究を行っている。

イヌのドーパミン受容体 D4 遺伝子多型の検出

行動特性には環境の影響もあるが、遺伝子の影響も大きいことが一卵性双生児の研究などから示されている。私たちは、ヒトで報告された性格に關与する脳内物質關連遺伝子に注目した。ヒトのドーパミンの D4 受容体遺伝子エキソン 3 領域には、48 塩基を単位とした 2-12 回の反復配列が存在する。1996 年に、反復数が 6 回以上の長い遺伝子をもつと、性格テストの『新奇性追求』の得点が高い傾向にあることが報告され、遺伝子が性格の個人差に影響する可能性が初めて示唆された。それ以来、ドーパミンやセロトニンなどの伝達物質を受容するレセプター、それらを回収するトランスポーター、または分解するモノアミンオキシダーゼなどの遺伝子多型と、個人の性格や精神疾患との關連が相次いで報告されており、これらの多型は神経伝達の効率に影響すると考えられている。私たちは、イヌでドーパミンの D4 受容体遺伝子エキソン 3 領域を増幅することに成功した。多型領域の塩基配列は、ヒトとの相同性が低い、独自の反復配列であった^{1,2)}。

31 品種 860 個体 (1 品種あたり 4 個体以上) において、反復数や配列の異なる 9 種類の対立遺伝子 (447a, 447b, 435, 498, 396, 486, 549, 576, 837) が見出された。対立遺伝子の頻度を基に、分散・共分散行列に基づく主成分分析を行い、全主成分スコアに基づく品種相互間の遺伝距離を求めた^{3,4)} (図 1)。31 品種は、A~E の 5 つの大きなクラスターに分かれた。A グループは対立遺伝子 435、B グループは 447a、D グループは 447a と 498、E グループは 447b を、それぞれ高頻度に保有する品種が含まれ、C グループには 447a、447b、および 435 とその他の低頻度対立遺伝子がほぼ同じ割合で存在していた。

品種の行動特性と対立遺伝子頻度の關連性

9 つの対立遺伝子それぞれの頻度と、Hart ら (1985) による品種ごとの行動特性スコアとの相関係数を求めた

ところ、498 は「他犬への攻撃性($r=+0.595, P<0.001$)」、「反抗性($r=+0.544, P<0.01$)」、「領土防衛($r=+0.362, P<0.05$)」といった『攻撃性』に分類される行動特性に正の有意な相関が認められた⁴⁾。図1の各グループの特性を比較するため、表1に各品種の原産地と用途、13行動特性のうち498と相関の最も高い「他犬への攻撃性」のスコアを示した。原産地別にみると、チャウ・チャウ、ペキニーズ、シー・ズー、秋田などアジア原産の品種はEグループに多く、447bを高頻度に保有しているのが特徴であった。他方、ヨーロッパ原産の品種には447aや435が高頻度に見られた。品種に固定されていないタイおよびラオスの東南アジア在来犬30頭でも447bが高頻度に観察されていることから、447bはアジア原産の品種に特徴的な対立遺伝子と考えられる⁵⁾。

今日では、ほとんどの品種が主に愛玩犬として用いられているが、品種作出における選抜では、初期の用途と行動特性が密接に結びついていたと推定される。『攻撃性』は行動特性の中でも、品種の用途を分ける重要な項目である。498を高頻度に有するDとEグループには、攻撃性の高いことが要求される狩猟犬や番犬を初期の用途とする品種が多く含まれていた。他方、家畜の群を誘導する牧羊・牧牛犬、撃ち落とされた水禽などを回収する回収犬は、特に攻撃性の低いことが要求されるが、こうした用途の品種は498の頻度が低いA、B、Cのグループに属していた⁴⁾。私たちはさらに、ドーパミンのD4受容体遺伝子のエキソン1領域とイントロン2領域にも多型を発見し、品種差や個体差を解析している。

有用犬の行動特性と遺伝子型の関連性

さらに、有用犬の早期選別への寄与を目指して、盲導犬、麻薬探知犬の訓練を受けたラブラドルレトリバーにおいて、個体の行動特性評価および訓練成績と遺伝子型との関連性を解析し⁶⁾、「集中力」や「服従性」など、有用犬に適した行動特性に関与する対立遺伝子を絞り込みつつある。

食肉目の他種との比較

イヌの反復配列多型の起源を明らかにするため、食肉目各種(オオカミ、タヌキ、クマ、アライグマ、ネコ)の相同領域の塩基配列を比較した。イヌ科のオオカミ、タヌキでは反復領域が見いだされた。一方、イヌ科以外の動物では反復構造は認められなかった⁷⁾。

霊長類の多様性

複雑な社会構造を持ち、行動特性の個体差も大きい霊長類の解析から、チンパンジーやゴリラなどの類人猿は、ドーパミンD4受容体やセロトニントランスポーターの塩基配列が、ヒトによく似ていることがわかった^{8,10)}。一方、ドーパミントランスポーターやモノアミンオキシダーゼの遺伝子多型領域はヒトとは大きく異なっており、これら遺伝子の機能差が人類進化に影響した可能性も考えられる^{6,11)}。

おわりに

ドーパミンD4受容体はGタンパク質と共役してアデニル酸シクラーゼ活性を抑制するが、ヒトではこの多型領域が長いとシグナル伝達効率が悪く、神経の興奮が持続すると推定されている。498はイヌでは比較的長い対立遺伝子であり、イヌではこの影響が、攻撃性や反抗性などの「興奮」に関わる行動特性として出現するのかもしれない。ヒトとイヌでは多型領域の塩基配列が異なるので、今後はイヌの神経伝達における遺伝子多型の作用を解明する必要がある。また、それぞれの行動特性は1つの遺伝子のみで決定されるものではない。ヒトでは多数の神経伝達物質関連遺伝子多型が報告されており、複数の遺伝子型を総合して、行動特性と比較する解析が行われている。これら他の遺伝子についてもイヌで解析していく必要がある。行動特性に関与する遺伝子の研究の進展が、イヌとのよりよい関係を築く一助となるよう願っている。

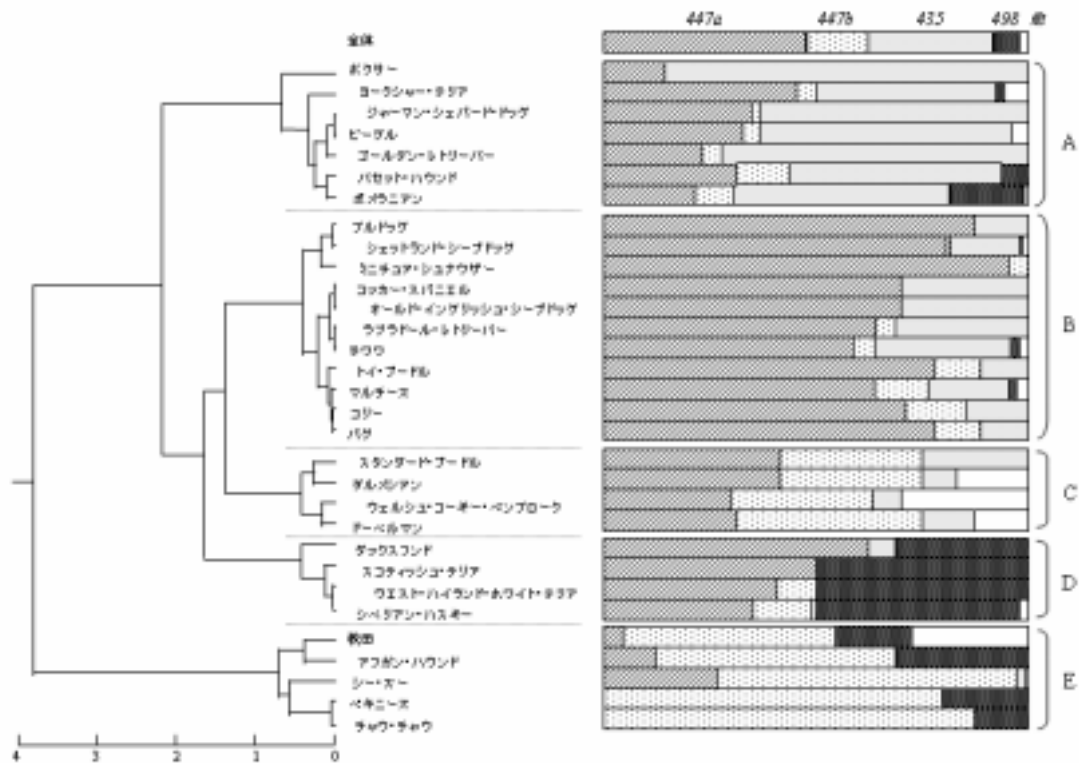


図1. 31品種の全主成分スコアに基づく枝分れ図

右のグラフは各品種における主要な4対立遺伝子(447a, 447b, 435, 498)と他の5対立遺伝子(396, 486, 549, 576, 837)の合計の頻度分布を示す。

表1. 主成分スコアにもとづく5グループの原産地, 用途, 『他犬への攻撃性』スコア

原産地と用途はFogle, 1995による。『他犬への攻撃性』スコアはHart *et al* (1985)による。

グループ	高精度対立遺伝子(%)	品種	原産地	初期の主な用途	他犬への攻撃性
A	1:435(61.7) 2:447a(29.1)	ボクサー	ヨーロッパ	番犬	6
		ヨーロシヤン・テリア	ヨーロッパ	ねずみ取り	7
		ジャーマン・シェパード・ドッグ	ヨーロッパ	牧羊	9
		ビーグル	ヨーロッパ	猟犬	5
		ゴールデン・レトリバー	ヨーロッパ	回収	1
		パセット・ハウンド	ヨーロッパ	猟犬	4
		ボメラニアン	ヨーロッパ	狩猟	6
B	1:447a(73.3) 2:435(19.2)	ブルドッグ	ヨーロッパ	闘犬	5
		シェットランド・シープドッグ	ヨーロッパ	牧羊	1
		ミニチュア・シュナウザー	ヨーロッパ	ねずみ取り	10
		コッカー・スパニエル	ヨーロッパ	回収	3
		オールド・イングリッシュ・シープドッグ	ヨーロッパ	牧羊	6
		ラブラドル・レトリバー	ヨーロッパ	回収	3
		チワワ	アメリカ	狩猟	8
		トイ・プードル	ヨーロッパ	狩猟	4
		マルチーズ	ヨーロッパ	狩猟	4
		コリー	ヨーロッパ	牧羊	8
パグ	アジア	狩猟	5		
C	1:447a(36.1) 2:447b(35.9)	スタンダード・プードル	ヨーロッパ	回収	3
		ダルメシアン	中東	猟・馬車先導	7
		ウエルシュ・コーギー・ペンブローク	ヨーロッパ	牧羊	5
D	1:447a(47.2) 2:498(44.8)	ドーベルマン	ヨーロッパ	番犬	8
		ダックスフンド	ヨーロッパ	猟犬	8
		スコティッシュ・テリア	ヨーロッパ	猟犬	10
		ウエスト・ハイランド・ホワイト・テリア	ヨーロッパ	ねずみ取り	10
E	1:447b(70.0) 2:498(20.0)	シベリアン・ハスキー	アジア	ソリ引き	10
		秋田	アジア	猟犬	7
		アフガン・ハウンド	中東	猟犬	7
		シー・ズー	アジア	狩猟	3
		ペキニーズ	アジア	狩猟	9
チャウ・チャウ	アジア	番犬	10		

謝辞

本研究は、岐阜大学農学部遺伝資源学研究室の伊藤慎一教授のもとで、東京農工大学、岩崎利郎教授との共同研究として開始したものであり、研究の機会を与えていただきました両教授に感謝申し上げます。ご指導、ご協力をいただきました東京大学大学院、森裕司教授、東北大学大学院、山口高弘教授、信州大学、太田克明名誉教授、岐阜大学、田名部雄一名誉教授、試料採集にご協力いただき貴重なご助言をいただきました岐阜大学家畜病院の先生方、関西盲導犬協会、中部盲導犬協会、東京税関麻薬探知犬訓練センターのスタッフの皆様、また全てのお名前を挙げることはできませんが、多数の共同研究者の皆様に、心より感謝の意を表します。本研究は、主として独立法人農業・生物系特定産業技術研究機構の援助で行われました。最後に、農学進歩賞にご推薦くださいました岐阜大学、中村征夫農学部長にお礼申し上げます。

引用文献

- 1) Niimi, Y., Inoue-Murayama, M., Murayama, Y., Ito, S. and Iwasaki, T. 1999. Allelic variation of the D4 dopamine receptor polymorphic region in two dog breeds, Golden retriever and Shiba. *J. Vet. Med. Sci.* 61: 1281-1286.
- 2) Niimi, Y., Inoue-Murayama, M., Kato, K., Matsuura, N., Murayama, Y., Ito, S., Momoi, Y., Konno, K. and Iwasaki, T. 2001. Breed differences in allele frequency of the dopamine receptor D4 gene in dogs. *J. Hered.* 92: 433-436.
- 3) 新美陽子, 井上(村山)美穂, 加藤和実, 松浦直人, 村山裕一, 伊藤慎一, 桃井康行, 紺野克彦, 岩崎利郎 2001. イヌにおけるドーパミン受容体 D4 遺伝子多型領域の解析. *DNA多型* 9: 100-104.
- 4) 井上(村山)美穂, 松浦直人, 新美陽子, 北川均, 森田光夫, 岩崎利郎, 村山裕一, 伊藤慎一 2002. イヌにおけるドーパミン受容体 D4 遺伝子多型と行動特性との関連. *DNA多型* 10: 64-70.
- 5) 井上(村山)美穂, 新美陽子, 加藤和実, 松浦直人, 宮川修一, 村山裕一, 伊藤慎一 2001. アジア在来犬のドーパミン D4 受容体遺伝子多型(予報). *在来家畜研究会報告* 19: 133-143.
- 6) 村山美穂 2002. 哺乳類の行動遺伝子の探索 - 霊長類とイヌを中心に -. 高畑尚之, 中込弥男, 森脇和郎(財) 遺伝学普及会(編): 「生物の科学 遺伝」別冊 15 号 遺伝学はゲノム情報でどう変わるか - ポストゲノム時代を展望する -. 裳華房(東京) pp.147-156.
- 7) Inoue-Murayama, M., Matsuura, N., Murayama, Y., Tsubota, T., Iwasaki, T., Kitagawa, H. and Ito, S. 2002. Sequence comparison of the dopamine receptor D4 exon III repetitive region in several species of the order Carnivora. *J. Vet. Med. Sci.* 64: 747-749.
- 8) Inoue-Murayama, M., Takenaka, O. and Murayama, Y. 1998. Origin and divergence of tandem repeats of primate D4 dopamine receptor genes. *Primates* 39: 217-224.
- 9) Inoue-Murayama, M., Niimi, Y., Takenaka, O., Okada, K., Matsuzaki, I., Ito, S. and Murayama, Y. 2000. Allelic variation of the serotonin transporter gene polymorphic region in apes. *Primates* 41: 267-273.
- 10) Inoue-Murayama, M., Niimi, Y., Takenaka, O. and Murayama, Y. 2001. Evolution of personality-related genes in primates. In "Contemporary Neuropsychiatry." Miyoshi, K. et al. eds., Springer-Verlag, Tokyo, pp. 425-428.
- 11) Inoue-Murayama, M., Adachi, S., Mishima, N., Mitani, H., Takenaka, O., Terao, K., Hayasaka, I., Ito, S. and Murayama, Y. 2002. Variation of variable number of tandem repeat sequences in the 3'-untranslated region of primate dopamine transporter genes that affects reporter gene expression. *Neurosci. Lett.* 334: 206-210.

Analysis of canine dopamine receptor D4 gene polymorphism and its application to screening service dogs

Miho Murayama (Gifu University, Faculty of Agriculture)

miho-i@cc.gifu-u.ac.jp