

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 加藤 久美子

犬の緑内障の分類は、人と同様に原発性開放隅角緑内障 (POAG)、原発性閉鎖隅角緑内障 (PCAG)、続発性緑内障、先天性緑内障と区別される。しかし、犬の PCAG は人のそれとは病態は全く異なる。すなわち、犬では、隅角 (ICA) 形態が先天的に狭い、あるいは閉鎖しており、これによって時間の経過とともに小柱網から線維柱帯に目詰まりを生じ、緑内障を発症するものを PCAG と呼称している。一方、人でもっとも多く認められる POAG においても、病態が進行するにつれ、小柱網構造が崩れて行き、緑内障が悪化することが明らかにされており、犬の PCAG はむしろ人の POAG と同様の病態を持つのではないかと考えられる。

犬の緑内障では、その好発犬種が知られており、現在までに 48 犬種が好発犬種と認定されている。しかし、本邦で飼育される犬に関しては、緑内障の好発犬種や発生頭数も十分に把握されていない。また、著者の臨床経験から、日本では柴犬に ICA 形態異常を伴う PCAG が多いように感じられるが、これに関しても十分な解析がなされていない。

本研究ではまず日本における犬の緑内障発生状況を調査し、好発犬種を検討した。さらに、PCAG の好発犬種と示唆された柴犬における緑内障発生病態と ICA 異常との関連について調査した。またその緑内障の原因が遺伝性の病態である可能性が高いため、人の緑内障病因遺伝子といわれている *myocilin* 遺伝子に着目し、その変異の有無と柴犬の緑内障との関連を検討した。

第 1 章の序論に続き、第 2 章では、1998 年 6 月から 2003 年 7 月までの間に、東京大学大学院農学生命科学研究科附属動物医療センター (VMC) に来院し、眼科検査を受けた 1244 頭の犬を対象として緑内障の診断を行い、各犬種における緑内障発生率ならびに ICA 形態異常の有無との関連を検討した。

その結果、126 頭 (71 犬種中、29 犬種) の 162 眼に緑内障が認められた。そのうち 3 頭以上の緑内障発症を認めた犬種 (9 犬種) 中、柴犬は 42 頭と最も多く、次いでシーズ 21 頭、アメリカン・コッカー・スパニエル 8 頭、等であった。この調査期間中に VMC に来院した各犬種の総頭数に対する総緑内障頭数の比率では、柴犬が 17.6% と圧倒的に高かった。これらの柴犬の緑内障に対し、Ekesten らの分類に基づいて ICA 形態分類を観察した結果、Closed が 65.5%、Narrow が 25.9%、Slightly Narrow が 8.6% であり、全てが狭い ICA を呈していたことから、日本における柴犬は PCAG の発症率が高い犬種であることが明らかとなった。

第 3 章では、緑内障の有無に関わらず、眼科検査により ICA と櫛状靭帯 (PL) の両者の評価

を行うことの出来た 114 頭の柴犬（緑内障 46 頭、非緑内障 68 頭）を対象として、ICA 形態異常の程度と緑内障発症の関連性を検討した。

その結果、ICA のグレード別では、Closed で 85.7%、Narrow で 45%、Slightly Narrow で 12.1% が緑内障であり、ICA 異常形態が強いほど緑内障の発生率が高かった。一方、非緑内障柴犬でも ICA の狭いものが 81% と多く、緑内障の有無に関わらず、日本の柴犬は ICA 異常を伴う率の高いことが認められた。さらに、ICA に高度な異常があっても緑内障を発症していないものがあることから、発症にはその他の要因が関与していることが示唆された。

第 4 章では、人の POAG の有力な緑内障原因遺伝子と考えられている *myocilin* 遺伝子に着目した。まず、犬におけるこの遺伝子配列を同定した。健常ビーグルの毛様体から mRNA を抽出し、cDNA を作成して PCR を行い、*myocilin* 遺伝子配列を決定した（GenBank 登録番号 DQ303878）。このアミノ酸配列と人、猫、牛、ネズミのアミノ酸配列との一致率は、それぞれ 83.6%、89.2%、85.5%、79.4% であった。その配列と、柴犬の DNA から抽出した *myocilin* 遺伝子配列とを比較し、緑内障発症および非発症の柴犬、さらに ICA 形態と *myocilin* 遺伝子変異の有無との関連を検討した。

その結果、緑内障柴犬および ICA が Open と Closed の非緑内障柴犬において、いずれも特に Exon 1 の領域で *myocilin* 遺伝子の様々な変異/多型性が認められた。しかし、今回はサンプル数が少なかったこともあり、*myocilin* 遺伝子変異と緑内障、非緑内障の発症との間には明確な関連性がみられず、ICA グレードにおいても同様に明らかな関連性は認められなかった。しかし、最近の研究から、*myocilin* 遺伝子の Exon 1 は、細胞外マトリックスと細胞表面の構造に重要な影響を及ぼすことが知られており、今回柴犬にみられた Exon 1 領域の変異/多型性は、小柱網の組織構造の崩壊を生じさせ、眼房水の流出障害を生じ、さらには緑内障へとつながる可能性を示唆するとも考えられた。

以上要するに、本研究は従来報告されていなかった日本の柴犬における原発性緑内障の発生率、隅角異常の程度との関連、さらには、明確な関連は見られなかったが、人の原発性緑内障の関連遺伝子 *myocilin* の本症との関連を追及したものであり、臨床上その貢献するところは少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士（獣医学）の論文として価値あるものと認めた。