

Press Release(R2/5/25)

イヌの新たな遺伝病を発見 ヒトの家族性大腸腺腫症に類似したイヌの遺伝性腫瘍を発見

岐阜大学応用生物科学部共同獣医学科の平田暁大助教、酒井洋樹教授、森崇教授、西飯直仁准教授、川部美史助教、連合獣医学研究科3年の吉崎響子さんらのグループは、イヌの新たな遺伝病「遺伝性消化管ポリポーシス」を発見しました。近年、ジャックラッセルテリアという犬種において消化管腫瘍性ポリープの症例が増加しています。本研究グループは、消化管ポリープの罹患犬に共通して認められる APC 遺伝子変異（生殖細胞系列変異¹⁾）を同定し、この疾患がヒトの家族性大腸腺腫症²⁾に類似した遺伝病であることを明らかにしました。遺伝病の原因となる遺伝子変異を同定したことにより、今後、遺伝子検査による正確な診断を下せるようになり、さらに、繁殖の段階で遺伝病の発生を制御することも可能になります。また、イヌとヒトの遺伝病の比較から、消化管腫瘍の発生機序や修飾因子のさらなる解明につながることも期待されます。

本研究成果は、日本時間 2020 年 5 月 23 日に英国の国際誌 *Carcinogenesis* 誌のオンライン版で発表されました。また、論文発表に先行して、遺伝子診断法に関する国内特許を出願しており、共同出願した株式会社ケーナインラボにおいて遺伝子検査として事業化されています。

【発表のポイント】

- 新たなイヌの遺伝病「遺伝性消化管ポリポーシス」を発見した。
- 本疾患は胃および大腸における腫瘍性ポリープ（腺腫・腺癌）の発生を特徴とする。
- 本疾患は APC 遺伝子の生殖細胞系列変異を原因とする優性遺伝病³⁾である。
- 本疾患はヒトの家族性大腸腺腫症の類似疾患と考えられる。
- 今後、遺伝子検査による確定診断や繁殖段階での発生制御が可能になる。

【概要】

近年、ジャックラッセルテリアという犬種において消化管ポリープの症例が増加し、遺伝病である可能性が指摘されてきました。本研究グループでは、この疾患の病態解析を進め、(1)ポリープは腫瘍性（腺腫・腺癌）であること、(2)胃と大腸に多く発生すること、(3)多発性であること、(4)若齢での発生がみられることを明らかにしました。さらに、その病態がヒトの遺伝病である家族性大腸腺腫症に類似していることに着目して、罹患犬には APC 遺伝子にヘテロ接合型⁴⁾の生殖細胞変異が認められることを突き止めました。以上より、この疾患がヒトの家族性大腸腺腫症に類似した優性遺伝病であることが明らかになりました。

【研究内容】

背景

ペットブームを背景にイヌやネコで遺伝病が増加しており、社会的にも問題視されています。イヌの場合、同じ犬種同士で交配されるため犬種を超えて遺伝病が広がることは少なく、遺伝病は犬種特有の疾患であることがほとんどです。近年、ジャックラッセルテリアという犬種において消化管ポリープの症例が増加しており、遺伝病である可能性が指摘されていました。

研究の経緯

本研究グループは、岐阜大学動物病院における診療や病理検査を通じて、この疾患の増加にいち早く気がつき研究に着手しました。



図1 ジャックラッセルテリアの消化管ポリープ（内視鏡像）

研究成果

本研究グループは、消化管ポリープを罹患したジャックラッセルテリア 21 頭を解析し、(1)ポリープは胃および大腸に好発し(図1)、(2)病理組織学的に腫瘍性ポリープ(腺腫・腺癌)である(図2)ことを明らかにしました。また、(3)ポリープが多発する症例が多い、(4)若齢で発症する症例が認められるなど、通常のイヌの消化管腫瘍とは異なる特徴がみられることも明らかになりました。ヒトでは大腸に多数の腺腫性ポリープが発生する家族性大腸腺腫症が知られていません。家族性大腸腺腫症はがん抑制遺伝子である APC 遺伝子の変異を原因とする優性遺伝病です。本研究グループは、病態の類似性に着目して APC 遺伝子の解析を進め、罹患犬にはヘテロ接合型の生殖細胞変異(c.[462A>T; 463A>T])が認められることを突き止めました(図3)。以上の結果より、この疾患はヒトの家族性大腸腺腫症の類似した優性遺伝病であることが明らかとなりました。ヒトでは家族性大腸腺腫症は腺腫密度によって分類され、腺腫密度は APC 遺伝子変異の部位と関連していますが²⁾、罹患犬では軽症型の患者で変異がみられる領域で変異が同定されました。また、ジャックラッセルテリアに発生した腫瘍性ポリープを詳細に解析した結果、家族性大腸腺腫症と同じ分子メカニズムでポリープが発生することも明らかになりました。一方、ヒトの場合と比較すると、ポリープの発生数は少なく、ポリープは大腸よりも胃で好発するなど異なる特徴も認められました。

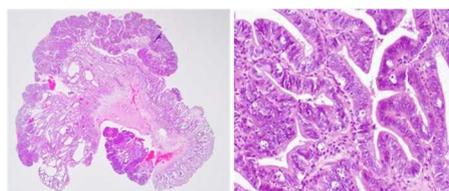


図2 消化管ポリープの病理組織像(胃腺癌。右図は左図の拡大像)

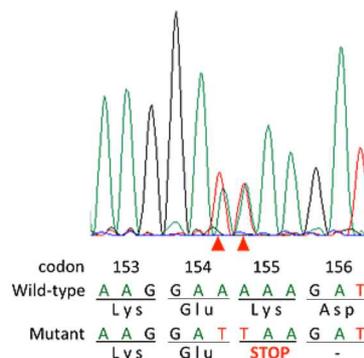


図3 消化管ポリープの罹患犬にみられる APC 遺伝子変異(赤矢頭)ヘテロ接合型のため、アデニン(A、野生型)とチミン(T、変異型)の両方の波形がみられる。

【今後の展開：研究の発展性】

罹患犬には特定の APC 遺伝子変異が認められるため、同定した遺伝子変異の有無を判定する遺伝子検査が可能になります。遺伝性の消化管腫瘍は、非遺伝性(散発性)の消化管腫瘍とは異なる病態を示すことから、獣医師は両者を鑑別して治療に当たる必要があります。遺伝子検査によって確定診断が下せるようになれば、獣医師はより適切な治療が行えるようになります。さらに、繁殖に用いる個体の遺伝子検査を行い、遺伝子変異が次世代に引き継がれないように繁殖することで、この遺伝病を減少させ、ひいては撲滅させることができます。そのためには、獣医師やブリーダーにこの遺伝病の存在を周知し、認知度を高めていく必要があります。

また、研究分野においても、イヌとヒトの遺伝病の比較から、消化管腫瘍の発生機序や修飾因子のさらなる解明につながることを期待されます。



図4 本研究の発展性：遺伝子検査による遺伝病の診断と発生制御

【論文情報】

雑誌名：Carcinogenesis

タイトル：Familial Adenomatous Polyposis in Dogs: Hereditary Gastrointestinal Polyposis in Jack Russell Terriers with Germline APC Mutations

著者：Kyoko Yoshizaki, Akihiro Hirata, Naohito Nishii, Mifumi Kawabe, Minami Goto, Takashi Mori, and Hiroki Sakai

DOI 番号：10.1093/carcin/bgaa045

論文公開URL：https://academic.oup.com/carcin/advance-article-abstract/doi/10.1093/carcin/bgaa045/5843468

【用語解説・補足説明】

1) 生殖細胞系列変異：先天的な遺伝子変異。遺伝子変異には、親から受け継ぐ先天的な変異と生まれた後に

生じる後天的な変異があり、前者を生殖細胞系列変異、後者を体細胞変異と呼ぶ。生殖細胞変異は子孫に伝えられる。

- 2) 家族性大腸腺腫症：APC 遺伝子の生殖細胞系列変異を原因とし、大腸の多発性の腺腫性ポリープを主徴とするヒトの常染色体優性遺伝病。放置すると、ほぼ 100%の症例に大腸癌が発生する。大腸の病変以外に、消化管その他の臓器に様々な腫瘍性および非腫瘍性の随伴病変が発生し、そのなかには胃腺腫が含まれる。家族性大腸腺腫症は腺腫密度によって分類され、密生型では 2,000 個以上、非密生型では 100～2,000 個、軽症型では通常 10 個以上 100 個未満の腺腫が発生する。ヒトの場合、多くの生殖細胞系列変異がみつかっており、腺腫密度は APC 遺伝子変異の部位と関連する。
- 3) 優性遺伝病：単一遺伝子疾患の遺伝形式には、大きく分けて「優性（顕性）遺伝」と「劣性（潜性）遺伝」がある。両親から 1 つずつもらう遺伝子対の片方の遺伝子に異常があれば発症する場合を優性、両方の遺伝子対に異常がないと発症しない場合を劣性という。
- 4) ヘテロ接合型：二倍体生物において、ある遺伝子座が異なる対立遺伝子（アレル）からなる状態。野生型アレルと変異型アレルが組み合わさった状態。

【研究支援】

本研究は JSPS 科研費（基盤研究(C) 18K05969）の支援を受けて行われました。

【本件に関する問い合わせ先】

<研究に関すること>

岐阜大学 応用生物科学部

助教 平田 暁大

電話：058-293-2944

E-mail：akatsuki@gifu-u.ac.jp

<報道担当>

岐阜大学管理部総務課広報係

電話：058-293-3377

E-mail：kohositu@gifu-u.ac.jp