

4 科学の箱馬車

芦毛馬の遺伝子が解析されて

財団法人 競走馬理化学研究所 戸崎 晃明

はじめに

ご存じの通り、競走馬の毛色には栗毛系（栗毛・柎栗毛）鹿毛系（鹿毛・黒鹿毛・青鹿毛）、青毛、芦毛、そして、最近「ユキチャン号」などで話題となった白毛があります。これらの毛色の中で、栗毛系と鹿毛系を識別する方法、栗毛系や鹿毛系と青毛を識別する方法は、既にその原因遺伝子が突き止められおり、遺伝子型判定（遺伝子診断）により、その毛色を科学的（客観的）に証明できます。これに加え、2008年の7月にウプサラ大学（スウェーデン王国）の研究グループによって、芦毛の原因となる遺伝子が同定され、栗毛や鹿毛などと同様に遺伝子診断によって、その毛色を科学的に判定できるようになりました。芦毛の特徴は、加齢に伴いだんだんと白っぽく（以下、Graying）なっていくことであり（**図1**および**図2**）これは、生後間もない時期（当歳馬）に、毛色の判定などを行わなければならない血統登録審査においては、一つの課題と言えます。しかし、今回、芦毛の原因遺伝子が特定されたことで、毛根や血液などを試料とした遺伝子診断が可能となり、科学的にその毛色を判定できるようになりました。本記事では、芦毛の原因遺伝子とそのメカニズム、そして、今まで経験的に知られてきた芦毛とメラノーマの関係について解説します。



図1 . オグリキャップ号（芦毛）

左図はオグリキャップ号（芦毛）がJRAにおいて始めて出走した時（1988年3月）の、右図は同馬が2008年10月に、アジア競馬会議の記念行事として東京競馬場を来訪した時の写真。芦毛の加齢に伴う毛色の違いを示しています（写真はJRA競走馬総合研究所の提供）。

1. 栗毛と鹿毛の関係

栗毛と鹿毛は、MC1R (1型メラノコルチン受容体)と呼ばれる遺伝子の一部が変異することで、どちらの毛色になるかが決まります(図3)。ヒトやウマなどの高等生物においては、MC1R遺伝子などを運ぶ染色体が2本ずつ(一对)存在することは中学や高校の教科書にも記載されており周知のことと思います。栗毛の場合、変異の入ったMC1R遺伝子が二つある場合にその毛色が栗毛となります。変異の入ったMC1R遺伝子が一つの場合や、二つとも変異が入っていない場合は鹿毛となります。この二つある場合にのみ変化が現れる現象を、JRA競走馬総合研究所は「栗毛の法則」と呼び、競馬関係者への普及に努めています。そのため、MC1R遺伝子の変異の組み合わせ(個数)を実験的に証明することで、栗毛と鹿毛を科学的に識別することが可能となります。ただし、後述する青毛や芦毛の因子を持つ場合は、その組み合わせで栗毛や鹿毛が決まっても、優

先的に青毛や芦毛となってしまいます(図2)。そのため、最終的な毛色の判定には、青毛や芦毛のための遺伝子診断と組み合わせて行う必要があります。

2. 青毛と栗毛や鹿毛の関係

青毛は、ASIP (アグーチシグナル蛋白)と呼ばれる遺伝子の一部が変異することで、青毛かそれ以外(栗毛や鹿毛)の毛色になるかが決まります(図3)。青毛も栗毛と同じように、変異の入った遺伝子(青毛の場合はASIP遺伝子)が二つある場合にのみ、その毛色が青毛となります。変異の入った遺伝子が一つの場合や、二つとも変異が入っていない場合は栗毛や鹿毛となります。青毛は、栗毛や鹿毛を規定するMC1R遺伝子の変異の組み合わせに関係なく、ASIP遺伝子の変異を二つ持つ場合に表れます。ただし、例外として後述する芦毛になる遺伝子変異を持つ場合は、この限りではありません(図2)。

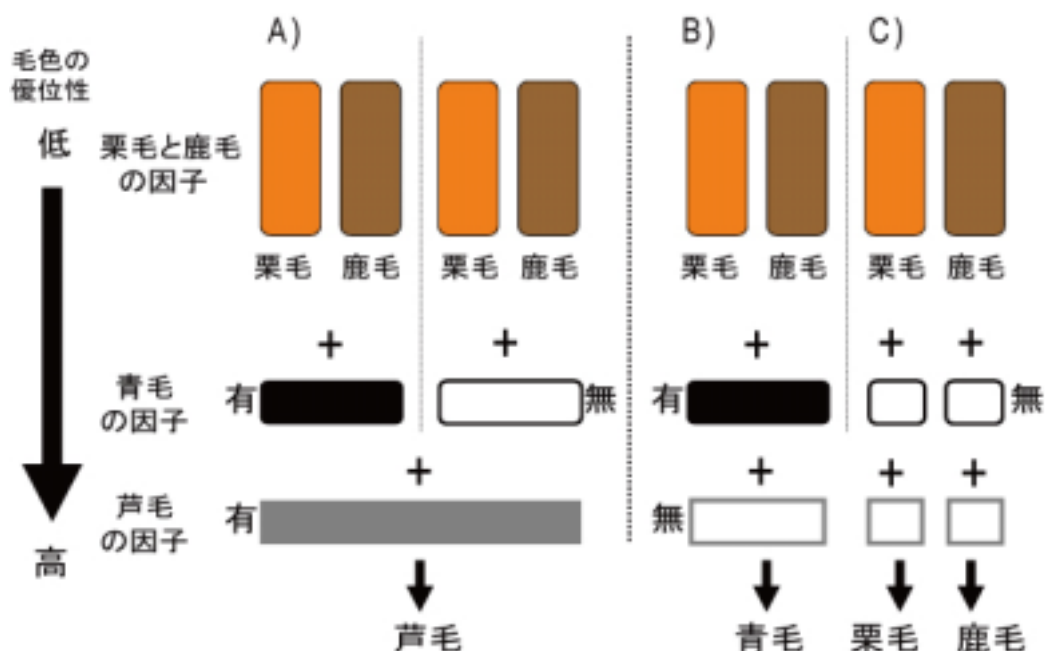


図2. 芦毛とその他の毛色の関係

- A) 芦毛は、青毛や栗毛、鹿毛の因子に関わらず、芦毛の因子を持てば芦毛となります。
- B) 青毛は、芦毛の因子がなく、青毛の因子を持つ場合に青毛となります。
- C) 栗毛と鹿毛は、芦毛と青毛の因子を共に持たない場合に、それぞれの毛色になります。

3. 芦毛とその他(栗毛・鹿毛・青毛)の関係

いよいよ本題である芦毛についてです。芦毛は、Syntaxin 17 (STX17) と呼ばれる遺伝子の一部が変異することで、芦毛かそれ以外(栗毛・鹿毛・青毛)の毛色になるかが決まります(図3)。ここで注目すべき点は、栗毛や青毛は、その原因となる遺伝子変異を二つ持つ場合にのみ対象とする毛色になることを説明しましたが(栗毛の法則)、芦毛の場合にはSTX17 遺伝子に変異を最低一つ持てば芦毛となります。当然ですが、二つもつ場合も芦毛となります。このような現象をJRA総合研究所では「芦毛の法則」と呼び、普及に努めています。芦毛のGraying(白っぽさ)の程度は、変異を二つ持つ方(ホモ型)が変異を一つ持つ方(ヘテロ

型)に比べより早い年齢でGrayingし、その程度も高いという統計データが報告されています。日本の競走馬では、芦毛を持つ個体のほぼ全てはヘテロ型であると予想されるため(芦毛と芦毛が交配される例が希であるため)その違いを実感できませんが、リピッツァナー種(16世紀から旧オーストリアの王立牧場で飼育され、おもに古典馬術用として育種改良され、そのほとんどは芦毛)では芦毛の比率が高いため、ホモ型とヘテロ型のGrayingのレベルの違いを見比べることができます。機会があれば、是非オーストリアを訪問し、美しい芦毛とすばらしい古典馬術(スペイン乗馬学校)を堪能して頂きたいと思います。

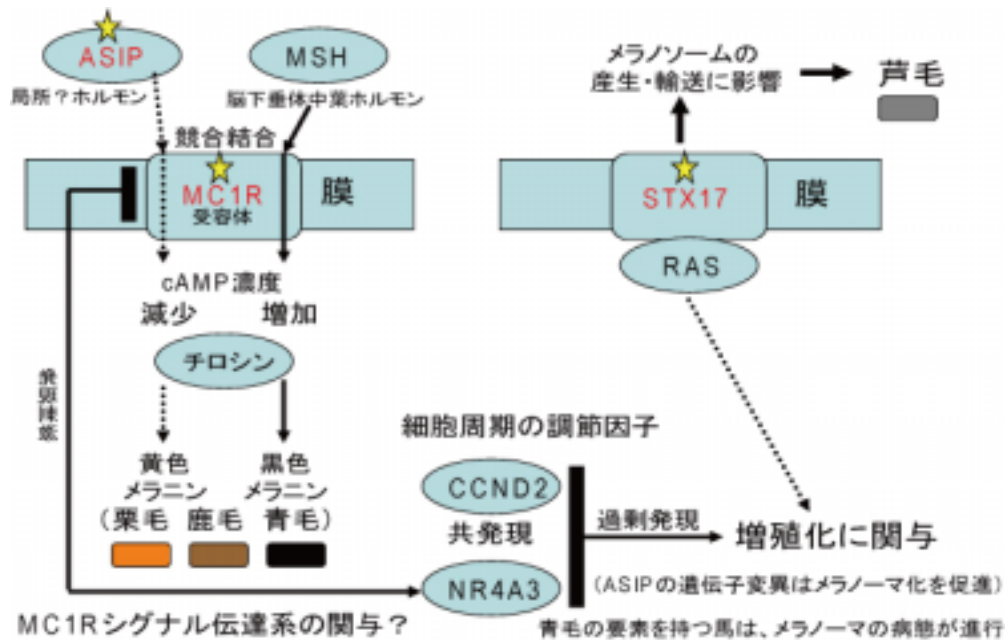


図3. 芦毛と他の毛色、そしてメラノーマとの関係

詳細な機能はわかりませんが、STX17 遺伝子はメラノソームの産生や輸送に影響を与え Graying (白っぽくなる現象)に関与すると考えられています。MC1R 受容体は、MSH(脳下垂体中葉ホルモン)の刺激により細胞内の cAMP 濃度を上昇させ、黒色メラニンの産生を促進させます。ASIP は、MSH と競合し MSH の MC1R 受容体への結合を阻害し、結果的に細胞内の cAMP 濃度を低下させ黄色メラニンの産生を促進させます。栗毛・鹿毛・黒毛の毛色は、黄色メラニンと黒色メラニンの量的バランスで決まり、黄色メラニンが多いと栗毛に、黒色メラニンが多いと鹿毛に、黒色メラニンしかない黒毛になります。

図中の黄色の星印は毛色の変化に影響を与える遺伝子とその変異を示しています。栗毛または鹿毛になるのは、栗毛の場合 MC1R 受容体に遺伝子変異があり、それによって MSH が受容体に結合できなくなり、黄色メラニンの産生が促進されることにより起こると考えられています。青毛は、ASIP 遺伝子に変異があり、それによって MC1R 受容体に結合できなくなり、結果的に MSH の刺激が強くなることで黒色メラニンの産生が増える事により起こると考えられています。

芦毛のメラノーマ(メラノサイト)では、NR4A3 や CCND2 遺伝子などの細胞周期調節因子の過剰発現が認められ、また、Syntaxin ファミリー(STX17 遺伝子)は細胞分裂の調節因子である RAS 蛋白質との作用が推測され、これらの細胞周期調節因子の誤作動がメラノーマに関与すると考えられています。また、MC1R シグナル伝達系もメラノーマの病態の進行に影響を与えていると予測されており、特に、ASIP 遺伝子に変異(青毛の要素)を持つ場合、メラノーマの病態が進行することがわかっています。

4 . 芦毛の遺伝子診断

芦毛は、先に述べた通り S T X 1 7 遺伝子の変異が原因となりますが、栗毛の M C 1 R 遺伝子や青毛の A S I P 遺伝子が S N P (スニップ) と呼ばれる 1 個の塩基 (D N A) 置換が原因であるのに対し、芦毛は、 S T X 1 7 遺伝子の第 6 イントロン (蛋白質をコードしない領域) 中に、 4.5 kb からなる配列が重複・挿入されることが原因であることが統計遺伝学的に証明されました。 M C 1 R 遺伝子や A S I P 遺伝子の変異はエキソン (蛋白質をコードする領域) にあるため、それらは蛋白質の機能に影響を与えていると容易に想像できますが、 S T X 1 7 遺伝子の場合はイントロンが原因となるため、詳細なメカニズムはわかっていません。

実際の遺伝子診断では、この挿入配列の有無を L A - P C R 法という手法で調べます。ここでは紙面の都合で割愛しますが、 J R A 競走馬総合研究所が発刊する「馬の科学」に解説記事として詳細を記しましたので、ご興味のある読者はご一読下さい。

5 . 芦毛とメラノーマの関係

多くの読者は、芦毛となる競走馬が、将来、メラノーマ (図 4) を発症するリスクが高いことを、経験的に知っているのではないかと思います。リピツァナー種を用いた統計データにおいても、 Graying (白っぽくなる現象) 同様に、加齢に伴って、メラノーマの発症や病態が進行することが報告されています。また、先に述べたホモ型・ヘテロ型の違いによっても、病態の進行の度合いが変わってきます。メラノーマも Graying と同じように、二つの変異を持つホモ型において、より早い年齢での発症や病態の進行が報告されています。日本の競走馬の芦毛はほぼ全てヘテロ型と予想されますので、リピツァナー種などと比べ、病態の進行については遅いと考えられます。しかし、芦毛と芦毛を交配させて生まれた馬を、特に種牡馬や繁殖牝馬、乗馬な

どに転用する場合には、未永く愛馬と過ごすためにも、競走馬理化学研究所などの機関において遺伝子診断を行い、経過観察に注意を払った方がいいかもしれません。

また、メラノーマのリスクを高める要因として、青毛の原因になる A S I P 遺伝子の変異が報告されてきました (図 3)。これは A S I P 遺伝子が関与する細胞内シグナル伝達系が、細胞周期を制御する蛋白質に影響を与え、細胞分裂などを促進し、結果的にメラノーマの病態を進行させるのではないかといった内容でした。芦毛である馬において、青毛の因子を持つかどうかを目視で判断するのは、加齢に伴って困難となっていくため、芦毛 (S T X 1 7 遺伝子) の遺伝子診断と併せて青毛 (A S I P 遺伝子) の遺伝子診断も行うことが、メラノーマの管理の面から極めて重要であると思われます。

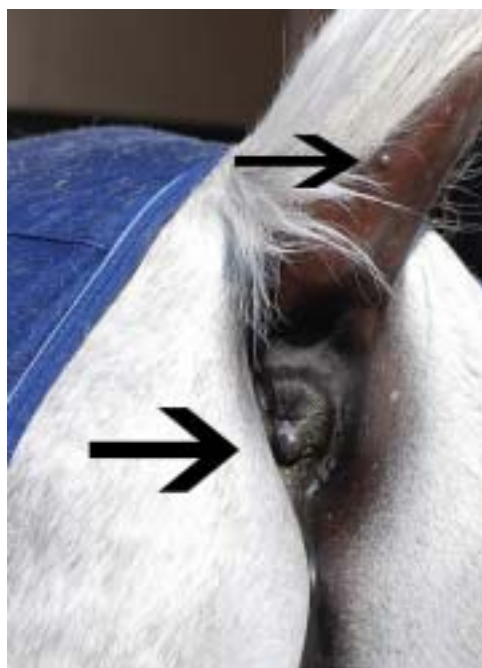


図 4 . メラノーマ (黒色腫 : 矢印) のできた芦毛の乗馬 (元競走馬 : 17 歳)
肛門、腋 (肘の内側)、目の周辺によく出現します。

今後の展開

今回の報告で芦毛とそれ以外を識別する遺伝子診断法が構築されたことで、栗毛系（栗毛・栃栗毛）、鹿毛系（鹿毛・黒鹿毛・青鹿毛）、青毛、そして、芦毛の識別を遺伝子診断で行えるようになりました。すでに、いくつかの国では実際に使用されています。しかし、血統登録審査の際に必要な毛色は、栗毛系であれば栗毛と栃栗毛を、鹿毛系であれば鹿毛および黒鹿毛、青鹿毛を区別しなければならず、現状では、これらを識別する遺伝子やその変異はわかっていません。今後は、これらを遺伝子診断により区別する方法の開発が、ウマの遺伝学的な研究分野の課題の一つになっていくものと思われます。

また、白毛については、JRA競走馬総合研究所や筆者（競走馬理化学研究所）らが、スイスの大学に協力して、そのメカニズムの解明を行っており、同じ「白っぽい馬」でも、芦毛と白毛では原因となる遺伝子が違うこと、同じ「白毛」として分類・登録されている競走馬においても、その原因となる遺伝子が違うことを解明しています。また、馬ゲノム解析計画の進展に伴い、アパルサー及びDun、粕毛の原因遺伝子の存在が予想されるゲノム領域も同定され、今度、原因となるSNPなどの検出や診断法が開発が期待されています。

これらについても、機会があれば報告したいと思います。

