

論文の内容の要旨

応用動物科学専攻
平成 18 年度博士課程入学
氏 名:金子 文大
指導教員名:武内 ゆかり

論文題目 シバイヌの攻撃性に関する行動遺伝学的研究

咬傷事故の主な原因となるイヌの攻撃行動は近年深刻な社会問題となっており、米国およびわが国の獣医行動診療科における相談案件で最も多いのが攻撃行動であると報告されている。攻撃行動は個体本来の行動傾向や状況に応じて生じるが、個体の行動傾向というのは「一貫した感情傾向」である気質と呼ばれるいくつかの要素から成り立っていると考えられている。しかしながら、これまでのところイヌの攻撃行動の背景に存在する気質についてはほとんど調べられておらず、ヒトや齧歯類などで知られているような攻撃行動の遺伝的背景に関する研究も立ち後れているのが現状である。本研究はこのような状況を踏まえた上で、シバイヌの攻撃行動に関わる気質と遺伝的背景を明らかにすることを目的とした。日本古来の犬種であるシバイヌは、獣医師を対象にしたアンケート調査から攻撃性が高い犬種であるという結果が得られていること、マイクロサテライト DNA を用いた系統解析からイヌの先祖種であるオオカミと遺伝的に近縁であるとともに遺伝的多様性を保持していることなどから本研究に適した犬種であると考えられる。

本論文は 5 章から構成され、第 1 章において背景と目的を論じた後、第 2 章から第 4 章では本研究で実施した調査と実験について記述し、第 5 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を行った。

第 2 章では、攻撃行動の背景に存在する気質を明らかにすることを目的として、飼い主を対象としたアンケート調査および新奇物提示時の反応を評価する行動テストを実施した。第 1 節では、気質に関する 14 項目と攻撃対象により分類した攻撃行動に関する 6 項目から成る 5 段階評価によるアンケートを作成し、ドッグイベントや動物病院などを通じて、合計 195 頭のシバイヌの飼い主から

回答を得た。気質 14 項目を用いて因子分析を行ったところ、「生き物に対する反応性」、「ヒトに対する不安」、「音や動きに対する反応性」、「音に対する不安」の4因子が安定して抽出された。続いて、対象別攻撃行動項目を目的変数、気質因子を説明変数として順序ロジスティック回帰分析を行ったところ、飼い主に対する攻撃行動に関しては「音や動きに対する反応性」因子が、子供、他人およびイヌに対する攻撃行動に関しては「音や動きに対する反応性」因子に加えて「ヒトに対する不安」因子が有意に関連することが明らかとなった。第2節では、第1節で攻撃行動との関連が示唆された気質を客観的に評価するための行動テストを立案し、第1節で用いたアンケートと同時に実施することでその有用性を検討した(n = 39)。それぞれの行動テストについて個体が示した反応の程度により4~5段階の評価(行動スコア)を行うとともに、反応までの潜時と反応持続時間を測定し、アンケートによる気質評価結果と比較した。その結果、「猫じゃらしに対する反応」潜時と「生き物に対する反応性」因子、「見知らぬヒトへの反応」スコアと「ヒトに対する不安」因子については中程度の相関が認められた。以上の結果より、アンケート調査における「生き物に対する反応性」および「ヒトに対する不安」を行動テストによって客観的に評価できる可能性が示唆された。本章の結果より、シバイヌの攻撃行動は攻撃対象によって異なる気質が寄与しており、飼い主に対する攻撃行動では、「音や動きに対する反応性」が、一方、子供や他人あるいはイヌに対する攻撃行動では、「音や動きに対する反応性」に加えて「ヒトに対する不安」といった気質が関与していることが示唆された。

第3章では、シバイヌの攻撃行動と関わる遺伝子を明らかにすることを目的とし、気質関連候補遺伝子多型とシバイヌの行動特性との関連を解析した。第1節では、関連解析で用いる候補遺伝子多型数を増やすために、他種動物において不安や攻撃行動に関わると報告されているセロトニンの脳内律速酵素である *tryptophan hydroxylase 2 (TPH2)* 遺伝子に注目し、翻訳領域内の多型を探索することにした。ビーグル犬の脳組織から抽出した mRNA より作製された cDNA を鋳型として翻訳領域の塩基配列を決定するとともに多型を検索したところ、*TPH2* 遺伝子翻訳領域内に5つの一塩基多型(SNP)が見つかり、シバイヌを用いた本研究の候補遺伝子多型となりうることが示唆された。第2節では *TPH2* 遺伝子多型に加えて、神経伝達物質の動態に関わる既報の9遺伝子20多型とシバイヌの行動特性との関連を解析した。まず、雑誌と動物病院を通じて、シバイヌの飼い主を対象に日常的に生じる出来事について26項目、5段階評価のアンケート調査を行った(n = 77)。同時に、血液あるいは被毛を回収してゲノム DNA を抽出し、候補遺伝子多型の遺伝子型を判定した。アンケート結果を因子分析したところ、攻撃性因子や反応性因子といった合計8因子が抽出された。続いて、遺伝子多型との関連を調べたところ、*solute carrier family 1 (glial high affinity glutamate transporter), member 2 (SLC1A2)* 遺伝子の T471C 多型と攻撃性因子スコアが有意に関連していることが明らかとなった。第3節では、第2節で攻撃性との関連が示された *SLC1A2*-T471C 多型がアミノ酸置換を伴わない多型であることから他に原因変異が存在する可能性を考え、T471C 近傍の多型を検索した。本節ではシバイヌの DNA を鋳型として *SLC1A2* 遺伝子エクソン1の上流1.4kbのプロモーターと想定される領域および全11エクソン領域について、攻撃性因子スコアが高い10個体と低い10個体で多型を探索するとともに攻撃性因子との関連を解析

した。その結果、プロモーターと想定される領域に 9 SNPs と 3 欠失/挿入多型が、エクソン 11 の非翻訳領域に 2 SNPs と 1 欠失/挿入多型が同定されたが、いずれも関連性が低く、T471C 多型よりも有力と推定される多型は見出せなかった。本章の結果より、現時点においては *SLCIA2*-T471C 多型のみがシバイヌの攻撃性と関連する可能性が高いことが示唆された。

第 4 章では、第 2 章においてシバイヌの攻撃行動は対象により異なる気質が寄与していることが示されたことから、対象別の攻撃行動や攻撃行動に関わる気質因子と *SLCIA2*-T471C 多型との関連を解析することとした。第 1 節においては、攻撃行動の対象により分類したシバイヌの攻撃行動と *SLCIA2*-T471C 多型との関連を解析した。第 2 章第 1 節で実施したアンケート調査時に被毛を回収してゲノム DNA を抽出し、*SLCIA2*-T471C 多型の遺伝子型を判定した。続いて対象別の攻撃スコアと *SLCIA2*-T471C 多型の遺伝子型との関連を解析した。その結果、有意な関連はみられなかったものの、いずれの攻撃行動においても、T アレルを持つ個体ではスコアが高くなるという様子がみられた。続いて、第 3 章第 2 節でアンケート調査を行った個体を用いて同様の解析を行ったところ、いずれの攻撃行動においても有意な関連が認められた。以上のことから、*SLCIA2*-T471C 多型はシバイヌの飼い主、子供、他人およびイヌに対する攻撃に関わっている可能性が示唆された。第 2 節においては、シバイヌの気質因子と *SLCIA2*-T471C 多型との関連を解析した。第 2 章第 1 節において作成したアンケートの気質項目から抽出された「生き物に対する反応性」、「ヒトに対する不安」、「音や動きに対する反応性」、「音に対する不安」の 4 因子と *SLCIA2*-T471C 多型との関連解析を行ったところ、C アレルを持たない個体は、音や動きに対する反応性因子の因子得点が高くなる傾向が認められた。さらに、第 2 章第 2 節で実施した行動テストにおいて得られた行動指標と *SLCIA2*-T471C 多型との関連を解析したところ、見知らぬヒトへの反応の持続時間が *SLCIA2*-T471C 多型の遺伝子型と関連している傾向が認められた。本章の結果より、*SLCIA2*-T471C 多型は、飼い主、子供、他人およびイヌに対する攻撃行動と、さらにこれらの攻撃行動の背景に存在する「音や動きに対する反応性」や「ヒトに対する不安」といった気質因子と関連する可能性が示唆された。

以上、本研究より(1)シバイヌの攻撃行動は基本的に「音や動きに対する反応性」という気質に依存して生じ、攻撃対象が見知らぬヒトやイヌの場合は「ヒトに対する不安」が動機付けとして加わっていること、(2)シバイヌの攻撃性が *SLCIA2*-T471C 多型と関連していること、(3) *SLCIA2*-T471C 多型は、攻撃行動の背景に存在する「音や動きに対する反応性」や「ヒトに対する不安」といった気質と関連する可能性のあること、が明らかとなった。本研究で得られた知見をもとに、アンケート調査や行動実験といった評価方法を組み合わせて改善していくことで、イヌの攻撃行動に関わる気質についてより正確な評価が可能になると考えられる。また、本研究で攻撃行動および気質との関連が示唆された *SLCIA2* 遺伝子が気質に影響をおよぼす分子機構と脳内作用機序を解明するとともに、ゲノムワイド解析によってさらに関連する遺伝子群を探索していく必要がある。今後こうした研究の集積がイヌにおける攻撃行動の早期予測、個体の気質に合わせた飼育方法や攻撃行動治療方法の確立に貢献することが期待される。