

学 位 審 査 報 告 書

(ふりがな)	あべ ひであき
氏 名	阿部 秀明
学位 (専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 号
学位授与の日付	平成 24年 3月 26日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	理学研究科 生物科学 専攻
(学位論文題目) Polymorphisms in the Neurotransmitter Related Genes in Avian Species (鳥類における神経伝達関連遺伝子の多型)	
論 文 調 査 委 員	(主査) 村山 美穂 教授 幸島 司郎 教授 伊谷 原一 教授

理 学 研 究 科

京都大学	博士（理学）	氏名	阿部 秀明
論文題目	Polymorphisms in the Neurotransmitter Related Genes in Avian Species (鳥類における神経伝達関連遺伝子の多型)		
(論文内容の要旨) 鳥類は約 9,000 種が記載されており、極地から熱帯、水中に至るまで、ほぼすべての環境に適応し、外部形態のみでなく行動特性の種差や個体差が顕著であることが知られている。行動は環境要因に加え、遺伝的な要因が大きく影響することがヒトをはじめとする哺乳類の研究で明らかになっているが、鳥類では遺伝子型と表現型の対応を明確に示した事例はほとんど無い。そこで本研究では、哺乳類で行動との関連性が報告されている神経伝達関連の遺伝子について、まず鳥類全体で多型の有無およびその種類と程度について検証し、特筆すべき多型が検出された領域においては、DNA レベルでの塩基配列の違いが機能タンパクの特性にどのような影響を及ぼすかについて考察を行った。ヒトやイヌで新奇性追求や攻撃性に関与するとの報告があるドーパミン受容体 D4 遺伝子では、アミノ基末端側の細胞外領域において、プロリン反復のパターンが鳥類の目レベルで大きく異なっていた。次に、ハタネズミ (<i>Microtus ochrogaster</i>) の社会性に関与しているバソプレッシン/バソトシン受容体について、鳥類での多型を検索した。アルギニン・バソトシン VT2 受容体遺伝子では、スズメ目でカルボキシル基末端ドメインの細胞内領域に 2 箇所の挿入/欠失多型部位があり、キンカチョウ (<i>Taeniopygia guttata</i>) の集団では 4 種類の遺伝子型が観察された。それらの多型部位のうち、システインを含むアミノ酸欠失の有無に起因する多型では、パルミトイル化反応の部位およびパターンが変化することによって、受容体の立体構造が変化し、シグナル伝達にも影響を及ぼす可能性が示唆された。さらに、3 つ目の候補遺伝子として、哺乳類で「不安」や「攻撃性」と関連するセロトニン・トランスポーター遺伝子に注目し、ニワトリ (<i>Gallus gallus</i>) の数品種を用いて多型の検証を行った。その結果、この遺伝子のパラログである <i>slc6a4b</i> のイントロンに、2 箇所の V N T R 多型が存在し、反復配列のアレル頻度分布が、ニワトリの品種間で大きく異なることを見いだした。また、イントロン 2 の反復単位には、CCCTC 結合因子の認識配列と相同性の高い部位が存在し、遺伝子発現を転写レベルで調節している可能性が示唆された。さらに行動実験としてヒヨコの遅延報酬への反応を指標として衝動性を測定した結果、白色レグホンにおける <i>slc6a4b</i> の遺伝子型頻度と衝動性スコアとの間に有意な相関性が認められた。これら一連の研究は、鳥類においても、神経伝達関連遺伝子の多型が、遺伝子の転写活性やシグナル伝達の効率に影響を与えることによって、行動の多様化に寄与してきた可能性を示している。これらの成果は、単に鳥類の行動の多様性に対する遺伝子の役割を示唆するだけでなく、様々な分野で応用が可能である。例えば、行動関連遺伝子の進化的考察においては、ヒトに特徴的な機能遺伝子での遺伝的な変異が、神経行動学的な複雑性にどのような影響を及ぼしてきたかについて、遺伝子の機能の側面から知見を与える。また、将来的にニワトリにおける他個体への攻撃性などの責任遺伝子および領域を特定し、その遺伝的な選抜により傷病個体の発生を低減させ、最終的に飼育鳥類の福祉向上に貢献することも可能である。さらに、ヒトの神経疾患における分子薬理モデル構築に関して、行動と遺伝子多型の関連性を示す疾患モデル動物を新規開発する際に、神経伝達関連遺伝子の多型情報は有用であると考えられる。			

(論文審査の結果の要旨)

鳥類は様々な環境に適応しており、行動特性の種差や個体差が大きい。行動特性の個体差に遺伝子型が影響することが、1996年にヒトで初めて報告されて以来、神経伝達関連の遺伝子が多数報告されてきた。さらにイヌなどの哺乳類でも、同様の遺伝子多型と行動の関連が解明されつつある。しかし鳥類での報告はこれまで少なかった。本論文は、それを解明するべく、哺乳類で報告されている遺伝子の相同領域を鳥類の多数の種で解析した。行動の遺伝的背景が明らかになれば、観察のみでは不明な種や個体の特性を遺伝子解析から推測することができ、希少鳥類の飼育管理や繁殖にも応用可能な、重要な知見が得られることが期待される。

本研究では、哺乳類で行動との関連性が報告されている神経伝達関連の3種類の遺伝子を鳥類で解析した。申請論文の主要部分は4章から成っている。第1章では、これまでの行動特性関連遺伝子の研究の概要を示し、本研究で目指す鳥類での解析の意義について論述した。第2章では、哺乳類で行動との関連が報告されている2種類の遺伝子について、鳥類の多数の分類群にわたる多数種での解析を報告した。一つ目のドーパミン受容体D4遺伝子は、ヒトやイヌで新奇性追求や攻撃性に関与するとの報告がある。鳥類では、細胞外領域のプロリン反復のパターンが、分類群により大きく異なっていた。二つ目のアルギニン・バソトシン受容体VT2遺伝子は、プロモーター領域の多型がハタネズミの社会性に関与する。鳥類では、カルボキシル基末端ドメインの3アミノ酸残基の欠失の有無に起因する多型が、パルミトイル化反応の部位およびパターンを変化させ、受容体のシグナル伝達にも影響を及ぼす可能性が示唆された。第3章では、ニワトリで神経伝達関連遺伝子の多型を探索し、行動との関連解析を行った。哺乳類で不安や攻撃性と関連するセロトニン・トランスポーター遺伝子のパラログである*slc6a4b*のイントロンに存在する2箇所の反復配列のアレル頻度分布が、ニワトリ品種間で大きく異なることを見いだした。反復単位には、CCCTC結合因子の認識配列と相同性の高い部位が存在し、遺伝子発現を転写レベルで調節している可能性が示唆された。さらにヒヨコの遅延報酬への反応を指標として衝動性を測定したところ、遺伝子型頻度と有意な関連を見いだした。第4章の総合考察では、2, 3章で得られた知見が、鳥類の多様な行動の遺伝的背景の理解や、行動特性に合わせた鳥類の飼育方法の工夫に、有用であることが述べられている。これまで情報の少なかった鳥類の神経伝達関連遺伝子で、行動に関与する可能性のある新たな多型を見いだしたことの学術的価値は極めて高い。今後は、遺伝子や解析種を増やして、研究をさらに発展させるとともに、申請者の獣医師としての経験を生かして研究成果を飼育や保全の現場へ応用していくことが期待される。

よって、本論文は博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成23年12月15日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った。その結果合格と認めた。