ボーダー・コリーは不安障害の遺伝学の解明に役立ってくれるだろうか。

いつでも犬は最良のパートナー

Pet project

DAVID CYRANOSKI 2010年8月26日号 Vol. 466 (1036-1038)

犬は、旧石器時代から飼われている我々の古くからの友だちである。最近、ヒト神経精神疾患に関与する遺伝子スクリーニングが目的で、イヌに注目が集まっている。人間は犬と新しい相互関係を作るのだろうか。

11歳になるボーダー・コリーのSoloは、抗うつ剤のフルオキセチンやアミトリプチリンを年中投与されている。そのうえ、毎年、米国独立記念日のお祭り騒ぎの間、神経をなだめるためにザナックス（アルプラゾラム）をいつもの2倍投与される。雷鳴や発砲音といったた

いがいの種類の爆発音で神経が高ぶり、イライラしたり怯えたりしてしまうため、独立記念日のお祝いの花火はかなり危険なのだ。爆発音を聞くと、彼はハアハアと息を荒くしてよだれを垂らし、目を大きく見開いて、必死に隠れ場所を探す。もし近くにほかの犬がいれば、

攻撃しかねない。「そうした行動は、不安の置き換えとよばれます」と、Soloの飼い主、オレゴン大学（米国ユージーン）の進化生物学者のMelanie Changは話す。

Changは、カリフォルニア大学サンフランシスコ校（米国）でポストドクだったころ、雑音恐怖症の原因遺伝子を調べるプロジェクトの一環として、ボーダー・コリーのDNAサンプルを数百個集める作業にかかわり、Soloの試料も採取した。Changの推測では、ボーダー・コリーの少なくとも50%が雑音恐怖症であり、うち10%は重症で、場合によっては大きな雑音に反応して自分やほかのイヌを傷つける可能性があるという。カリフォルニア大学サンフランシスコ校の精神科医で、このプロジェクトの主催者Steven Hamiltonは、コリーのパニックとヒトの不安障害の間には類似点が見られ、「容易に類似点が見つかります」と話す。また、同じ薬剤が、ヒトとイヌの症状に対してほぼ同じ比率で効く。現在、このような、精神疾患に悩まされるイヌを助け、なおかつヒトの神経精神疾患の原因を解き明かそうという研究プロジェクトの数は増えつつある。

ヒトで精神医学上の問題を引き起こす遺伝子の探索は、「努力の割には成果が挙がっていません」と、ウェルカムトラスト・ヒト遺伝学センター（英国オックスフォード）のJonathan Flintは話す。その原因の一部は、ヒトゲノムが複雑であることと、この種の疾患に対して常に一貫した診断を下すのが難しいことにある。しかし、200年にわたる選択的な同系交配のせいで、イヌは犬種に特異的な一群の行動を取るようになり、また、イヌのゲノムはそうした行動の原因遺伝子を比較的追跡しやすくなっている。「イヌは、唯一、生まれながらの精神疾患モデルです。遺伝子地図の作製や遺伝子クローニングに関しても、完璧で申し分のない動物です」と、マサチューセッツ工科大学（米国ケンブリッジ）のマウス遺伝学者Guoping Fengは話す。彼は現在、

イヌの研究者との共同研究を立ち上げようとしている。

ボーダー・コリーは、放牧した家畜を集めたり、遠くからの主人の呼び声を聞き取ったりできるよう品種改良された。このため聴覚が鋭くなりすぎ、一部は大きな雑音に耐えられず、ヒトの不安障害に似た状態に陥るのではないかとこの見方もある。「一般的にイヌに不安障害の症状が多いのは、ヒトの社会的指示に応答できるよう、長期にわたる選択がかかったせいでしょう」と Chang はいう。その他の形質の起源はよくわかっていない。例えば、ドーベルマン・ピンシャーは忠実な番犬として品種改良されたが、ヒトの強迫行為に似た病的な固執や奇行を示すことも多い。またダルメシアンは、おそらくウマと並走できるようにスピードと持久力をもつよう品種改良され、攻撃的な傾向がある。

イヌにみられる特定の気質が偶然の産物なのか、それとも特定の性質を求めた選択による不測の結果なのかは、推測の域を出ない。しかし、行動障害は間違いなく高頻度でみられる。動物行動の専門家であるタフツ大学（米国マサチューセッツ州ノースグラフトン）の Nicholas Dodman は、米国で飼われている 7750 万匹のイヌのうち、最低でも 40% は何らかの行動障害をもっていると見積もっている。現在、ペット用の向精神薬などの薬剤は好調な市場の 1 つである。また残念なことに、こうした問題を抱えるイヌの多くは、そうした気質ゆえに安楽死させられている。

研究者たちが、ヒトよりもイヌのほうが遺伝上の謎を明らかにしやすいだろうと考えるのには、ちゃんと理由がある。例えば今年の研究で、イヌの体の大きさにみられる多様性の 80% が、イヌゲノム内の 6 か所にある変異によって説明できることが示された¹。対照的に、今年発表されたヒトの研究では、身長に関する一般的な変異は、29 万 4831 か所があるが、それでも身長差の 45% しか説明できないという²。

しかし、身長の変異がイヌとヒトでそれほど違うなら、果たして、不安障害や強迫行為、攻撃性といった症状の遺伝学的特性が両者で似ていると考えていいものか、という疑問が出てくる。ノースカロライナ大学（米国チャペルヒル）の遺伝学者 Patrick Sullivan は、「ヒトとほかの動物種で興味深い類似性があるようにみえる行動でも、遺伝学的には完全に異なる機構になっている可能性があります」と話す。これは、同じ形質でも、異なる遺伝子や脳の異なる器質に由来することを意味する。しかし、イヌの研究の支持者たちは、イヌの遺伝子がヒト疾患を解明する手がかりになるだろうし、また十分ではないかと考えている。

眠れる犬を起こす

イヌを用いた研究でヒト疾患に関する「答え」が得られることは、少なくとも 1 つの成功例から明らかである。強い眠気の発作を起こすヒトの睡眠障害、ナルコレプシーの原因遺伝子を見つけ出すため、研究者たちは過去数十年にわたって患者の DNA をひたすらふるいにかけてきた。しかし、関与する遺伝子は多いうえに、環境要因に整合性がなく、はっきりした仕組みは何もわからなかった。「ナルコレプシーが自己免疫疾患かどうかという議論はありましたが、どう研究したらよいか誰もわかりませんでした。とにかく難しすぎたのです」と、スタンフォード大学医学系大学院（米国カリフォルニア州レッドウッドシティ）で睡眠を研究し、分子薬理学にも詳しい Emmanuel Mignot は話す。

しかし、ドーベルマン・ピンシャーはナルコレプシーを高頻度で発症しやすく、この研究を進めるカギになった。1989 年、Mignot は古典的な遺伝学技術を用いてナルコレプシーのドーベルマンを作り出し、この疾患の遺伝パターンを追跡することを始めた。現在のような便利な遺伝学やゲノム解析のツール類はなく、1 つの遺伝子にある変異が病因となることを突き止めるまでに 10 年を要

した。それは、オレキシンとしても知られる神経伝達物質ヒポクレチンの脳内取り込みを調節する、ヒポクレチン受容体 2 の遺伝子だった²。

Mignot は、ヒトの相当遺伝子に同じ変異を見つけ出せなかったが、ヒポクレチン経路の変異を見つけた⁴。「そこで我々は脳脊髄液のヒポクレチン量を測定し始めました。すると、ナルコレプシー患者にはヒポクレチンが認められませんでした。それは特筆すべきことでした」と Mignot は話す。現在、研究の焦点はヒポクレチン減少やナルコレプシーに結びつくヒト遺伝子の変異に移ってきており⁵、製薬企業が不眠症治療薬の探索の足がかりになりそうなヒポクレチンに狙いを付けている。

新しい技術で挑む

Mignot がナルコレプシーに関する研究を発表してからしばらく経って、イヌのゲノムが解読された⁶。そのおかげでやっと、一塩基多型（SNP）を利用して何百匹ものイヌのゲノムを迅速かつ容易に比較できるようになった。SNP は集団内に一定以上の頻度でゲノムにみられ

ダルメシアン

品種改良：

1790 年代に確立され、馬車といっしょに走る馬車犬として広く用いられた。

障害：

難聴になりやすく、また、尿路結石につながる高尿酸血症になることもある。攻撃的な傾向がみられる。

る塩基1個の変異で、遺伝するDNAブロックごとのマーカーとなる。

こうしたマーカーを使って行われる全ゲノム関連解析 (GWAS) は、ヒトよりもイヌのほうがずっと簡単である。大半の犬種は極度に均質で、同じ犬種のイヌどうしが共有するDNAブロックは、ヒト2人が共有するDNAブロックよりもかなり大きい。それはつまり、イヌで疾患と確実に関連するDNAブロックを見つけ出すには、ヒトよりも少ないSNPと少ない個体数を調べればすむということだ⁷。ブロード研究所 (米国マサチューセッツ州ケンブリッジ) のKerstin Lindblad-Tohによれば、ヒトのGWASの場合、研究対象の形質とゲノム内の特定領域とに十分な関連性があることを示すには、その形質をもつ人ともたない人 (対照) が、それぞれ5000人ずつ必要になるだろうという。しかしイヌの場合はもっと少なく、その形質をもつ100匹と対照個体100匹ですんでしまう。また、ヒトでは数十万か所のSNPを調べることが必要な研究でも、イヌではわずか1万5000か所ですむことがある。

イヌのGWASは、ヒト疾患と関連するいくつかのイヌ形質の遺伝子発見に成功をおさめている。例えば、骨形成不全症はダックスフントのずんぐりした足の原因遺伝子と関連付けられており⁸、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデスは、今年発表の研究で、ノヴァ・スコシア・ダック・トーリング・レトリバーの5種類の遺伝子と関連することが明らかになっている⁹。そして今後も成果は増えていくだろう。リエージュ大学 (ベルギー) の獣医 Anne-Sophie Lequarré は、イヌ遺伝学研究を先導するヨーロッパのプロジェクト「LUPA」のまとめ役を務めている。2008年に1200万ユーロ (約14億円) の予算で始動したこのプロジェクトは、およそ100人の研究者を結集して、1万匹のイヌの遺伝子型を解析し、単一遺伝子疾患や複合要因疾患 (がん、心血管疾患、神経障害など) を調べようとしている。LUPAに参

ドーベルマン・ピンシャー

品種改良:

1890年ごろにドイツ・チューリンゲンのKarl Friedrich Louis Dobermannにより、番犬として最初に品種改良された。

障害:

ナルコプレシー、イヌ強迫性障害、頸椎不安定症、および凝血障害のフォン・ヴィレブランド病を発症する場合がある。

加している研究者たちはまもなく、ヒト疾患に相当するイヌ疾患の原因遺伝子で見つかった2つの変異について発表する予定だと、Lequarréは話す。「最初に得られた結果から、イヌである遺伝子に疾患と関連する変異が見つかった場合には、ヒトでもそれと同じ遺伝子が症例の90%に関連することが実際にわかっています」。

強迫性障害 (OCD) は、イヌの研究によりヒトの行動病態が解明される最初の疾患になるかもしれない。ヒトの強迫性障害に関連するとみられるマウスの遺伝子については、60以上の研究があるが、これまでのところ再現性のある十分な関連性を見だせていない¹⁰。しかし、強迫行為がみられるイヌは多数存在する。例えばブル・テリアは、自分の尻尾をしつこく追いかける「尾追行動」をとるものが多い。ドーベルマンやジャーマン・シェパード、グレート・デーン、ゴールデン・レトリバーなどの多くの大型犬種は、毛がなくなるまで自分の脇腹をかじったり足をなめたりして皮膚を傷つけてしまい、場合によっては足の機能まで損なうこともある。これは、OCD患

者の、異常なまでの手洗い行為、何度も物事を確認する行為、ある特定のやり方でやらないと気がすまない行為などの強迫症状にいくぶん匹敵する習性である。

今年1月にLindblad-TohとDodmanは、イヌの強迫性障害とイヌ第7染色体上の領域の間に関連性があることを報告した¹¹。この研究は、強迫的な嘔み癖のあるドーベルマン90匹余りと約70匹の対照群のゲノムで、1万4700か所のSNPを解析した結果に基づいたものだ。この強迫行為は、40万塩基の長さのDNA内にある変異と関連付けられた。行動リスクに関与するこの変異と強迫行為の間の結びつきは完全なものではないが、それでも十分である。この変異は、自分の脇腹や毛布、その他嘔めるものは何でも嘔むドーベルマンの60%に認められたが、もっと軽度の嘔み癖のドーベルマンでは43%、強迫行為が全くみられないイヌではわずか22%にしかなかった。

Lindblad-TohとDodmanが狙いを付けた領域内にある1つの遺伝子には、既にほかの研究者も注目している。その遺伝子とは、神経細胞間の接着を形成するタンパク質カドヘリン2をコードするCDH2だ。マウント・サイナイ医科大学 (米国ニューヨーク州) の神経科学者Deanna Bensonは、ほかの研究者もカドヘリンがOCDに関与している可能性に興味を抱いているだろう、と話す。

OCDのマウスモデルを作っているFengも、OCDとカドヘリンの関連性を探しているところだ。FengとLindblad-Tohは今秋、マウス、イヌ、ヒトに共通の強迫症状に関係する脳内回路を見つけるための共同研究を開始した。Fengは現在、マウスの特異的な脳領域でCdh2をノックアウトして機能を消失させ、OCDに似た行動が生じるかどうかを調べている。

犬のごとく辛抱強く

Lindblad-Tohは現在、ヒトOCDに遺伝学的にもっとぴったり当てはまる例を

探しているところだ。イヌの遺伝学研究は2段階で進められる。まず、1つの犬種内で、対象を1つの大きなDNA領域までしぼり込み、次に、同じ障害をもつほかの犬種のDNAで、同じ領域内の重なる箇所を探すのである。Mignotは、彼の居眠りばかりするドーベルマンで発現している変異に狙いを定めるのに、ナルコプレシーのダックスフントを利用した。またLindblad-Tohは、脇腹をしゃぶる癖のあるジャーマン・シェパードや尾追行動をするブル・テリアでDNAブロックを比較することで、第7染色体上にある40万塩基もある関連領域をもっと研究しやすい1万塩基までしぼり込みたいと考えている。Hamiltonも、雑音恐怖症の研究対象を、ボーダー・コリーから、同様の不安障害を示すピアデッド・コリーやオーストラリアン・シェパードまで広げようとしている。

しかしイヌの遺伝学研究にも、ヒト疾患研究と同様な問題がいくつかあって、なかなか難しい。まず、神経精神疾患の診断がそもそも当てにならない。例えば統合失調症は、それぞれ異なる遺伝的・環境的な要因で発生するさまざまな疾患の寄せ集めである可能性がある。また、被験者を症状で分類しても、その基盤となる疾患が異なっている場合には、GWASによって混乱をまねくような結果が出る可能性がある。「ほんの数匹のイヌのせいで解析対象集団が役立たなくなることもあります」とLequarréはいう。彼女は、重要な関連性を何も引き出せなかったあるてんかん研究を引き合いに出した。その研究チームは、後に、疾患集団のイヌの一部が実際には、研究対象とは違う型の遅発性てんかんだったことを知った。「表現型の決定は非常に重要です。確実に同じ疾患をもつイヌを集める必要があるのです」と彼女はいう。

LUPAでは今、診断を明確化しようと尽力しており、神経疾患の診断名を首尾一貫させるために、標準的なイヌ気質解析手順に従う獣医を選定した。標準化は正しい解決法だとHamiltonはいう。彼

のコリーに関する研究では、24ページにわたる質問表で飼い主から客観的所見を引き出している。「『あなたの犬は攻撃的ですか?』という質問はいけません。『激しい雷雨に出会ったとき、あなたの犬はどうしますか?』と質問するのです」。LUPAの神経疾患部門は、イングリッシュ・コッカー・スパニエルとイングリッシュ・スプリング・スパニエルにみられる攻撃性に注目している。両犬種とも、突然激しく怒り出す性質がある。研究チームは、こうした研究によって、ヒトの双極性障害(躁うつ病)や統合失調症、その他の攻撃性を含む精神障害に関連する遺伝子変異を突き止められると期待している。

イヌモデルの人気は広まりつつある。東京大学の獣医動物行動学研究室に所属する武内ゆかりは、200匹の柴犬と200匹のラブラドル・レトリバーからDNA試料を収集し、柴犬では攻撃性、レトリバーでは集中力欠如の基盤にある遺伝子を探し出した。この成果は、ある現実的な問題の解決に役立つだろうと、彼女は話す。注意散漫なレトリバー

ゴールデン・レトリバー

品種改良:

1800年代半ばに、遠く離れた場所から銃で撃った水鳥を探し出して回収するために品種改良された。

障害:

友好的、温かな気質でよく知られているが、なかには、攻撃的で支配的なものもいる。てんかん、およびある種の強迫性障害の傾向がみられる。

は、よい盲導犬になれない。ブリーダーは、その原因となる遺伝子変異を知ること、盲導犬に適さない犬を繁殖させずにすむだろう¹²。

イヌを使った研究が期待どおりにヒトの精神疾患の解明や治療につながっても、あるいはそうでなくても、犬にはきつと恩恵がもたらされることだろう。ブリーダーたちは既に、特定の犬種に障害をもたらすいくつかの遺伝子変異を気に留めるようになっている。犬の性質や体質をよりよくするため(科学研究の面からいえば研究対象がなくなり状況は悪化するのだが)、スクリーニングやさらに選択的な品種改良によって、次世代のボーダー・コリーではおそらく、研究材料になるSoloのような不安障害の個体はほとんど誕生しないだろう。

国立ヒトゲノム研究所(米国メリーランド州ベセスダ)のイヌ遺伝学者Elaine Ostranderは、犬たちは暖かい毛皮や湿った冷たい鼻先で癒してくれるだけでなく、人間の健康にもさまざまな奉仕をしてくれると確信している。「犬は1万年前からずっと、人間の最良の友人です。人間が狩猟採集民となったときも、農耕生活を始めたときも、彼らは人間とともにいました。そしてこのゲノム科学の時代になって、犬は疾患遺伝子の同定を助けることでさらに人間に奉仕し、役立ってくれているのです」と彼女は語った。

(翻訳: 船田晶子)

David Cyranoski は *Nature* のアジア太平洋地域の特派員。

1. Boyko, A. R. et al. *PLoS Biol.* **8**, e1000451 (2010).
2. Yang, J. et al. *Nature Genet.* **42**, 565-569 (2010).
3. Lin, L. et al. *Cell* **98**, 365-376 (1999).
4. Nishino, S., Ripley, B., Overeem, S., Lammers, G. J. & Mignot, E. *Lancet* **355**, 39-40 (2000).
5. Hallmayer, J. et al. *Nature Genet.* **41**, 708-711 (2009).
6. Lindblad-Toh, K. et al. *Nature* **438**, 803-819 (2005).
7. Karlsson, E. K. & Lindblad-Toh, K. *Nature Rev. Genet.* **9**, 713-725 (2008).
8. Drögemüller, C. et al. *PLoS Genet.* **5**, e1000579 (2009).
9. Wilbe, M. et al. *Nature Genet.* **42**, 250-254 (2010).
10. Wang, L., Simpson, H. B. & Dulawa, S. C. *Behav. Pharmacol.* **20**, 119-133 (2009).
11. Dodman, N. H. et al. *Mol. Psychiatr.* **15**, 8-10 (2010).
12. Takeuchi, Y. et al. *Animal Genet.* **40**, 217-224 (2009).