

4 調査・研究

白毛の原因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

BTC ニュース 75 号 (2009 年) の科学の箱馬車欄では、「芦毛の遺伝子が解析されて」というタイトルで、芦毛とその原因遺伝子である STX17 遺伝子について解説しましたが、今回は競走馬のユキチャン号などに代表される「白毛」(図 1)と、その原因と考えられる KIT 遺伝子との関係を主に述べます。また、芦毛や白毛と同じように白っぽく見える毛色に「粕毛(かすげ)」や「佐目毛(さめげ)」などの毛色もあります。この様な「白っぽい」毛色とその原因遺伝子についても併せて解説します。



図 1 現役競走馬として活躍している白毛で有名なユキチャン号 (写真 JRA)

毛色と遺伝

「白い」または「白っぽく」見える毛色の名称と表現型

全身が「白い」または「白っぽく」見える毛色には、芦毛 (Gray) や白毛 (White)、粕毛 (Roan)、佐目毛 (Cremello、Perlino、Smoky Cream) などの毛色を挙げることができます。

芦毛は、生まれた時には、その原毛色 (栗毛や鹿毛、青毛など) が毛色として表れますが、年齢の変化 (aging) とともに徐々に白くなっていき、個体差はあるものの概ね 6 歳頃にはほぼ全身白くなり、原毛色を見ることは難しくなります。競走馬として有名なものに、オグリキャップ号がいます。

白毛や佐目毛は、生まれた時から全身白く（白っぽく）、芦毛の様に生まれたときに他の毛色であることはありません。生まれたときの毛色が一生続きます。白毛として有名な競走馬にはユキチャン号が知られており、また、佐目毛はサラブレッドなどの競走馬には見られず、国内では北海道和種にまれに見ることができます。これらは、見慣れないと目視で見分けるのが難しいかもしれませんが、白毛に比べ佐目毛はややくリームがかった白といった感じです。また、佐目毛は、遺伝的要素の違いにより、海外では、Cremello（栗毛の要素を持つ）、Perlino（鹿毛の要素を持つ）、Smoky Cream（青毛の要素を持つ）という3つの呼称（分類）があります。

粕毛は、いずれかの毛色（栗毛や鹿毛、青毛など）に白い毛が混じっている状態であり、一般的に、白毛や歳をとった芦毛ほど白くはありません。

芦毛と STX17 遺伝子

ここで、まずは復習ですが、もう一度、芦毛について考えてみます。芦毛の原因遺伝子は、25番染色体にある STX17 遺伝子であることがわかっています。遺伝学的には、STX17 遺伝子の第6イントロンで一部が重複している（変異）場合に芦毛となり、2本（1対）ずつある染色体のうち、どちらか一方のみに変異があれば芦毛となります。当然、2本とも変異がある場合も芦毛となります。細胞生物学的には、STX17 遺伝子がどのようなメカニズムで芦毛に関与しているかは詳しくわかっていませんが、4.5 kb からなるイントロンの重複により、染色体上で STX17 遺伝子に隣接する NR4A3 遺伝子（細胞周期の調節に関与）の発現レベルに影響を与えることが実験的に証明されています。このような細胞周期調節因子により、メラノサイト（メラニン色素の産生細胞）の成長・分裂が促進され、結果的にこれらの細胞が枯渇することで、毛根にメラニンが供給されず、加齢に伴って原毛色から徐々に白っぽく変化していくと考えられています。ここで注目すべき点は、この変異（第6イントロンの重複）が、たとえ品種が異なっても、世界中に存在する全ての芦毛の馬に、共通に存在するという点です。つまり、芦毛に関しては、古い時代のある1頭に、偶然この変異が起こり、その個体から現存する全ての芦毛の馬に受け継がれたこととなります。このような現象を Founder Effect（創始者効果）と呼んでいます。

白毛の遺伝様式

お待たせしました。ここからが、今回の本題である「白毛」についてです。今回、我々は遺伝子の塩基配列を決定するなどの分子遺伝学的手法を用いて、白毛の原因遺伝子の検索を行い、その原因と考えられる KIT 遺伝子を同定しました。しかし、今回行った分子遺伝学的な研究を始める前から、伝統的な家系調査が多数行われており、こうした先行研究から、次に述べる二つの遺伝学的な考え方（説）が存在していることを、まずは紹介いたします。

その二つの考え方とは、優性白（Dominant White）説とサビノ白（Sabino-White）説（図2）です。白毛を語る上でこの二つを考えることは重要であり、今までどちらの説が有力かなど様々な議論がありましたが、今回の研究で、その答えが見えてきたかもしれません。結果的には、どちらか一方が正しくて、どちらか一方が間違っているというわけではなく、家系や品種毎にケースバイケースといったところです。

優性白 (Dominant White) 説

優性白説 (図 2A) とは、どの様な遺伝様式をとるのかについて述べた説です。決して、競走能力などの優劣を述べているわけではありません。原因遺伝子は異なりますが、芦毛の場合と同じ様に、2本 (1対) ずつある染色体のうち、どちらか一方に変異があれば、白毛になるという考え方です。芦毛と若干異なる点は、2本とも変異を持つ場合には、胚性致死となり生まれてこない場合や、生まれても生後間もなく死んでしまう場合もありうるという考え方です。そして、両親のうち、どちらか一方が白毛であれば、遺伝によって白毛が生まれますが、両親が白毛以外の毛色で、その仔が白毛となる場合には、突然変異によって白毛が誕生したと考えます。

サビノ白 (Sabino-White) 説

耳慣れない言葉かもしれませんが、サビノ白とは、白毛を表す言葉の一つです。サビノ白説 (図 2B) の考え方は、優性白や芦毛の場合と異なり、2本 (1対) ずつある染色体のうち、2本とも変異を持つ場合にのみ白毛になるという考え方です。実際、サビノ白と思われる家系を見ると、仔がサビノ白の場合、その両親は真っ白の白毛という場合だけではなく、大きな白の斑を持っていたり、全身に占める白毛の割合が多い状態であったりします。サビノ白の場合には、優性白と異なり2本とも変異を持って致死になることはありません。また、両親が完璧な白毛でなくても、その仔が白毛となる場合には、それは突然変異ではなく、両親から白毛の要因 (遺伝子) を1個ずつ遺伝により受け継いで、その組み合わせにより白毛になったという考え方です。

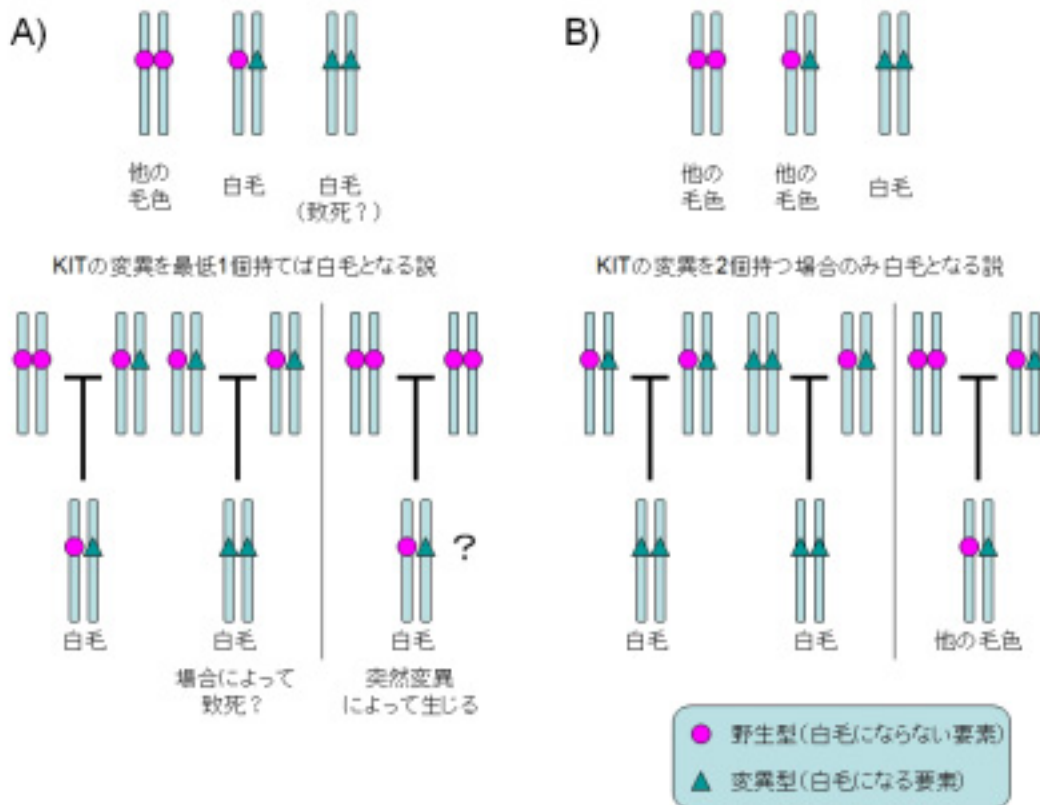


図2 優性白 (Dominant White) 説とサビノ白 (Sabino-White) 説の比較

A) 優性白 (Dominant White) 説

優性白説では変異型（白毛となる要素）を1本持てば白毛となります。そのため、3つの組み合わせの中で、上図の中央と右側である2つの組み合わせの場合で白毛となります。ただし、共に変異型を持つ場合（右側）では、場合により胚性致死となる可能性が報告されています。下図は、数例の遺伝様式を示しています。図に示すように、最低1本の変異型を親から受け継ぐこと（左側と中央）がポイントになります。右側の場合では、変異型を親が持っていないが、この場合の様に仔が白毛である時には、突然変異により生じたと考えます。

B) サビノ白 (Sabino-White) 説

サビノ白説では変異型（白毛となる要素）を2本持つ場合のみ白毛となります。そのため、3つの組み合わせの中で、上図の右側である1つの組み合わせの場合のみ白毛となります。下図は、数例の遺伝様式を示しています。図に示すように、1本ずつ変異型を親から受け継ぐこと（左側と中央）がポイントになります。左側の例では、両親は白毛ではありませんが、白毛の要素を一本ずつもっているため、仔は、それらを受け継ぐことにより白毛となります。また、左の例では、片親が白毛ですが、別の親が白毛の要素を持っていないため、仔は白毛になりません（白毛の要素を持った状態）。

白毛の原因となる遺伝子の探索

スイスの研究機関（ベルン大学）などとの共同研究で、我々が明らかにした結果では、ユキチャンなどに代表される白毛には、KIT 遺伝子が関与していることがわかりました。なぜ、KIT 遺伝子に着目したかは、マウスやブタなどの毛色に関する先行研究から、どうも KIT 遺伝子は様々な生物の白毛に関与している可能性が高く、ウマにおいても、その原因となっている可能性が疑われたからです。そこで、我々は、世界中の様々な品種から、白毛の個体と白毛以外の個体を含む家系を多数集め、3番染色体上の KIT 遺伝子（主に転写領域）中に、塩基の置換や欠失が存在するかどうかを調べました。そして、結果は大変興味深いものとなりました。

KIT 遺伝子とは

詳細な結果を述べる前に、KIT 遺伝子について簡単に触れます。KIT 遺伝子の蛋白質は、c-KIT、CD117 などとも呼ばれており、細胞膜上に存在する受容体型チロシンキナーゼ（特定のチロシンをリン酸化する機能がある）として知られています。このタイプの蛋白質は、二量体を形成することで活性化（自己リン酸化）し、細胞外の情報を細胞内のシグナル伝達系に橋渡しします。KIT 遺伝子の発現が知られている組織として、肥満細胞、生殖細胞、血液幹細胞、そして、メラニンの産生に関わるメラノサイトなどが知られています。また、図3に示すとおり21個のエキソン（転写領域）を持ちます。

白毛と KIT 遺伝子

図3は、世界中の様々な品種の白毛の家系に認められた KIT 遺伝子の変異を示しています。気がつかれた方もいるとは思いますが、KIT 遺伝子がほぼ全ての白毛の原因であることに違いはないのですが、家系（または個体）毎にその変異の場所や種類が異なります。あるものは塩基置換によるアミノ酸変異であったり、あるものは塩基の欠失や挿入によるアミノ酸のフレームシフト（読み枠変異）であったり、また、あるものは DNA から RNA

に転写される際のスプライスという過程に影響を与えるイントロン部位の変異であったり、様々でした。

ここで、話は優性白説とサビノ白説に戻りますが、この二つの説が成り立つ背景には、今回の分子遺伝学的研究で明らかになったように、品種や家系（個体）毎に、その変異の場所や種類が異なっていることがあると考えられます。そのため、ある家系の集団や特定の品種では、サビノ白説により白毛を遺伝学的に説明できたり、また、ある家系では両親が白毛でない場合に突然白毛が誕生する様な優性白説を説明できたりします。例えば、図3の「Sb1」は、イントロン部分における遺伝子変異のため、それに続くエキソン17が抜け落ちてしまうという変異を持ちますが、この家系（品種）では変異を2個持つ個体のみ白毛となっているため、サビノ白説に基づいて白毛を説明できます。一方、「W」と記載されている遺伝子変異の家系（品種）では、実際に変異を1個または2個持つ個体が存在することなどから、優性白説に基づいて白毛を説明できます。また、優性白説の場合には致死になるケースもあると述べましたが、（今回の研究では直接実験的証明はされていませんが、）例えば、図3のW2の様に1個のアミノ酸変異の場合には、KIT蛋白質が全く機能不全になるとは考えられず、仮に、2本ある染色体中で、2本とも同じ変異を持ったとしても致死になる可能性はそれほど高くないのではないかと考えられます。一方、図2のW3の様に、アミノ酸の転写開始点の近くにストップコドンを持つことで、正常な蛋白質を全く構築することができない様な変異を持つ場合には、これを2本とも持つことで、KIT蛋白質が様々な細胞で機能できずに、致死になる可能性が非常に高まると考えられます。これらは推論であり、軽々に結論づけできませんが、KIT蛋白質の機能を考慮し、どの部分が細胞外のシグナルを受ける部分か、どの部分が二量体形成に関わっている部分か、どの部分がリン酸化に関与している部分かなどの様々な要素を検討することが重要と考えられます。KIT遺伝子の変異の場所や種類を含め、この辺りの細胞生物学的研究が進むと、同じ白毛であっても、家系毎に異なる白毛の表現型の違いを説明できる様になるかもしれません。



図3 塩基配列を決定することで同定された世界の様々な品種中に確認された白毛に関わる KIT 遺伝子の変異の場所と種類

Sb1 はサビノ白説の遺伝様式を示す遺伝子変異であり、W1 ~ W11 は優性白説の遺伝様式を示す遺伝子変異である。

日本の競走馬にみられた白毛の遺伝子変異と表現型の関係

ここで、実際に、白毛の表現型（どの程度白い）と遺伝子変異の関係を見てみます。今回、我々は、図4に示すとおり、ハクタイユウ号の家系から採材したハクホウクン号、その子供であるハクバノデンセツ号やハクバノイデンシ号、そして、マルマツライブ号の家系についてのKIT遺伝子の変異の有無と表現型の関係を調べています。図4のハクタイユウ号の家系では、ハクホウクン号とハクバノデンセツ号の写真を示していますが、これらは、親仔ともども真っ白であり、一方のマルマツライブ号は、同じ白毛でも若干原毛色の斑を残しています。実際に、遺伝子変異を調べてみると、マルマツライブ号では、第5エキソンにアミノ酸変異があり、同じ変異をハクタイユウ号の家系では持っていないことがわかりました。ここで残念なのは、ハクタイユウ号の家系では、解析したエキソン内に原因となる変異を見いだすことができなかったことです。現在、発現を調節するプロモーター部位やイントロン部位の塩基配列を決定し、原因となる変異を調査しているところです。

現在、日本には、これらの家系以外にも、図5に示す通り、ユキチャン号（図1）で知られるシラユキヒメ号の家系も白毛として知られています。これらは、ハクタイユウ号やマルマツライブ号とは、家系が異なるので、KIT遺伝子中の別の変異が関与しているのではないかと考えられます。オーナーや関係者の協力を得て、日本の白毛の秘密を解明できればと考えています。

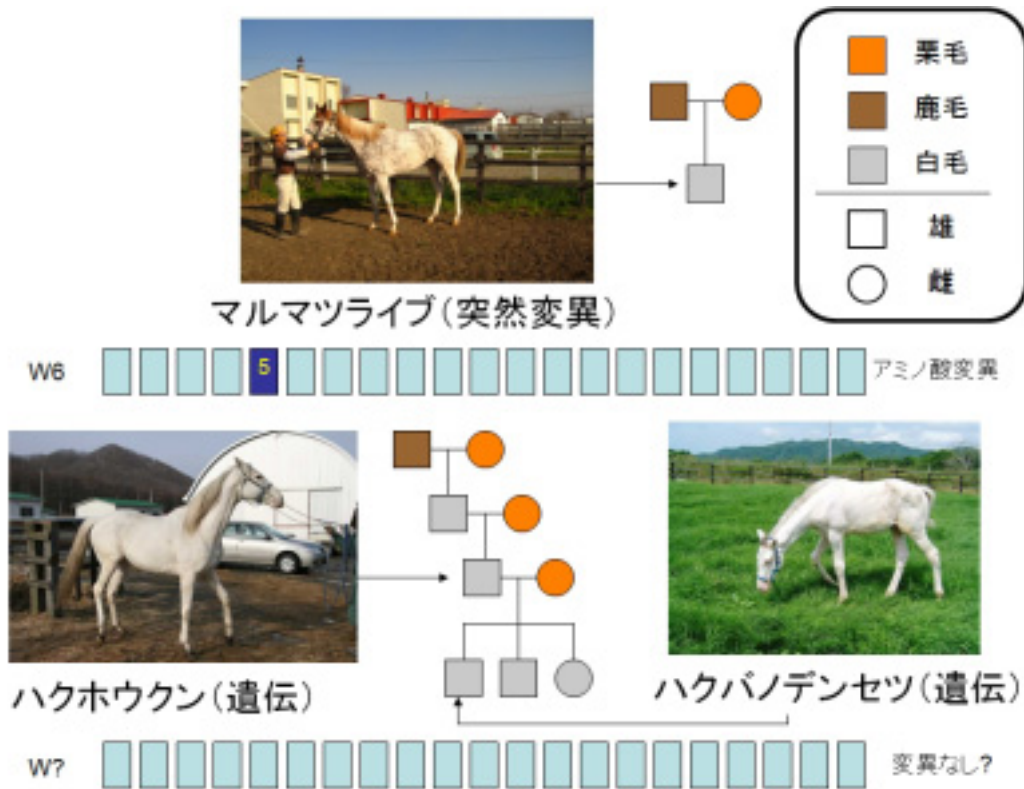


図4 日本の白毛馬の表現型とKIT遺伝子の変異との関係

上図(W6)はマルマツライブ号の写真と変異を示し、下図(W?)はハクタイユウ号の家系にあるハクホウクン号とハクパノデンセツ号の写真と変異を示しています。

ハクタイユウ号の系統では、まだ変異が同定されていませんが、マルマツライブ号の白毛と同じ変異は持っていませんでした。また、写真を見比べると、ハクホウクン号とハクパノデンセツ号では、同じレベルで全身にわたって白毛が認められますが、マルマツライブ号では、頭部に原毛色の斑などが見られます。

日本における白毛馬

馬名	生年	性	原因
ハクタイユ	1979年	牡	突然変異
カミノホホワイト	1983年	牝	突然変異
ミサワパール	1991年	牡	遺伝(父が白毛)
ミサワポタン	1993年	牡	遺伝(両親が白毛)
ハクホウケン	1994年	牡	遺伝(父が白毛)
シラユキヒメ	1996年	牝	突然変異
ホホワイトワンダー	1996年	牝	遺伝(父が白毛)
ホホワイトペガサス	1998年	牡	突然変異
ハクタイヨー	2001年	牡	遺伝(父が白毛)
シロケン	2003年	牡	遺伝(母が白毛)
ホホワイトベッセル	2004年	牡	遺伝(母が白毛)
マルマツライブ	2004年	牝	突然変異
ハクパノデンセツ	2004年	牡	遺伝(父が白毛)
ユキチャン	2005年	牝	遺伝(母が白毛)
ハクパノイデンシ	2005年	牝	遺伝(父が白毛)
マダムブランシェ	2005年	牝	突然変異
シラユキヒメ2008	2008年	牡	遺伝(母が白毛)
フラッシュリリー2008	2008年	牝	遺伝(父が白毛)
シラユキヒメ2009	2009年	牝	遺伝(母が白毛)

図5 日本において誕生した白毛馬

現在、19頭の白毛馬がサラブレッドなどに確認されています。色の違いは、家系の違いを示しています。今回の分子遺伝学的研究により、日本の白毛馬は優性白である可能性が極めて高く、それに基づく予測では、6頭が突然変異で白毛となり、その子孫で白毛となった個体は、6頭それぞれの変異型(白毛の要素)を受け継いだこととなります。ここで非常に興味深い個体はミサワポタン号であり、この個体は、両親から異なる白毛の要素を受け継いだ可能性があります。

粕毛について

次に、粕毛について簡単に触れてみたいと思います。粕毛は、原毛色に白毛がうっすらと混じるといった毛色の種類であり、このうっすらとした毛色についても、KIT 遺伝子が関与しているという研究報告があります。この報告では、KIT 遺伝子内にアミノ酸変異を伴わない変異が統計遺伝学的に関与(関連)しているとして報告されています。そして、その調査に使用した品種では、この変異を2本持つ個体は致死となる可能性があるとして報告されていました。あくまでも我々の今回の研究結果からの推測ですが、粕毛もKIT 遺伝子が関与している可能性は極めて高いと考えられますが、やはり、品種や集団の違いにより、その変異の部位や種類が異なっているのではないかと考えます。日本の北海道和種にも多数の粕毛が存在しますが、変異の場所や種類の違いにより、上記の致死となる品種の様に、2本とも変異を持っていたとしても、必ずしも致死になることはないと考えられます。

佐目毛について

今まで、KIT 遺伝子が白毛や粕毛に関与していると言いつけてきましたが、佐目毛につ

いては、全く別の遺伝子が関与しています。その関与する遺伝子は MATP (膜関連輸送蛋白質; クリーム様希釈遺伝子) と呼ばれる遺伝子です。別名である「クリーム様希釈遺伝子」という呼び名からわかるように、この遺伝子は、栗毛や鹿毛、青毛をクリーム色で希釈・混合するように表れます。実際には、栗毛や鹿毛、青毛の形成に関わる黒色メラニンに作用します。そして、この MATP 遺伝子の変異が、栗毛や鹿毛、青毛と組み合わせられることで、Cremello、Perlino、Smoky Cream といった細かい分類を行うことができます (現在、日本国内では、全て、佐目毛と呼んでおり、それぞれに相当する日本語は、英語のカタカナ読みしかありません)。ここで注意を要するのは、佐目毛となる場合には、MATP 遺伝子の変異が 2 本ある場合に限られるという点です。変異がない場合は、当然、栗毛や鹿毛、青毛が表れますが、1 本のみに変異がある場合に栗毛や鹿毛、青毛が組み合わせられると、その毛色は、月毛 (Palomino) や河原毛 (Buckskin)、Smoky Black となります。この様に、MATP 遺伝子は、変異の数が、クリーム色の希釈の度合いに影響を与えています。2 本の変異の場合は、1 本に比べ、よりクリーム色 (白く) に近くなります。

これらの関係は大変複雑ですので、表 1 と図 6 に、原因遺伝子とその遺伝子型との組み合わせによる毛色との関係をまとめてみました。ゆっくり眺めて理解して頂ければと思います。現在、日本の競走馬には、MATP 遺伝子に変異を持つ個体は存在しません。

表 1 今までに同定された毛色関連遺伝子とそれらの遺伝子型の組み合わせにより生じる毛色(表現型)の関係

遺伝子	白毛	芦毛	栗毛	鹿毛	青毛	月毛	河原毛	Smoky Black	佐目毛		
									Cremello	Perlino	Smoky Cream
KIT	W/-	w/w	w/w	w/w	w/w	w/w	w/w	w/w	w/w	w/w	w/w
	(Sb1/Sb1)										
STX17	-/-	G/-	g/g	g/g	g/g	g/g	g/g	g/g	g/g	g/g	g/g
ASIP	-/-	-/-	-/-	A/-	a/a	-/-	A/-	a/a	-/-	A/-	a/a
MC1R	-/-	-/-	e/e	E/-	E/-	e/e	E/-	E/-	e/e	E/-	E/-
MATP	-/-	-/-	C/C	C/C	C/C	C/C ^{cr}	C/C ^{cr}	C/C ^{cr}	C ^{cr} /C ^{cr}	C ^{cr} /C ^{cr}	C ^{cr} /C ^{cr}

大文字は野生型 (変異なし)、小文字は変異型、"- " は野生型・変異型のいずれかを示します。MATP 遺伝子では、" C " が野生型、" C^{cr} " が変異型を示します。

栗毛・鹿毛・青毛の MATP 遺伝子を除く遺伝子型は、それぞれ、月毛・河原毛・Smoky Black、佐目毛の Cremello・Perlino・Smoky Cream と同じとなっています。栗毛・鹿毛・青毛の遺伝的な要素 (構成) に、MATP の変異型を 1 個持つか 2 個持つかで、栗毛に対しては月毛や Cremello などとなります。

上記以外にも、SILV 遺伝子 (シルバー様希釈遺伝子: 黒色メラニンに作用)、SLC36A1 遺伝子 (シャンパン様希釈遺伝子: 黄色・黒色メラニンに作用)、EDNRB 遺伝子 (オベロ「白斑模様」を示し、ホモ型変異は致死) などが、ウマの毛色関連遺伝子として同定されています。これらを含めた遺伝子診断を行うことにより、現在、馬 (特にサラブレッド) の毛色の多くを正確に推定することが可能となっています。

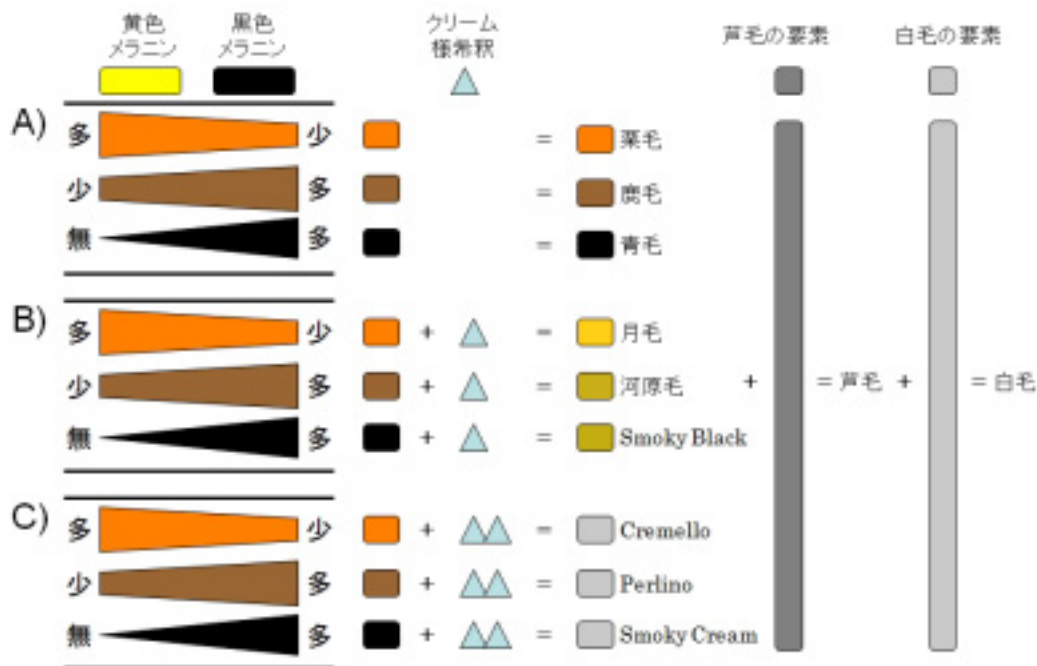


図6 様々な毛色における毛色関連要素（遺伝子型）の組み合わせ模式図

栗毛や鹿毛、青毛は、黄色メラニンと黒色メラニンの種類の組み合わせと量比で決まります。A) に示すように、栗毛は黄色メラニンの量が多く、鹿毛は黒色メラニンの量が多く、青毛は黒色メラニンのみで構成されます。B) に示すように、A) の状態に MATP 遺伝子（クリーム様希釈遺伝子）の変異型が1本加わることで、それぞれ、月毛、河原毛、Smoky Black となります。また、C) に示すように、A) の状態に MATP 遺伝子の変異型が2本加わることで、よりクリーム色の度合いが増し、それぞれ、Cremello、Perlino、Smoky Cream となります。日本では、この3種に呼び名の違いはなく、全て佐目毛と呼びます。これらの毛色に、芦毛の要素が加われば全て芦毛（加齢に伴い白くなっていく）となり、もし、白毛の要素が加われば、いずれの毛色の要素を持っていても、白毛になると考えられます。

アルビノと白毛の違いについて

白毛や白肌と言え、アルビノを連想される方もいるかもしれませんが、今回解析したウマの白毛とヒトなどで定義されているアルビノは似ているようで異なります。何が異なるかですが、簡単に言えば、原因となる遺伝子が異なります。アルビノにも複数の種類が存在しますが、代表的なものに、メラニンを合成する過程でチロシンからドーパという物質を作るチロシナーゼ遺伝子の変異に起因するもの、チロシンから合成されたドーパキナーゼという物質をメラニンに変換するチロシナーゼ関連タンパク質-1 (TYR1) 遺伝子の変異に由来するものなどがあります。また、希な例ではありますが、ウマと同じく MATP 遺伝子の変異に起因するものもあります。ただし、この場合、MATP 遺伝子の関与は同じでも、その変異の場所や種類は異なっていたりします。

この様に、ウマの白毛は原因遺伝子やそのメカニズムが異なるという点で、一般的に知られるアルビノとは異なります。その特徴的な違いの一つは、個体の目を観察した場合に、色素が残っているか残っていないかです。アルビノの動物の場合は、目にも色素がなく、網膜の血管の影響で目が赤い状態になっていたりします。ウマの白毛の個体は、よく見ると目は黒く色素が残っていることがわかります。ただし、佐目毛については MATP 遺伝子の

変異に起因することから、色素が若干抜けて、目の色が少し薄くなっています。こういった違いは、原因となる遺伝子や、その遺伝子の発現している組織の違いより生じると考えられます。全身で発現している遺伝子では全身に影響が現れ、部分的な組織で発現している遺伝子ではその部分的な組織に影響が現れると考えます。

最後に

芦毛に続き、白毛の原因遺伝子も突き止められ、これでサラブレッドでは、栗毛、鹿毛、青毛、芦毛および白毛とその多くが遺伝子診断を行うことで判定できるようになりました。この様に、様々な毛色の原因遺伝子が解明できた背景には、遺伝地図の作製や「Horse Genome Project (ウマゲノム計画)」などの基礎的研究の推進により、ウマの全ゲノム配列の解読が完了したことが挙げられます。著者は、JRA 競走馬総合研究所生命科学研究室の長谷川晃久室長を始めとする世界 28 カ国の研究者らとともに、「Horse Genome Project」を推進させ、その成果を図 7 に示すとおり「Science 誌」に掲載しました。こういった研究の成果は、直接的に臨床の現場に応用されにくい一面もありますが、今回の毛色の原因遺伝子の解明やその遺伝子診断法の開発など、研究成果の応用の面で大きな広がりを見せています。ゲノムの解読完了は次に向けてのステップであり、今後、トランスクリプトーム (RNA) 研究やプロテオーム (蛋白質) 研究につなげていくことで、より多くの知見が得られ、それらを臨床の場で活躍する獣医師や生産者などにフィードバックできるものと信じています。



図 7 Science に掲載された「ウマのゲノム解読」に関する論文

謝辞

今回、白毛の原因遺伝子の解明のために、血液サンプルや写真をご提供頂きました松田敏夫氏、株式会社ヤナギスポーツ、また、採材等にご協力頂きました地方競馬全国協会に対し感謝申し上げます。