

[ 別紙 2 ]

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 橋爪 千恵

論文題目 気質関連遺伝子の多型マーカーを用いた犬の行動特性予測に関する研究

犬は最も早い時期に家畜化された動物であり、人の様々な需要に応えるため育種選抜を受け様々な品種が作られてきた。犬の行動特性もまた遺伝的要因と環境的要因の相互作用によって形成されると考えられるが、犬種ごとに特徴的な強い遺伝的支配を受けることも知られており、また不安傾向など特定の行動特性が遺伝する傾向にあることが示されている。本研究は、個性の基盤となるメカニズムを探る行動遺伝学的研究のモデル動物として犬を取り上げ、気質に関わる遺伝子多型と行動特性との関連を解析する事により、犬の気質およびその個体差の生物学的背景について理解を深めることを目的としたものである。本論文は6章から構成され、第1章において本研究の背景と目的が論じられた後、第2章から第5章では本研究で実施した調査と実験について記述され、最後の第6章において本研究で得られた成果をもとに総合的な考察が行われている。

まず第2章においては、行動関連遺伝子の候補としてカテコラミン生合成経路に関与する遺伝子に着目し、モノアミン酸化酵素 (MAO) およびドーパミンβ水酸化酵素 (DBH) の塩基配列を決定した。MAO 遺伝子については Northern Blot 解析を行い脳内における遺伝子の発現分布様式についても検討したところ、2種のサブタイプは共に、情動に関与すると考えられている中脳辺縁系において発現が認められた。MAO サブタイプ A (MAOA) 遺伝子の全翻訳領域 (ORF) およびプロモーター領域、MAO サブタイプ B (MAOB) 遺伝子の ORF、および DBH 遺伝子の ORF の塩基配列について、多型部位を検索した結果、MAOB 遺伝子ではアミノ酸置換を伴う一塩基多型 (SNP) が1箇所、DBH 遺伝子では2箇所のアミノ酸置換を伴う SNP がそれぞれ認められた。これらアミノ酸置換を伴う SNP の出現頻度について犬種差を検討したところ、全ての多型について供試した5犬種の間で差が見出された。

次の第3章においては、遺伝的環境や飼育環境が比較的均一であり、かつ一定の基準をもって行動評価が実施されている盲導犬候補個体を研究対象として選択し、米国・カリフォルニア盲導犬訓練協会の協力を得て、盲導犬候補個体の血液サンプルと遺伝情報、そして訓練士による各

個体の行動評価記録を入手した。データが完備していたラブラドルレトリバー82頭（合格群42頭、不合格群40頭）について詳細な解析を行ったが、行動評価としては、訓練期間を通じ毎週記録された訓練士の評価コメントをもとに、攻撃性や不安傾向等について各個体のデータを数値化した。こうして数値化した行動評価データをもとに、主成分分析を行って合否判定に関与する要因を検索した。その結果、5つの主成分が抽出され、そのうち攻撃的な行動に関連する主成分が合否判定に影響を及ぼしていることが明らかとなった。

続く第4章においては、第3章において行動評価を行った盲導犬候補個体群について遺伝子多型の出現頻度を検討した。解析した遺伝子多型は、第2章で同定した MAOB 遺伝子および DBH 遺伝子の一塩基多型に加え、DRD4 遺伝子 exon1 の塩基配列挿入・欠失多型、exon3 の反復配列多型、および統合失調症との関連が示唆されているドーパミン D2 受容体 (DRD2) 遺伝子の塩基配列挿入・欠失多型の計4遺伝子における5遺伝子マーカーであり、この5遺伝子マーカーは検索した個体群に普遍的に存在していることが明らかとなった。また、DRD4 exon1 多型と、主成分2の主成分得点に有意な相関が認められ、遺伝子型が LL である個体が SS および SL である個体と比べ攻撃的反応性が高いことが明らかとなった。

第5章では、第4章で解析を行った4遺伝子5種の遺伝子多型を説明変数とし、第3章で集計・算出した主成分得点を目的変数とした重回帰分析を行い、遺伝子多型と行動特性の関連を調査した。その結果、訓練士の第一印象などの他の説明変数を補うことで、主成分2の「攻撃的反応性」について、修正済み重相関係数が0.597、分散分析によるP値0.001以下、F値5.863となる重回帰式が導き出され、また遺伝子マーカーと性別を用いた盲導犬適性審査合否判別分析では、66.3%の判別的中率を得ることができた。

以上、本研究ではまず犬の MAOB 遺伝子および DBH 遺伝子の多型部位を同定し、遺伝子多型の発現頻度が犬種によって異なることを明らかにした。次に、盲導犬候補個体群を対象とした行動解析と遺伝子マーカーを用いた適性予測解析を行い、遺伝子マーカーを犬の行動特性の予測に適用するための基盤となる知見が得られた。こうした研究の成果は、多大な投資を要する補助犬育成の効率改善に役立つだけでなく、ヒトを含む動物の個性形成のメカニズムという基礎生物学的課題に対する理解につながることも期待されるなど、学術上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は申請者に対し博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。