

氏名	米田 一裕
授与した学位	博士
専攻分野の名称	農学
学位授与番号	博甲第1915号
学位授与の日付	平成11年3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生物資源科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	褐毛和種の軟骨異形成性矮小体軀症に関する分子遺伝学的研究
論文審査委員	教授 佐藤 勝紀 教授 丹羽 皓司 教授 近藤 康博

学位論文内容の要旨

褐毛和種の特定集団において常染色体単一劣性の遺伝様式を示す遺伝性疾患であるウシ軟骨異形成性矮小体軀症の発生が報告されている。そこで本研究では、本疾患の原因遺伝子の染色体上の位置を特定し、キャリア個体を同定するための遺伝子診断法を確立することを試みた。ウシ染色体上のマイクロサテライトマーカーを用いて、生産集団より得られた発症個体を含む家系の連鎖解析を行った結果、疾患原因遺伝子 (*bcd*) がウシ第6染色体末端部に位置することが明らかとなった。ウシ第6染色体はヒト第4染色体及びマウス第5染色体のシンテニーが保存されているため、これらの染色体上の機能的遺伝子の中からヒト軟骨形成不全症の原因遺伝子である *FGFR3* が *bcd* の有力な候補遺伝子として推定された。そこで、ウシ *FGFR3* 遺伝子をクローニングし、発症個体の *FGFR3* 遺伝子の塩基配列における突然変異の有無を調べた。その結果、発症個体の *FGFR3* 遺伝子においては疾患に関与するような塩基配列上の変異は認められず、本疾患の原因は *FGFR3* 遺伝子の突然変異によるものではないことが示唆された。次に、疾患原因遺伝子の近傍に存在する複数のマーカーを用いて、集団中の非発症個体の中からキャリア個体を特定することが可能かどうかについて検討した。その結果、単一の種雄牛に由来する非発症個体31頭のうちキャリア個体、正常個体それぞれ8頭を同定することが可能であったが、全個体を正確に判定することはできなかった。今後の課題として *bcd* により強く連鎖するマイクロサテライトマーカーの同定及び候補遺伝子の特定とその詳細な解析が必要であり、これらが明らかになれば正確な遺伝子診断法の確立が可能であると考えられる。

論文審査結果の要旨

褐毛和種の特定集団で常染色体単一劣性の遺伝様式を示す遺伝性疾患であるウシ軟骨異形成性矮小体軀症の発生が報告されている。本研究は、本疾患の原因遺伝子の染色体上の位置を特定し、キャリア個体を同定するための遺伝子診断法を確立する目的で検討した。得られた成果は以下のようにまとめられる。

1) ウシ染色体上のマイクロサテライトマーカーを用いて連鎖解析を行った結果、褐毛和種の軟骨異形成性矮小体軀症の原因遺伝子(Bovine chondrodysplastic dwarfism, bcd)がウシ第6染色体のマイクロサテライトマーカーであるBM511とBM9257の間、約10cMの範囲に存在することが明らかとなった。

2) ヒト軟骨形成不全症の原因遺伝子であるFGFR3がbcdの有力な候補遺伝子として考えられたことから、ウシFGFR3遺伝子をクローニングし、発症個体のFGFR3遺伝子の塩基配列における突然変異の有無について検討した。その結果、本疾患の原因はFGFR3遺伝子の突然変異によるものではないことが示唆された。

3) キャリア個体を同定することが可能であるかどうかについて疾患原因遺伝子の近傍に存在する複数のマーカーを用いて検討した結果、単一の種雄牛に由来する外見上正常である非発症牛31個体中、8個体がbcd遺伝子を受け継いだキャリア個体であり、8個体が受け継いでいない正常個体と同定することができ、直接的な遺伝子診断法が確立されていない段階では上記の連鎖マーカーを用いた間接的な遺伝子診断法の利用は有効であることをはじめて見出した。

これらの知見は、ウシの遺伝性疾患の解析や遺伝子診断法の確立に貴重な情報を提供するものと見られる。本審査会は、本論文の内容および参考文献を総合的に審査し、本論文が博士(農学)の学位に値するものと判定した。