

哺乳動物の毛色に関連するメラノコルチン1型受容体 遺伝子の多様性

—イヌ、ネコ、ウサギ、ウマ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、キツネ、
トナカイ、ジャガー、ジャガランディ、ポケットマウス—

Diversity of the Melanocortin 1 Receptor (MC1R) associated with Coat Color Variation Gene in Mammals

—Dog, Cat, Rabbit, Horse, Pig, Cattle, Sheep, Goat, Fox, Reindeer, Jaguar,
Jaguarundi, and Pocket Mouse—

小黒(岡野) 美枝子

OGURO-OKANO Mieko

要約

毛色は外観から容易に判別できる遺伝的形質である。毛色は色素細胞において産生する2種類のメラニン色素、ユーメラニンとフェオメラニンにより作られる。ユーメラニンは黒/茶色を、フェオメラニンは赤/黄色を成す。毛色には100以上の遺伝子が関与することが示されている。なかでもメラノコルチン1型受容体(MC1R)はよく研究され、その受容体をコードするMC1R遺伝子は毛色を決める関連遺伝子として重要な役割をもつ。また、MC1R遺伝子変異による毛色と生理機能の関連や、MC1R遺伝子多型に隠された家畜化の過程と毛色の関係も示されている。

本稿では、歴史的にさまざまな動物種を取り上げ研究されてきたMC1Rに注目し、哺乳動物における毛色とMC1R遺伝子の変異との関係について最近の知見を解説する。特に具体的にMC1R遺伝子変異箇所と多様な毛色の関係について、愛玩動物(イヌ、ネコ、ウサギ、ウマ)、畜産動物(ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、アカキツネ、トナカイ)、野生動物(ホッキョクキツネ、ネコ科の動物のジャガーやジャガランディ、ポケットマウス)を紹介する。

キーワード：毛色、メラノコルチン1型受容体、遺伝子、MC1R、哺乳動物

用語の説明：MC1Rはmelanocortin-1 receptorの英語表記の略である。タンパク質は大文字、遺伝子はイタリック体で表記する。MC1R遺伝子変異の表記は、Human Genome Variation Society (HGVS)により確立された国際塩基配列データベースと遺伝学的検査におけるバリエーションの標準的な表記法に準じている。具体例を挙げる。c.916C>Tは、mRNAをcDNAへ変換した際のDNA配列の置換変異の表記である。ヌクレオチド916の位置においてCからTへの単一置換を表す。p.R306terは、タンパク質中のアミノ酸変異の表記である。アミノ酸306の位置においてアルギニン(R)から終始コドン(ter)への置換を表す。c.816_817delCTは、DNA配列の816から817の位置で2-bpの塩基欠失変異を表す。

はじめに

毛色は外観から容易に判別できる遺伝的形質である。科属などで分類される同じ生物群の中で、あるいは同一の分類群の中の個体においても多様な毛色が自然選択的に作り出されたばかりでなく、家畜化の後に、人間による人為的選択により起こったと一般に考えられている(1)。イエイヌ(イヌ; *Canis lupus familiaris*)に限ってみれば、日本犬を中心に、イヌの家畜化については、著者が邦文総説にまとめている(2)。

西洋犬種では、イヌ(ボクサー犬)の全ゲノムDNAがはじめて解読された。2005年にLindblad-Tohらのグループにより、ゲノムからみたイヌの遺伝的多様性や、85種の犬種の形成をオオカミからイエイヌに至る家畜化までの変遷として、分子レベルの知見に基づいてまとめている(3)。さらにイヌにおける形態の多様性については、犬種の特徴をなす毛色や毛の形質を、coat type(毛のタイプ)として、ゲノム・遺伝子の同定、解析に基づいたそれまでの知見をまとめている。その結果、毛色を含めた毛の形質は、オオカミから多様な犬種をもつイエイヌに変遷した進化のプロセスの象徴のひとつであると理解できる(4)。

イヌの家畜化については、形態ばかりでなく、オオカミの行動特性をゲノムレベルで解析し、イヌの家畜化と遺伝的選択に至る道を明らかにした解説がある(4)。また、マウス(ハツカネズミ; *Mus musculus*)やヒト(*Homo sapiens*)などの既知のゲノムとの比較に基づいて、イヌのゲノムからみた家畜化を解説している。行動特性や他の生物種との比較ゲノムから明らかになった詳細な知見は、別の図書を参照してほしい(4)。

毛色は色素細胞において産生する2種類のメラニン色素、ユーメラニンとフェオメラニンにより作られる。ユーメラニンは黒/茶色を、フェオメラニンは赤/黄色を成す。毛色には100以上の遺伝子が関与することがしめされている(1)。なかでもメラノコルチン1型受容体(MC1R)はよく研究され、その受容体をコードするMC1R遺伝子は毛色を決める関連遺伝子として重要な役割をもつ。MC1R遺伝子は毛色の分子遺伝学に基づいた知見が多く蓄積されている。そのMC1R遺伝子がコードする受容体タンパク質、MC1Rは長年にわたり生化学的な研究もなされ、受容体タンパク質の構造と機能の関係が示されてきた。例えば、実験動物であるマウスの毛色とMC1R遺伝子変異の関係(5)を

はじめ、ヒトにおける多くの幅広い研究(13)がなされ皮膚の臨床医学にも役立っている。

MC1R受容体タンパク質はユーメラニンとフェオメラニンの色素スイッチングに重要なカギとなる役割をもつ(1)。哺乳動物においては、これら2種類のメラニン色素産生は、一般に色素細胞の細胞膜に存在するMC1R受容体、その受容体に結合するリガンドであるアグーチ(ASIP)により制御されている(1)(図1)。しかし、イヌの場合には、2007年に画期的な発見があり、もうひとつ、第3のリガンドであるイヌベータディフェンシン103(β -defensin103; CBD103)が関与する(7)。

毛色の色素スイッチングに関するMC1R遺伝子以外の遺伝子については、イヌの場合には、様々な犬種において、ASIP遺伝子やCBD103遺伝子変異と毛色の関係が報告されている。著者らは、日本犬の唯一大型犬である秋田犬の場合に、4種類の基本の毛色、白、赤、胡麻、虎において、メラニン色素スイッチングに役割をもつ3つの遺伝子、MC1R、ASIP、CBD103全ての遺伝子多型と毛色の関係を明らかにしている(6)。また、秋田犬における毛色とこれら3種類の関連遺伝子について、西洋犬種の場合と比較し、邦文総説に著わしている(8)(9)。

西洋犬種においては、2007年にSchmutzらが12種類の犬種を取り上げ、犬の体全体の写真を示しながら、多様な毛色と関連する色素スイッチング遺伝子、MC1R、ASIP、CBD103遺伝子の変異を解説している。また、これら3種類の色素スイッチング遺伝子ばかりでなく、対立遺伝子と遺伝子座位の組み合わせを選び、13種類の遺伝子座と遺伝子の関係を著わしている(10)。その後2013年には、イヌやネコ(*Felis catus*)に関して、毛色を成す色素の多様性を分子遺伝学の知見に基づいて解説した総説がある(11)。一方、最近では、さまざまな哺乳動物において、毛色と色素スイッチング遺伝子多型の関係が報告されている。また、その関連遺伝子はメラニン色素スイッチングにとどまらず、色素希釈や色パターンといった複雑な形質や表現型に関して、遺伝子座やその関連遺伝子変異解析に基づいた報告もある(11)。分子生物学研究手法の発展に伴い、GWAS(ゲノムワイド関連解析)を用いて、毛色に関連する遺伝子を網羅的に探索、解析した研究結果も報告されている。これについては、本稿では詳細には触れない。さらに最近では、CRISPR遺伝子編集による毛色の突然変異体作製(12)もあり、この研究分

野の進展はめざましい。

本稿では、歴史的にさまざまな動物種において研究されてきたMC1Rに注目し、哺乳動物における毛色とMC1R遺伝子の変異との関係について最近の知見を解説する。特に具体的にMC1R遺伝子変異箇所と多様な毛色の関係が明らかになった、愛玩動物のイヌ、ネコ、ウサギ (*Oryctolagus cuniculus*)、ウマ (*Equus caballus*)、畜産動物のウシ (*Bos taurus*)、ブタ (*Sus scrofa*)、ヒツジ (*Ovis aries*)、ヤギ (*Capra hircus*)、アカキツネ (*Vulpes vulpes*) など、野生動物であるホッキョクキツネ (*Vulpes lagopus*)、トナカイ (*Rangifer tarandus*)、ネコ科の動物であるジャガー (*Panthera onca*) やジャガランディ (*Puma yagouaround*)、アリゾナやニューメキシコに生息するポケットマウス (*Chaetodipus intermedius*) などを紹介する。

歴史的によく研究されてきた実験動物であるマウス (ハツカネズミ、domestic mice)、およびヒトに関する毛色とMC1Rの関係に関しては、優れた成書や総説が多くあるので、そちらを参照してほしい(1)(5)(13)。鳥類に関して本稿では扱わない。

また、昨今では、毛色に関連する遺伝子多型情報を、網羅的に集めたオンラインデータベース Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA-ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN ANIMALS; <https://www.omia.org>、2022年12月現在) もある。イヌ、ネコのような愛玩動物ばかりでなく、畜産動物や野生動物を含めた哺乳類動物を広域にわたり、また鳥類に関しても、毛色関連遺伝子の変異を網羅的に報告したオンラインデータベース情報を取得することができる。参照してほしい。

MC1R タンパク質の構造と機能の概略

MC1Rは7回膜貫通型のG-タンパク質共役受容体である(14)(図1)。この受容体タンパク質は、色素細胞の細胞膜に発現している。この受容体はメラノサイト刺激ホルモン (α -MSH) に結合し、アデニル酸シクラーゼにより、cAMPレベルを上昇させ、結果として、フェオメラニンからユーメラニンへの合成のスイッチがはいる、ユーメラニン合成を誘起する(15)。これに

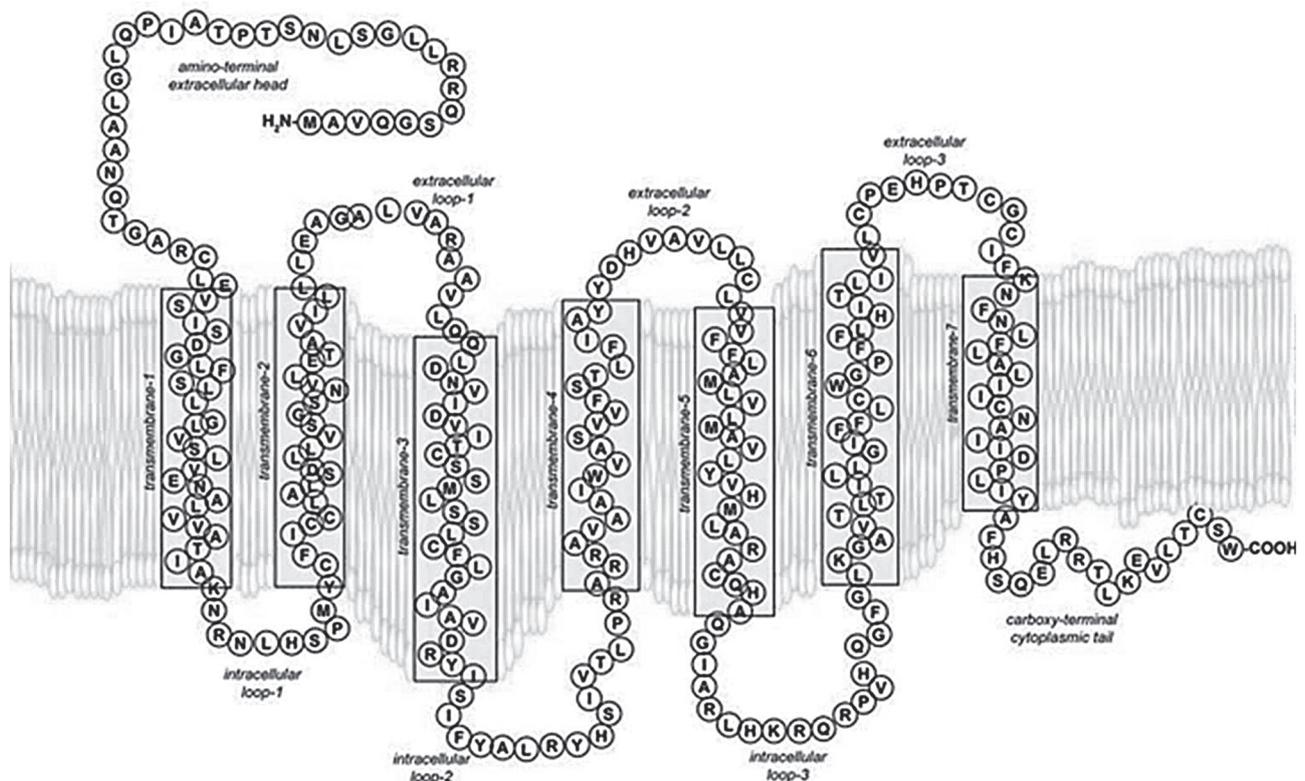


図1 7回膜貫通構造を示すメラノコルチン1型受容体(MC1R)の構造を示す模式図

膜タンパク質判別および膜貫通予測するツールSOUSSIプログラムを用いて、イヌのMC1Rアミノ酸残基分布についてスネークライクプロットによりグラフィック表示している。

対して、ヒトやマウスをはじめとした哺乳類では、アゴニストとしてのリガンドに分泌性ポリペプチドのASIPがある。ASIPがMC1Rに結合し、細胞内にその情報を伝え、MC1Rの活性化を抑制し、ユーメラニン色素の産生を抑えて、フェオメラニン色素の産生を促進する(16)。イヌではASIPに加え、ほかのリガンドとしてCBD103がある(7)。CBD103はMC1Rに結合し、ユーメラニン色素の産生をスイッチする。

MC1R遺伝子はExtension (エクステンション) 遺伝子座に座位し、MC1R受容体タンパク質をコードする(15)。MC1R受容体の変異により起こる構造変化と機能の関係をみると、単純な関係ではない。MC1R遺伝子多型をみると、ヒト(17)(18)はもとより、実験動物のマウスなど、あるいは愛玩動物であるイヌなど、家畜化された畜産動物のブタ(19)やヒツジ(20)などや、最近では、野生動物のビーチマウス(21)や、現存していないマンモス(22)においても機能と変異型の関係がよく研究されている。例えば、ヒトの場合には、MC1R変異型がloss-of-function mutation (機能欠失型変異体)となり、フェオメラニン産生を起こし、赤毛になる(17)(18)。あるいは、ブタ(19)、ヒツジ(20)の場合のように、逆にMC1R変異型がgain-of-function mutation (機能獲得型変異体)を起こし、結果として、ユーメラニン色素を産生する。このように、哺乳動物におけるMC1R受容体タンパク質の構造と機能の関係が明らかになってきた。

【愛玩動物】

イヌのゲノム・遺伝子情報

現代の生命科学の研究では、ゲノム上の位置情報にリンクした遺伝子配列や種々のゲノムアノテーション情報をゲノムブラウザを使って得ることができる。最近では、National Center for Biotechnology Information (NCBI; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) にアクセスすると、イヌに関するアノテーションリリースが5つ表示されている。他にUniversity of California Santa Cruzが運営するUCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>) や、ヨーロッパのEnsembl Genome browser (<https://www.ensembl.org>) も利用できる。USCS Genome Browserはヒトを中心とし、マウス、ラット、ハエ、線虫、酵母などのモデル生物種のゲノム情報を利用できる。Ensemble Genome browserは脊椎動物以

外の全ての生物種を対象としたデータを含んでいる。本稿では、主にNCBIデータに基づいてまとめておく。

イヌのMC1R遺伝子に関して、著者が2011年に秋田犬の毛色とMC1R遺伝子多型との関係を著わした当時(6)は、メスのボクサー犬から、Dog Genome Sequencing コンソーシアムがサンガー法シーケンスにより全ゲノムDNA配列を決定した。この配列がアッセムブリCanFam3.1に編集された配列であり、ゲノムカバレッジは7 X プラス > 90 Mbであった。全長は、2,410,976,875 bpであり、Gapは80 bpであった。CanFam3.1は2011年当時の最新のアッセムブリであった。直近10年余りの間にMC1R遺伝子に関してもアノテーションされた情報が激増した。

もっとも最近では、アッセムブリROS_cfam1.0がNCBIデータのdefault画面で初めて出てくる。そのゲノム全長が2.4Gbpの長さであり、詳細には2,396,858,395 bpである。ROS_cfam1.0は、4歳のオスの成犬、ラブラドル・レトリバー犬種において解読された。Edinburgh大学(UK)のthe Roslin Institute(ロスリン研究所)が、PacBio Sequel; illuminaを用いた次世代シーケンスを行い、2021年1月8日にリリースした。NCBIアノテーションレポート(NCBI Annotation Release 106)によれば、遺伝子が約4万(詳細には42,271)、コーディング タンパクが約2万(詳細には20,949)、ノン-コーディングが15,885 bpである。

他に、アッセムブリDog 10K_Boxer-Tashaがある。これは、CanFam3.1で解読した、ボクサー犬種、メスのTashaのサンプルと同様である。CanFam3.1のその全ゲノムDNA解読はサンガー法キャピラリーシーケンスを用いて行ったが、このDog 10K_Boxer-Tashaは、次世代シーケンス法であるPacBio Sequenceを用いて全長を決定した。CanFam3.1を挙げた、Dog Genome Sequencing コンソーシアムが、NCBIに2020年10月6日に投稿している。ゲノムカバレッジは100.0 Xと各段に上がり、ゲノムの長さは2,312,802,198 bpでGapはゼロであった。DNA配列決定に関する技術革新が反映されている。次世代シーケンス法によるイヌゲノム全長解読配列に基づくアッセムブリ情報はボクサー以外の他の犬種で次々に挙げられている。以下に示す。

アッセムブリUU_cfam_GSD_1.0がある。2020年3月10日に、Uppsala大学による、ジャーマン・シェパード メス犬、Mischakaの全ゲノム解読情報である。

全長の長さは2,482,000,080 bpであり、ゲノムカバレッジは100.0 Xである。

アッセムブリUMICH_Zoey_3.1はグレート・デーン犬種、メス犬、Zoeyであり、ミシガン大学により2019年5月30日に投稿されている。CanFam5のsynonymus (同義)である。次世代シーケンス法によるPacBioRS11を用いた。その全長の長さは2,343,218,756 bpであり、ゲノムカバレッジは50.0 Xであった。

アッセムブリUNSW_CanFamBas_1.0がある。2020年6月11日に、New South Wales大学により、バセージ犬種 メス犬の全ゲノム情報がNCBIに投稿された。複数のシーケンス法、Oxford Nanopore PromethION、BGISEQ-500、Illumina Nova Seqを利用している。その全長は2,345,029,490 bpであり、ゲノムカバレッジは112.2 Xであった。

NCBIでは、現在、5つのアッセムブリデータ情報が利用できるが、本稿では、本稿に引用した既報の方法に利用されていることが多いので、アッセムブリCanFam3.1を主に用いてMC1R遺伝子を解説する。

イヌのMC1R遺伝子は、アッセムブリCanFam3.1では、第5番目染色体の63,694,296 - 63,695,249に位置する。ひとつのエクソンを有し、その遺伝子の大きさは954 bpである。MC1R遺伝子がコードするMC1Rタンパク質は317アミノ酸から構成される。GeneIDは489652、GenBankレコードは、NP_001014304.2、NM_001014282.2である (NCBIのゲノムサイトから、Genome Data Viewer dog MC1Rを参照)。

イヌの毛色と MC1R

イヌの毛色や色のパターンの違いは、オオカミ (*Canis lupus*) から家畜化されたときに、または、家畜化のあとに受けた自然変異や、犬種を作っている間に人工的な選択により起こった変異によりおきている(3)。ここでは、イヌがどのように進化し多くの犬種を形成し、遺伝的にコントロールされてきたかを理解する一考とするために、毛色を成す基本色とMC1R遺伝子変異の関係を絞って解説する。

イヌにおける毛色とMC1R遺伝子変異型との関係は、2000年にNewtonら(23)およびEvertsら(24)の2つのグループにより別々に報告された。その結果、黄色の毛色のラブラドル・レトリバーにおいて、916番目のCからTへのデオキシヌクレオチドホモ型変異が

はじめて報告され、黄色のラブラドルでは、MC1R遺伝子のC末端に位置するアミノ酸306番目のアルギニンが終始コドンとなるホモ型変異 (p.R306ter) であることが明らかになった(23)。それまでは、マウスやヒトと同様に、イヌにおいても、毛色のエクステンション遺伝子座 (*E locus*) の関与が明らかにされていた。しかし、アレル (allele, 対立遺伝子) やその遺伝子変異箇所と毛色の関係はわからなかった。イヌにおいて明らかになったのは、これらの両報告がはじめてであった(23)(24)。すなわち、Newtonらは、*E*遺伝子座は遺伝子型にヌクレオチド916番目に変異のないCのホモ型と、ヘテロ型c.916 C>T変異、*e*遺伝子座は変異のあるTのホモ型を見出した。それに対応してそれぞれ、MC1Rタンパク質は306番目のアミノ酸がアルギニン(R)である場合と、306番目のアミノ酸、Rが終始コドン (ter) に変異した場合を見出した(23)。これは毛色との関係でみれば、MC1R遺伝子の916番目がホモ型CC、あるいはヘテロ型CTでc.916C>Tアレル対立遺伝子変異をもつ場合に、毛色は茶色あるいは黒色であった(23)。*e*遺伝子座では、c.916C>Tホモ型変異であり、MC1Rタンパク質はp.R360terで、毛色は赤色あるいは黄色であった(23)。Newtonらは、ドーベルマン、ニューファンドランド、ラブラドル、フラットコートのレトリバー、アイリッシュ・セッター、ゴールデン・レトリバーなどを含む19犬種、194頭のイヌを調べ、p.R306ter変異と、赤色あるいは黄色の毛色が完全に一致することを明らかにした。ただし、チャウチャウはこれに当てはまらず、例外であった。*e*アレルが共通にMC1Rのloss-of-function変異によりおこることを示した(23)。

一方、Evertsらは、黒色と黄色のラブラドルで、キツネのMC1R遺伝子配列からデザインしたPCRプライマーを用いて、MC1R遺伝子をクローニングし、それぞれMC1Rの完全長を比較した(24)。当時はイヌの全ゲノムが解読されていなかったために、既知のキツネのプライマー配列からイヌのプライマーをデザインし、MC1R遺伝子同定、解析を行った。その結果、黄色のラブラドルでヌクレオチド916の位置において、CからTへの単一変異 (c.916C>T) を見出した。この変異によりアミノ酸残基306の位置において、アミノ酸、Rが終止コドンに代わり、非常に保存された10個のC末端アミノ酸残基を欠失し、短い受容体となることが明らかになった(24)。また、アレル特異的オ

リゴ解析 (ASO) のテストを用いて、この変異が、黄色のラブラドル・レトリバーに潜性的 (recessive) な遺伝であることを証明した(24)。

著者らは、*MC1R* 遺伝子の c.916C>T ホモ型変異、すなわち p.R306ter 変異が、秋田犬の場合には白色の毛色のみにおいて見られ、赤色には見られないことを報告した(6)。秋田犬の毛色の場合には、このホモ型変異が赤色や黄色ではなく、白色であり、これまで知られていた西洋犬種の場合と異なっている。秋田犬の赤色では、p.R306ter 変異をもたないホモ型か、あるいは p.R306ter 変異を有してもヘテロ型であった(6)。アジアの犬種で毛色が赤色の犬種を見ると、中国原産であるレッドチャウチャウも p.R306ter ホモ型変異とはならず、西洋犬種で見られた *MC1R* 遺伝子多型と毛色の関係はあてはまらないことが報告されている(23)。

その後、2018年には、毛色が黄色から赤色のイヌにおいて、それまで見つかった *MC1R* 遺伝子変異、c.916C>T 変異型 (p.R306ter) とは異なるタイプが見つかった。それは、欠失型変異で、2-bp 欠失型変異 (c. 816_817delCT) である(25)。実験方法には、最近の分子生物学手法でしばしば使われている、whole-genome sequencing (全ゲノムシーケンス) を用いている。北方犬種である Alaskan (アラスカンハスキー) と Siberian Huskies (シベリアンハスキー) において、*MC1R* 遺伝子のコーディング (CDS) 領域に 2-bp が欠失した変異を報告した(25)。そのうち、毛色が白であるハスキーでは、この *MC1R* 遺伝子の 2コピーをもつことが見出された(25)。秋田犬は北方犬種であるが、これらの両犬種と異なり、白い毛色の秋田犬では、*MC1R* 遺伝子の 2-bp 欠失型変異は見られず、c.916C>T 変異を有する(6)。*MC1R* 遺伝子の進化からみると、秋田犬はアラスカやシベリアの北方在来犬種とは別の進化の道を経ているのであろう。

イヌで見いだされた毛色に関する *MC1R* 遺伝子の変異は、c.916C>T 以外の変異個所が、顔のマスクの色素形成 (pigmentation) に影響する。Schmutz ら(26)が、Akita (アキタ)、Bullmastiff (ブルマスティフ)、German Shepherd (ジャーマン・シェパード)、Bouvier (ボージャー)、Wippet (ウイペット)、English Setter (イングリッシュ・セッター)、Dachshund (ダックスフント)、Doberman Pinscher (ドーベルマン・ピンシャー)、Cocker Spaniel (コッカー・スパニエル)、Miniature Poodle (ミニチュア・プードル)、Irish Setter (アイリッ

シュセター) において、また、Kerns ら(27)がラブラドル・レトリバーの *MC1R* 遺伝子のハプロタイプ型について、血統家族を構成するイヌ個体を用いて解析し、黒いマスクをもつ個体では、*MC1R* 遺伝子の変異 c.790A>G すなわち p.M264V を見出した。一方、日本犬の場合には、著者らが、日本で保存繁殖された秋田犬においては、黒いマスクは見られず、*MC1R* 遺伝子には変異 c.790A>G はなく、p.M264 であることを報告している(6)。

イヌの場合に、*MC1R* は毛色ばかりではなく、進化的に古い犬種である Salukis (サルキー) の grizzle や、Afghan Hounds (アフガンハウンド) の domino というような表現型も *MC1R* 遺伝子変異による(28)。この形質パターンは、顔の目の上にある前頭の中心にあるヘアラインが V 型 (widow's peak) をもつ白色の顔 (paleface) が特徴である。背側 (Dorsal surface) の体毛では、フェオメラニンとユーメラニン色素の両方の部分をもっている。*MC1R* は c.233G>T で、アミノ酸置換が、p.G78V となる(28)。

興味深いことに、毛色を決定する *MC1R* 遺伝子のこの p.R306ter 変異が生理的な機能に関連があるかどうかを調べる試みもなされている(29)(30)。ヒトの場合に、赤毛の人が痛みの感覚が増すということが知られている(31)。イヌでは、ラブラドル・レトリバーで、*MC1R* 遺伝子が WT/WT、WT/R306ter、R306ter/R306ter の 3つのグループに分けて、機械的な、および、温度的な痛感測定を行った。その結果、機械的な痛感測定値には優位な差が WT/WT、WT/R306ter のグループ間で見られたが、温度痛感測定には差はみられなかった。ラブラドル・レトリバーの黄色の毛色の場合に、痛感測定値が野生型と異なることを期待したようだが、赤毛の人の場合とは異なり、イヌでは黄色の毛色で痛感が異なる事実はみられなかった(30)。

その後も、オーストラリアの地域に限定したラブラドル・レトリバーを用いて、*MC1R* 遺伝子型の区別に基づいた毛色と行動特性との関連が報告されている。チョコレート色のラブラドルは黒色や黄色のラブラドルより極度に活動的、あるいは、攻撃的ではないことを明らかにしている。また、実験事実としては、黄色のラブラドルは慣れ親しんだ犬同士の攻撃性に対しては高いスコアをもつことを示している(29)。今後もこのように遺伝子多型に基づいた毛色と行動特性との関係を明らかにする研究が続くことが期

待される。

2013年に発表された報告では、イヌを含めた7つの哺乳動物種に関して、melanogenesis (メラニン形成)色素が16種のMC1R遺伝子多型で起こることを比較し、総説にまとめ、その重要性が唱えられている(32)。すなわち、7つの動物種には、イヌの3つの多型を含め、ブタの5多型、ウシの2多型、ヒツジの2多型、ホッキョクキツネの2多型、ウマの単一多型、アカキツネの単一多型が原因遺伝子多型として同定されている(32)。

以下では、イヌ以外の哺乳類生物種について、2014年以降から最近までの知見を中心に、愛玩動物、畜産動物、野生動物の順序で解説した。

ネコ (*Felis catus*) の毛色と MC1R 遺伝子

ネコ (*Felis catus*) の毛色に関する色素の遺伝についても、イヌとネコを対比しながら分子遺伝学に基づいた総説がある(11)。ネコの毛色パターンのタイプはさまざまな名称がつけられている。イエネコにおける皮膚の形態とその単一細胞の発現解析は別論文に詳しい(33)(34)ので、参照されたい。

ネコのMC1R遺伝子は、ひとつのエクソンを有し、その遺伝子の大きさは954 bpである。アッセンブリF.catus_Fcal26_mat1.0では、染色体E2番目の61,570,045 - 61,570,998に位置する。MC1R遺伝子がコードするMC1Rタンパク質は317個のアミノ酸から構成される。GeneIDは493917、GenBankレコードは、NP_001009324.1、NM_001009324.1である(NCBIのゲノムサイトから、Genome Data Viewer domestic cat MC1Rを参照)。

直近のNCBIでアクセスできるアッセンブリF.catus_Fcal26_mat1.0は、Texas A & M大学が2021年5月13日に投稿している。次世代シーケンス、PacBio Sequence2でシーケンスし、ゲノムカバレッジは76.0 Xである。そのシーケンス全長は、2,425,747,038である。それ以前には、UCSCゲノムブラウザ上のアッセンブリには、Felis_catus_9.0がある。これは、猫種、Abyssinian (アビシニアン) のCinnamon (シナモン)、メスを用いて、Washington医科大学が2017年11月20日に投稿している。そのネコゲノム全長は、Gaps中の読めない配列を含め、2.46 Gbである。MC1R遺伝子は、E2染色体にあり、NC_018737.3の63829685 - 63830638に位置する。ネコのMC1R遺伝子の全長は、

ヒトやほかの哺乳類のホモログに似ている(UCSCゲノムブラウザ)(35)。

さらにさかのぼると、Pontiusらが2007年に論文発表している(34)、ゲノムシーケンスではゲノムカバレッジは1.9 Xであり、同系交配したAbyssinianのイエネコを用いて、アッセンブリマップし、ヒト、チンパンジー、マウス、ラット、イヌ、ウシの6種の動物とアノテートし、その解読情報をリリースしている。

さまざまな純血猫種において、毛色とその関連遺伝子のひとつであるMC1R遺伝子変異の関係について報告がある。

2009年にNorwegian Forest cat (NFC; ノルウェージャンフォレスト キャット) において毛色、Amber (アンバー) がMC1Rの変異と関連することが報告された(36)。Amberは以前はX-colorと呼ばれていた毛色である。Yellow recessive cat color (黄色の潜性遺伝のネコに見られる毛色) でほかの猫種にはない。具体的には、この報告では、12頭のAmber (アンバー)、3頭のcarrier、2頭の野生タイプのNFC (Norwegian Forest cat)、野生タイプの1頭のヨーロッパ短毛ネコ、2頭のgolden Siberian cat (ゴールデンシベリアンキャット) を用いて、MC1R遺伝子の変異を比較した。その結果、毛色Amberにおいて、non-synonymous (非同義的な) 変異FM180571: c.250G>A および、synonymous (同義的な) 変異FM180571: c.840T>Cを見出した。c.250G>Aの変異では、アスパラギン酸(D) が中性極性のアスパラギン(N) に置換され、p.D84N変異が同定された。この変異型のアミノ酸残基は、第2のtransmembrane (膜貫通) のヘリックスに位置する(36)。

2012年にはネコの毛色パターンとしてよく知られているTabby pattern (タビーパターン) について、Scienceに発表された。家畜化されたイエネコと野生のネコを比較して、Tabby patternに関する遺伝子を同定したが、MC1R遺伝子の関与ではなく、endothelin 3 (*Edn 3*) 遺伝子であった(37)。

2017年にBurmese (バーミーズ) において毛色、russet (ラセット; 赤茶色) がMC1R遺伝子の変異と関連することが見いだされた。Burmeseは東南アジアが原産で、さらに近年、米国で発展してきた猫種である。新規のreddish coloration (赤味を帯びた色) の毛色russetは年齢により変化する。ネコの毛色russetでは、3-bpの欠失(c.439_441del)により、ひとつのアミ

ノ酸残基 フェニルアラニン (F) (p.F146del) の欠失となることが同定された(38)。

近年は分子生物学的実験技術のひとつである網羅的なSNP解析が利用されている。2021年に26種類の猫種で作製した、63K Feline SNP arrayを用いたデータベースセットをイエネコの猫種の間でアレル頻度のパターンを解析した(39)。その結果、遺伝子には、短頭のPersian (ペルシャ)ネコでは、*DLX6*、*DLX5*、*DLX2*、American Curl (アメリカン カール)のカールした耳をもつネコでは、*MCRIP2*、*PBX1*、Sianes Oriental (シアンニス オリエンタル)のネコでは、*ADGRD1*が見いだされた。*MC1R*遺伝子は網羅的なSNP解析においても同定されている(39)。

その他、イエネコの毛色に関連する遺伝子座や関連遺伝子の同定は*MC1R*遺伝子に限らない。orange遺伝子座がX染色体上にマッピングすることは、ネコの全ゲノムが解読される以前から知られていた(40)。最近では、高分解能のSNPアレイに基づいたリンケージマップも作製されている(41)。この実験系では、453頭のイエネコを用いて、Illuminaの63KのSNPアレイに基づくジェノタイプングの結果によりイエネコの全ゲノムのドラフトゲノムアッセムブリを作製しており、ネコの全ゲノム解読が毛色との関連を明瞭にすることも寄与している(41)。

ウサギの毛色とMC1R変異

ウサギ (*Oryctolagus cuniculus*) は多様な毛色がある。フランスなどヨーロッパにおいては伝統的な料理に登場するため、家畜動物としての重要な役割が示されている。また近年は、日本国内で家庭において、愛玩動物として人気が高くエキゾチックアニマルとして飼育されている。ウサギの血統のなかには、ヨーロッパ由来の品種ばかりでなく、日本原産であったが、ヨーロッパにわたり、品種として保存されてきた虎毛の毛色をもつ日本のウサギ、Japanese brindling (42)や、ニュージーランド原産の巨大な白いウサギ(43)や、多様な毛色をもつ中国原産の野生ウサギ(45)など、多品種が存在し、その毛色についても多様性が見られる。

本稿ではウサギの毛色と*MC1R*遺伝子変異との関連について解説する。

ウサギの*Extension* 遺伝子座には5つのアレルが知られている(43)。アレルとその毛色の記載につい

ては、*E^D* (dominant black ; 顕性の黒色)、*E^S* (steel, weaker version of SD ; やや青みを帯びた濃い灰色)、*E* (wild type, normal extension of black) ; 野生型、正常なエクステンション、黒色)、*e^J* (Japanese brindling ; 日本原産の虎毛)、*e* (non-extension of black yellow/red with white belly ; ノン-エクステンション、腹側が白く、黒黄色/赤色) とある。*e^J*の毛色は黒と黄色のモザイクな分布をしている(43)。

ウサギの*MC1R*遺伝子は染色体1番目にマップされる。アッセムブリOryCan2.0 (GCF_000003625.3) では、NW_003159591.1 : 152,198 – 164,389に位置する。1番目染色体 (NC_013699.1) 上の12,192 bpと広範囲であり、TUBB3 (tubulin beta-3 chain) *mc1R*と記載され、*MC1R*遺伝子の詳細な染色体上の遺伝子位置情報はない (NCBI からGenome Data Viewer rabbitを参照)。そのほかのゲノム・遺伝子情報としては、ウサギの*MC1R*遺伝子は、GeneID 100340038 (NCBI updated on 24 July 2021) が見つかる。Fontanesiら(42)がrecessive red (潜性赤色)のドイツ チューリングン原産ウサギで報告した307アミノ酸からなる*MC1R* (accession; CBJ17604) で、6-bp欠失した*MC1R*遺伝子における配列に基づく(42)。

ウサギ*MC1R*遺伝子のCDS領域には、毛色と関連する3か所の欠失型変異がみついている(42)(43)。すなわち、c.(124G>A; 125_130del6)、c.280_285del6、c.304_333del30である。c.(124G>A; 125_130del6)は、c.124G>Aの置換型変異と、125_130del6の6-bp in frame欠失型変異からなる2つの変異を有し、Japanese brindling (日本原産 黒色と黄色のモザイク模様、虎毛) および、ラインランダーウサギ (Rhineland) ; ドイツ原産の白色、黒色と黄色のトリカラーの中型飼育ウサギ) において同定されている(42)(43)。ここに言及しているJapanese brindling ウサギは、W. E. Castleによれば、日本由来であり、家畜化されたヨーロッパ種のひとつである。おそらく、19世紀の後半にフランスに現われた多様な毛色を、イギリスやその他の国々に導入されたウサギで、黒いまだら模様のある黄色の毛色をもつと記述している(44)。Japanese brindling ウサギでは、c.(124G>A; 125_130del6)は*e^J*アレルにある。この変異箇所は、*MC1R*受容体タンパク質の第1膜貫通ドメインに局在する。L. Fontanesiらは*MC1R*のタンパク質の機能にふれ、c.124G>A; 125_130del6変異のアレルが黒色領域のユーメラニン生成を決める

MC1R受容体タンパク質の変異を起こすと示唆している。同一の動物の毛色に赤と黒毛の両方の存在が見られる場合にはより複雑である。日本由来の虎毛のウサギでは、この欠失変異の発現解析により、MC1R転写がエピジェノミックに制御されているかもしれないとも示唆している(42)。

2つ目のc.280_285del6は、別の変異箇所に位置するin-frameな6-bp欠失型変異である。この欠失変異は、Dominant black (顕性黒色)であり、 E^D アレルである。Fontanesiらによれば、調べた全てのカリフォルニア産 Checkered種の標準的な黒色毛色をもつウサギ、および、ニュージーランド産の白色ウサギ(Newzealand whiteウサギ)では、c.280_285del6のホモ型アレルであった(43)。Checkered Giant種の黒色のマーキングのある白色のウサギでは、c.280_285del6のヘテロ型変異が見られたとも報告している(43)。

3つ目のc.304_333del30は、30-bpが欠失しており、欠失塩基が多い欠失型変異である。c.304_333del30は、recessive redの潜性赤色のホモ型で、アレル e である(43)。ウサギのエクステンション遺伝子座において、c.280_285del6アレルはc.304_333del30に対してdominantである。

最近では、中国原産の野生のウサギ種4種類、Tianfu black rabbit (天府の黒色ウサギ; TB)、Sichuan white rabbit (四川省の白色ウサギ; SW)、Sichuan gray rabbit (四川省の灰色ウサギ)、Fujian yellow rabbit (福建省の黄色ウサギ)においては、従来知られているMC1R遺伝子の欠失箇所以外の変異型が報告されている(45)。中国原産の黒色のウサギの場合には、一般にウサギのdominant black、 E^D アレルで見いだされてきたc.280_285del6変異(in-frameの6ヌクレオチドの欠失)や、赤と黄色の表現型でみられる、c.304-333del30(in-frameで30ヌクレオチドの欠失)は見られていなかった(45)。c.284_285del2、c.292_295del4の2つの欠失型変異が、TB、SWで見られ、遺伝子型頻度が示されているが、これらの変異型では、黒色と白色を区別することはできない。

家畜化されたウサギと野生のウサギの毛色と関連遺伝子に関する比較については、今後の解明が待たれる。

シリアンハムスターの毛色とMC1R変異

シリアンハムスター (*Mesocricetus auratus*) は、ゴー

ルデンハムスターとも呼ばれているハムスターである。実験動物として研究に用いられている。また、愛玩動物として飼育されている。一方、従来より毛色の研究におけるMc1r - Agouti経路に関する実験には、実験室マウスが使われてきた。従って、実験室マウスは学術的な研究のために繁殖、血統維持がされている。

そのような経緯の中で、歴史的にみると、Wright (46)、Little (47)、Searle (48)らによる比較動物学研究の事実から、シリアンハムスターにおいては、哺乳類における典型的な色素タイプスイッチングに関わる構成因子が、実験室マウスで観察される毛色の変異のように表れないことが知られていた。加えて、シリアンハムスターでは、黒色や黄色の毛色パターンがX染色体にリンクした遺伝子の活性により起こり、実験室マウスでは見られない現象が存在している。すなわち、シリアンハムスターでは、Sex-linked yellow(*Sly*)遺伝子により毛色多型がみられる。しかし、*Sly*の毛色多型は愛好家のコミュニティでは認識されていたが、学術的あるいは研究のためにその血統を繁殖、維持することはなされていなかった。そこで、Barshらのグループは、シリアンハムスターの系統系列を作成し、その実験動物の系統で毛色に関する研究を行った(49)。例えば、recessive (潜性) 遺伝の毛色が黒のハムスターでは、*Agouti* 遺伝子におけるp.C115Y変異によりnon-agouti (ノンアグチ) の遺伝を起こす。また、性染色体にリンクした黄色のシリアンハムスターも*Sly* 表現型として示される。ヘアタイプと色素の表現型は、黒色であっても、毛のタイプにより区分される。黒色と黄色の色素が交互にパッチをなしている毛色パターンがある。黒色では、Golden Black (ゴールドブラック)、Black (黒色)、Banded white Dark tipped (帯状の白色で先端が濃い色)、黄色ではDark-tipped (先端が濃い色) など毛の色のタイプにより異なる(49)。

NCBIのゲノム情報、MC1R遺伝子情報を調べると、ゴールデンハムスター (*Mesocricetus auratus*) のゲノムから、MC1R遺伝子はエクソンがひとつで、その配列が予測されている。この遺伝子がどの染色体に位置するかは未知である。

現在まで、シリアンハムスターでは、Wright (46)、Little (47)、Searle (48)らが示唆しているような色素スイッチング機構に関与する複雑な因子の分子生物学的知見は蓄積されていない。MC1R遺伝子の多型と毛色

の関係は、マウスの場合のように明らかでなく、毛色と関連する *MC1R* 遺伝子変異型は未知であり、シリアンハムスターでは、今後の説明が待たれる。

ウマの毛色と *MC1R* 遺伝子

ウマ (*Equus caballus*) の *MC1R* 遺伝子は、ひとつのエクソンを有し、その遺伝子の大きさは 954 bp である。アッセムブリ EquCab3.0 では、染色体 3 番目の 36,979,313 – 36,980,266 に位置する。*MC1R* 遺伝子がコードする *MC1R* タンパク質は 317 アミノ酸から構成される。GeneID は 100136907、GenBank レコードは、NP_001108006.1、NM_001114534.1 である (NCBI のゲノムサイトから、Genome Data Viewer horse *MC1R* を参照)。

アッセムブリ EquCab3.0 では、thoroughbred 馬種、メス馬の Twilight を用いて、Louisville 大学のグループが、サンガーシーケンス、および、次世代シーケンスの Illumina HiSeq、PacBio のシーケンス法で得たシーケンスを Celera Assembler v.2017、HiRise v.2017 のアッセムブリ方法により解読し、2018 年 1 月 5 日に NCBI に投稿している。

それより以前の 2007 年 10 月に、同じ馬種を用いて、ゲノムカバレッジ、6.8 X、平均の長さ 2474.92 Mb のウマゲノム配列情報を投稿している (50)。

ウマにおける毛色と *MC1R* の関係は、ほかの家畜化動物と同様に研究されてきた。Marklund らは、はじめて *MC1R* 遺伝子変異とウマの毛色との関連を示した (51)。chestnut (栗毛色) の毛色では p.S83F 変異が見いだされた (51)。その後、Rieder らは、22 の馬種を使い、11 種類の異なる毛色で *MC1R* 遺伝子変異を調べ、毛色と遺伝子変異型との関連を報告している (52)。その結果、調べた 1721-bp *MC1R* のゲノムフラグメントでは、chestnut アレルである c.901C>T を見出したが、別の異なる変異は見つからなかった (52)。ウマの *MC1R* には dominant black (顕性遺伝の黒色) である *E^p* 変異も見いだせなかった。

興味深いことに、日本の在来種のウマである Kiso horse (木曾馬) についても、*MC1R* 遺伝子多型とウマの毛色の関係が報告されている。栗毛色である Kiso horse は絶滅危惧種であるが、まだ 3 つの毛色、bay (鹿毛; 一般に茶褐色の毛をもつ、広義には黒鹿毛、青鹿毛も含む)、chestnut (栗毛色)、bucksin (河原毛; 原毛色が鹿毛、黒いたてがみと尾をもち、黄色がかっ

た灰褐色の色) が残っている (53)。SNaPShot 解析により、*MC1R*、*ASIP*、*MATP(SLC45A2)* の遺伝子タイピングを行った。その結果、調べた 149 頭において、*MC1R* および *ASIP* は、鹿毛色が 94 % で、*E/E*、*A/A*、栗毛色が 2 % で *e/e*、*A/-*、河原毛が 4.0 % *E/-*、*a/a* であった。エクステンション遺伝子座位については、*E/e(C/T)* で、*MC1R* 遺伝子の変異が c.901C>T、および遺伝子座位、*e/e(C/T)* は、c.903C>A 変異型であることを明らかにした (53)。

ウマにおいても、*MC1R* の毛色遺伝子座位が行動に影響を与えるかどうか研究されている (54)。馬の基本的な毛色である黒色、鹿毛 (茶褐色の毛でもっとも一般的に見られる)、栗毛色がそれぞれ、*MC1R* 遺伝子多型で決まる。具体的には、215 頭の北アメリカ テネシー ウォーキングウマを用いて、*MC1R* 遺伝子型、および *ASIP* 遺伝子型と気質表現型の関連を調べた。その結果、予想に反して、*MC1R* 遺伝子座単独と、あるいは、*MC1R* 遺伝子座と *ASIP* 遺伝子座の組み合わせの点からも、有意義な関連性は同定されなかった (54)。したがって、*MC1R* 遺伝子多型で起こるヒトの赤毛の場合 (31) のように、熱感受性の増加や痛み疼痛耐性の低下を起こすこと、あるいは、deer mice (31) の場合のように、*ASIP* 遺伝子多型が黒い毛色の原因遺伝子であり、かつ、そのマウスのふるまい活性をさまたげるようなことはウマの場合にはなかった (54)。*MC1R* 遺伝子座位が行動に影響することは、ウマの場合にないと現在の研究では結論を出している。

【畜産動物および野生動物】

ブタの毛色と *MC1R* 遺伝子

家畜動物としてのブタ (*Sus scrofa*) は、毛色の多様性を有する。一般によく知られているヨーロッパブタ種では、白色や赤色の毛色である。中国を含めたアジア原産のブタ種には、黒い毛色を有する種があり、家畜化のオリジンがヨーロッパ種とは異なることが示されている (55)。

ブタでは、約 40 年前から *E* 遺伝子座に 3 つのアレルのシリーズがあることが確立されている (56)。均一な黒色である *E*、黒のスポットである *E^p*、均一な赤色である *e* である。*E* は *E^p* や、*e* に対して、dominant (顕性) である。のちに 10 余年以上を経て、*E* 遺伝子座は、Kijas らにより、recessive な赤色から dominant な黒色

までの範囲を有する毛色は、その毛色表現型と、それに関連した5つの*E*アレルに区別できることが示されている(19)。

ブタの*MC1R*遺伝子は、ひとつのエクソンを有し、その遺伝子の大きさは963 bpである。アッセムブリ Sccrofa11.1では、染色体6番目の181,225 - 182,187に位置する。*MC1R*遺伝子がコードするMC1Rタンパク質は322アミノ酸残基から構成される。GeneIDは494018、GenBankレコードは、NP_001008690.1、NM_001008790.1である(NCBIのゲノムサイトから、Genome Data Viewer pig MC1Rを参照)。

ブタにおける*MC1R*変異型と毛色の関係について、Kijasらにより1998年に報告されている(19)。ヨーロッパ種(ヨーロッパ大型黒色: European Large Black、ハンブシャー種: Hampshireに白いベルトをもつ黒色、デュロック種: Duroc種 赤い毛色ブタ)、及び、中国の在来種ブタ(メイシャントン: Meishan 黒色の毛色)を用いて調べた。その結果、MC1Rの機能獲得型変異であるp.D121NがHampshire種のブタの毛色、黒色に起こっていることを示した。p.D121Nは膜貫通(TM3)の位置にある。この位置は、すでに報告されていたキツネに見られるp.C125R変異型の近傍の位置にある(後述)(57)。p.C125Rのキツネの場合にみられる変異では、intramolecular bond(分子内結合)にあるアスパラギン酸(D)117や121の位置であり、p.C125R変異型ではアグーチによるMC1R受容体への阻害が充分とされている(57)。キツネの場合(後述)(57)と同様に、ブタの場合も、p.D121N変異により、受容体タンパク質の構造が破壊され、機能を壊すと考えられる。

Duroc種では、毛色が赤色のブタで、p.A240Tがrecessiveな*e*アレルと関連している。p.A240Tは、トランスメンブラン(膜貫通)TM6に位置し、調べたウマ、ウシ、マウス、ヒト、キツネのような哺乳動物の間では保存的なアミノ酸残基である(19)。

その後、Duroc種のブタでは、赤色において、recessiveな遺伝様式である(58)。すなわち、*MC1R*遺伝子におけるc.668G>C; 5'UTRの位置におこる変異、c.1318C>T; p.A164V、c.1554G>A; p.A243Tが毛色と関連していることが見つかっている。その他のヨーロッパ種である、Landrace種とYorkshire種における白色は、2-bp挿入の変異型、c.894_895insCCがおこること、また、c.1197G>A; p.D124Nのナンセンス変異が毛色

と関係していることを報告している(58)。

挿入位置は異なるが、挿入型変異として、2-bp挿入の変異(c.67_68 ins CC)と毛色の関連が、Bama ミニブタの白色の毛色の場合にも見出されている(59)。

最近の研究では、ブタの場合にも、新しい遺伝子組換え技術であるCRISPR遺伝子編集による毛色の突然変異体作製が行われている(12)。その結果、Duroc種の*e*アレルを均一な黒色を制御する*E^{DI}*アレルに置き換えた*MC1R*遺伝子編集技術を導入し、Duroc種のブタで赤色から黒色の毛色に変わった*MC1R*が修飾されたブタを作製した。成長速度が速く、畜産の市場に好まれる毛色のブタ品種を飼育するための応用研究にも役立つと考察している(12)。畜産動物における毛色研究の応用のひとつでもある。

ウシの毛色と *MC1R* 遺伝子

ウシ(*Bos taurus*)の毛色の変化を観察することは、家畜化の過程を追跡するために有用である。また、どのようなウシを繁殖に選択できるかを見出すために重要な情報源として利用できる。ウシの毛色の遺伝メカニズムを明らかにするために、*MC1R*遺伝子座位の変異が、ヒト、マウス、ブタ、イヌ(本稿前述)、ヒツジ(本稿後述)などと同様に多く研究されている(60)。

ウシの*MC1R*遺伝子は、アッセムブリARS-UCD1.3では、第18番目染色体の14,705,093 - 14,706,843に位置する。ひとつのエクソンを有し、そのmRNAの大きさは1751 bpである。CDSの領域は284から1237で、その大きさは953 bpである。イヌ、ブタ、ウマ、ヒツジなどで報告されているその遺伝子の大きさとほぼ同様である。*MC1R*遺伝子がコードするMC1Rタンパク質は317個のアミノ酸から構成される。GeneIDは281298、GenBankレコードはNP_776533.1、NM_174108.2である。

ウシの場合には、その他のアッセムブリには、Btau_4.6.1では、*MC1R*遺伝子は、染色体18番目の13,685,781 - 13,687,532、アッセムブリBtau_5.0.1では、14,796,845 - 14,798,595にそれぞれ位置する。2022年9月までにウシでは、複数のアッセムブリがNCBIにアップされている(NCBIのゲノムサイトから、Genome Data Viewer cattle MC1Rを参照)。

毛色の多型を担う遺伝子のひとつが*MC1R*遺伝子であり、基本色を決定する黒色と赤色の色素生成をコントロールする。

ウシの毛色の遺伝機構を明らかにするために、*E*遺伝子座で3つのアレルが区別されてきた。すなわち、*E^D*アレル; dominant black (顕性 黒色)、*e*アレル; recessive red (潜性 赤色)、*E⁺*アレルは、茶色や*A*遺伝子座で黒色を決めるrecessiveアレル*a*に対して、*E⁺*アレルをもつ。3つのアレルのdominance (顕性)の順序は、*E^D* > *E⁺* > *e*である。Holstein (ホルスタイン)牛種(61)や、中央ヨーロッパ原産のさまざまな毛色を有する7種類の牛品種(62)を用いて、*E*遺伝子座位とウシの毛色との関係を明らかにした。

p.L99P ; c.296T>Cのdominantミスセンス変異が、黒い毛色で起こる(60)(63)。一方、1塩基欠失であるc.310delGのフレームシフト変異が、短いMC1R受容体タンパク質、p.G104VfsTer53を生じる。c.310delG変異が、茶色の日本の在来種のウシであるKumamoto sub-breed brown Japanese cattle (熊本亜種の日本在来種ウシ)において報告されている(63)。

最近では、中国の在来種のウシに関する研究が、whole-genome sequencing (全ゲノムシーケンス)解析法を用いて行われている(64)。その結果、ヨーロッパの典型的な*Bos taurus*種であるAngus種と、それとは別種である中国在来種、Zhoushanウシ(船山黄牛; *Bos indicus*)において、MC1Rのp.F195L ; c.583T>C変異が黒色と関連していることを示している。このp.F195L変異はMC1R受容体タンパク質における第5番目の膜貫通領域におこるミスセンス変異である。そのほか、c.663C>Tのsynonymous (同義)変異も見出されている(64)。

興味深いことに、どちらもアジア在来種のウシである。黒色、および茶色の日本の在来種のウシ(63)におけるMC1R多型; c.310delGの欠失型変異、および、c.871G>Aの置換型変異、黒色の中国の在来種のウシでは、c.583T>Cの置換型変異となり、異なる。黒色を有するアジア在来種であっても、Zhoushanウシ種は*Bos indicus*で別系統のオリジンであるかもしれない。このことは、Jiangらも言及している(64)。MC1R遺伝子多型は異なるが、ウシの家畜化の過程と黒色・茶色の毛色との関連を明らかにするヒントが、MC1R遺伝子多型に隠されているのかもしれない。

ウシの赤色の毛色については、最近報告がある(65)。3種類のウシ品種、Eringer, Evolener, Valdostanaにおいて、そのゲノムワイド解析により、MC1R遺伝子の近傍に位置する単一の変異との関連が明らかに

なった。次いで、完全長のMC1R遺伝子のCDSを同定し、MC1R受容体タンパク質に変化を起こす2つの新規の変異を同定した。その2つの変異は、機能的に重要な膜貫通ドメインに位置する保存的のアミノ酸残基であり、すなわち、p. R142C; c.424C>T; *ev¹*とp.S88N; c.263G>A; *ev²*である。例えば、スイスのEvolener種では、両方のアレルが連鎖している。ヨーロッパの他のウシ種であるAbundance, Rotes Hohenviehにおいても、ほとんど完全な連鎖が、MC1R遺伝子型と黒色や赤色の毛色、また野生のウシの同齢集団(cohort)で観察されている(65)。MC1R機能欠失型アレルの2コピーを持つウシや、あるいは、*ev¹*と*ev²*に対してヘテロ型であるウシは、赤から濃い赤(チェストナツツのような赤色)の毛色を示す。このように、これらの新規の変異(p. R142C; c.424C>T; *ev¹*とp.S88N; c.263G>A)によるMC1R遺伝子多型は、recessiveな毛色赤の遺伝を起こすことが明らかになった(65)。

ウシの毛色とその関連遺伝子であるMC1R遺伝子多型の関係については、畜産動物として、また野生動物を理解する上からも、さらなる今後の解明が待たれる。

ヒツジの毛色とMC1R遺伝子

ヒツジ(*Ovis aries*)は、羊毛生産する動物として世界中で経済的に重要な家畜動物である。ヒツジのゲノムは26本の常染色体と2本の性染色体に分布している(NCBIのゲノムサイトから、Genome Data Viewer sheep MC1Rを参照)。

ヒツジ(*Ovis aries*)のMC1R遺伝子は、最近のアッセンブリARS-U1_Ramb_V2.0では、第14番目染色体の14,251,730 - 14,252,683に位置する。ひとつのエクソンを有し、その遺伝子の大きさは954 bpである。MC1R遺伝子がコードするMC1Rタンパク質は314アミノ酸から構成される。GeneIDは102099064である(NCBIのゲノムサイトから、Genome Data Viewer sheep MC1Rを参照)。解析に用いたこの最近のアッセンブリは、Rambouillet種メスにおいて、Idaho大学のグループが次世代シーケンス、Oxford Nanopore Prometlon, PacBioRsII, IlluminaHiseqの技術を用いて行った。ゲノムカバレッジは55.0 Xで、全長は、2,628,146,905 bpである。以前、2017年11月にNCBIに投稿された別のアッセンブリOar_rambouillet_v1.0も、Rambouillet種であった。そのゲノムカバレッジは126.0 Xであったが、その全長は2,869,897,780であり、

非ギャップ全長は2,869,514,717 bpであった (NCBI)。ヒツジのゲノムシーケンス解読においても、当初はサンガーシーケンスだけでシーケンスを行った。次世代シーケンスの出現でシーケンスプラットフォームを広げてシーケンスデータを取り込んでいる (66)。

p.D121N 変異がヒツジの毛色と連鎖している。Våge らが1999年にヒツジ (*Ovis aries*) におけるドミナント黒色の毛色を分子生物学的な知見に基づいて、MC1R 変異が機能獲得型変異であることを発表している (20)。また、興味深いことに、すでに前述したように、p.D121N 変異が、ブタにおいても見られた。Hampshire 種で *EP* 遺伝子座位を示す、毛色が白や赤色の背景に黒色のスポットをもつブタの場合 (前述ブタの項目; (20) に見いだされた。MC1R の機能獲得型変異である p.D121N が、ヒツジの場合にも同様にみられることは、毛色黒色とその関連遺伝子である *MC1R* 遺伝子におけるこの変異型は進化の過程において、ブタとヒツジの間で保存されていることを示す。

ヤギの毛色と *MC1R* 遺伝子

ヤギ (*Capra hircus*) は日本国内では肉用、乳用、あるいは身近な愛玩動物としても飼育されている。令和2年5月の農林水産省の「めん羊、山羊をめぐる情勢」によれば、ヤギの登録頭数はやや増加傾向で推移している。近年は、国外では、ヤギは経済上重要な産業動物となっている。例えば、モンゴルでは、1999年以降、カシミアの価格が高騰したため、ヤギの毛色がモンゴルのカシミア生産に強く関連した。モンゴル在来種のヤギの毛色は、白、黒、赤色からなり、それらの分子背景を理解することが重要となってきた (67)。モンゴル種では、毛色が異なるヤギで、顕性の赤色は、*e/e* アレル、黒色は *E^D* アレルであった。一方、学術論文にもヤギの毛色とその関連遺伝子多型に関する研究報告がみられるようになった。

ヤギの毛色と *MC1R* 遺伝子多型をみると、イヌの場合に見られるように、短い *MC1R* 受容体タンパク質が生成されている報告がある (68)。*MC1R* 遺伝子に5つの変異を見出した。これらの変異は p.A61(c.183C>T)、p.A81V(c.242C>T)、p.Q225Ter(c.673C>T)、p.F250V(c.748T>G)、p.C267W(c.801C>G) である。白色/クリーム色、赤色あるいは黒色を有する異なる由来のヤギ種を用いた。Girgentana は、白・クリーム色で小さい赤のスポットを顔にもつ。93頭のうち1頭は

赤でなく、黒のスポットであり、8頭は完全に白色、Maltese は白で黒い頬と耳をもつ。Derivata di Siria は均一な赤色、Murciano-Granadina は均一な黒色、あるいは均一な茶色で *caoba* と呼ばれる。Camosciata delle Alpi は黒色の縞模様をもつ茶色、Saanen は白色である。

p.A61(c.183C>T) 変異は、均一な黒あるいは、均一な茶色 (*caoba*) である Murciano-Granadina においては、全て TT である、サイレント変異であった。

p.A81V(c.242C>T) 変異は、均一な赤色である Derivata di Siria でのみ、TT = 0.23 のホモ型が見られた。Murciano-Granadina では、TT = 1.00 で全てが TT であった。

ヤギの場合 (p.Q225Ter) にも、イヌの場合 (R306ter) にみられたように、短い *MC1R* 受容体タンパク質が推測された。p.Q225Ter(c.673C>T) は、均一な黒色の Murciano-Grandianno、Camosciata delle Alpi、および白色の Saanen には見いだせなかった。しかし、毛色が白色の Girgenta では、p.Q225Ter の変異は見られた。Derivata di Siria は毛色は均一な赤色であったが、p.Q225Ter は、調べたヤギのうち、TT が 15%、CT は 36%、CC は 49% であった (68)。前述のイヌの項で記したように、秋田犬の場合には、白色は R306ter で homozygous なアレルを有する。しかし、ヤギの p.Q225Ter の変異は、短い *MC1R* 受容体が推測できるが、この Q225Ter 変異では、簡単に赤色と黒色を区別できなかった。L. Fontanesi らは、このナンセンス変異は赤い毛色の表現型とは不完全な連鎖であり、この要因に、2つの仮説を示している (68)。ひとつは、第2の赤色アレルが、エクステンション遺伝子座 (E) の近傍に存在する可能性、もうひとつは、*ASIP* とは別の追加遺伝子とその役割を担うという可能性を示している。

p.F250V(c.748T>G) 変異は、Murciano-Granadina ヤギが全て GG=1.00 であった。p.F250V 変異は、白色で黒い頬と耳をもつ Maltese では調べた 50頭のうち、TT=0、TG = 0.06、GG = 0.94 の割合であった。

p.C267W(c.801C>G) の SNP に対しては、全ての黒い Murciano-Granadina ヤギでは、ホモ型あるいは、ヘテロ型のどちらかであった。この SNP は、システイン (C) をトリプトファン (W) への変換を起こす。この変異は種間で良く保存された位置に起こっている。同種の *caoba* ヤギは c.801C だけをもっていた。この p.C267W 多型の部位は、Murciano-Grandadina の

caoba色のヤギの場合より、黒色のヤギの場合に、メンデルの法則のdominant顕性であることと一致していた。ヤギの毛色と*MC1R*遺伝子多型との関係は品種間の違いがみられ、*MC1R*遺伝子以外の遺伝子関与が示される。今後の研究が待たれる。

キツネの毛色と *MC1R* 遺伝子

キツネは野生動物でもあり、また、一部の品種は、家畜化動物として飼育されている。本稿では、野生動物として、また家畜化動物としての両面から、毛色とその関連遺伝子である*MC1R*遺伝子変異を解説する。

アカキツネ (*Vulpes vulpes*) は世界中に広く分布している。ユーラシア大陸北部や北米では身近なキツネ種である。また日本ではアカキツネを指して、キツネと一般に呼称されている。現在まで、主にアカキツネとホッキョクキツネに関して、毛色と*MC1R*遺伝子多型が報告されているので、本稿では、両種のキツネを取り上げる。

アカキツネの*MC1R*遺伝子は、ひとつのエクソンを有し、アッセンブリVulVul2.2では、染色体1番目の6099,112 - 6102,581に位置する。そのmRNAの大きさは3470bpである(XM26005028.1)。CDSは1536-2489である。*MC1R*遺伝子がコードするMC1Rタンパク質は317アミノ酸から構成される。GeneIDは112924651である。Geneレコードは、XP_025860813.1、XM_026005028.1である(NCBIのゲノムサイトから、Genome Data Viewer red fox MC1Rを参照)。ホッキョクキツネ (*Vulpes lagopus*) では、アッセンブリASM1834538v1がNCBIに挙っているが、*MC1R*遺伝子の座位、および、その遺伝子のGene IDなどアクセスの結果は見いだせない。

アカキツネでは、*MC1R*遺伝子多型と毛色の関連が調べられている(57)。Vågeらは、Alask silverのアレル (*E^A*) をもつ黒色のキツネで、*MC1R*遺伝子のp.C125R変異を見つけた(57)。また、キツネの毛色の季節性変化と*MC1R*遺伝子発現の関係が見い出されている。具体的には、ホッキョクキツネの冬季の毛色は、白色(polar fox)でアレル*E*、青色(blue fox)はアレル*Ed*である。そのアレル*Ed*は、白色のアレル*E*より、dominant(顕性)である。

その後、2005年には、Vågeらはホッキョクキツネ (*Alopex lagopus*) で青色の変異型は2つのシステイン置換があり、冬に白色を示すキツネの遺伝子発現を抑

制していることを見つけた(69)。具体的には、青色の*Ed*アレルは2つのミスセンス変異型、p.G5Cおよび、p.F280Cからなるハプロタイプ型を有することを見出した。ミスセンス変異が、野生動物のキツネに自然におこっている変異でもある。これらの結果は、キツネにおける環境変化と毛色の関連遺伝子の関係を解くはじめての報告である。

2016年には、70頭のさまざまな毛色をもつアカキツネおよび48頭のホッキョクキツネにおいて、毛色と*MC1R*遺伝子変異型を明らかにした(70)。具体的には、アカキツネの毛色が19頭の赤色、10頭の白銀色、29頭の銀色、12頭のチョコレート色、および48頭のホッキョクキツネの内、9頭がdominantの白・青色キツネ、39頭が通常の青色キツネにおいて*MC1R*遺伝子変異型を調べた。その結果、*MC1R*遺伝子の954 bpのCDSには、c.13G>T; p.G5Cが見いだされた。c.13G>T; p.G5C、およびc.839T>G; p.F280Cは、すでにVågeら(69)が見つけた変異型と同様であった。調べたキツネに見出された変異型の内、c.373T>C; p.C125Rは、黒色と茶色の色素の表現型のキツネに見られる。*MC1R*遺伝子変異型と近縁種の区別という点からみると、アカキツネに見られたc.13G>T; p.G5Cとc.839T>G; p.F280Cは、*V.lagopus*と*V.pulpes*のキツネ種の区別に有用であることが示された(70)。

家畜動物における毛色の多様性という観点から、ヒトやイヌと比較しながら、農場飼育のアカキツネ、野生動物のホッキョクキツネを取り上げ、*MC1R*遺伝子の変異多型との関係について論じた総説がある(71)。その総説では、イヌや、飼育されているアカキツネ、野生のアカキツネ、ホッキョクキツネ、中国タヌキでシーケンスを比較し、22のSNPsを同定している。その内訳は、イヌ科に属する動物、イヌでは10、アカキツネでは6、ホッキョクキツネでは3、中国タヌキではひとつのSNPsが同定されている。SNPsがひじょうに種間では保存されていることを明らかにしている(71)。

最近では、表現型・形質に対する遺伝子をマッピングするために、一般にゲノムワイド関連解析(GWAS)を行う方法が有用である(72)。2021年にはキツネの毛色についても、ホッキョクキツネの毛色とSNPsの関係が網羅的に解析された(73)。ホッキョクキツネとイヌの間には、ゲノムの大半にわたり高いシステニーを持つことが、すでに染色体マップの比較解析により示されていたが、遺伝子・ゲノム解析によ

り詳細が明らかとなった。

興味深いことに、キツネとイヌの遺伝子配列の関係では、はじめて、犬種、ラブラドルにおける黒色と黄色のイヌのゲノム *MC1R* 遺伝子配列 (Genbank: AF064455) を決定するにあたり、PCRクローニングし、その遺伝子配列をシーケンスするために、イヌ科キツネ属のキツネのプライマーセットを使ってPCRを行った(24)。当時は、まだイヌの全ゲノム配列が解読されていなかったために、イヌの *MC1R* 遺伝子をクローニングするために、同科で既知のキツネの配列を用いた経緯がある。また、完全長の配列を決定し、動物種間で比較している歴史を物語っている(24)。

トナカイの毛色と *MC1R* 遺伝子変異

Vågeらによれば、トナカイ (*Rangifer tarandus*) の *MC1R* 遺伝子には、毛色と関連する2つの配列変異が報告された(74)。これらは、p.M73T(c.218T>C)および、p.F280C(c.839T>G)である。前者のp.M73Tは、黒いヒツジで見られた変異から、*MC1R* の constitutive activation (保存的活性化) であること、また、後者のp.F280C変異はホッキョクキツネにおける濃い毛色と関連していることを示している。

p.M73Tのジェノタイプc.218 (遺伝子型; c.218C>T) を調べると、家畜化された116頭では、白色で、腹部が白では、TTが28頭、腹部が濃い色を示すトナカイでは、TCが5頭、CCが1頭であった。家畜化トナカイと野生のトナカイの違いを調べると、家畜化トナカイ116頭では、TTが103頭、TCが12頭、CCが1頭であった。また、51頭の野生のトナカイでは、全て、TTタイプであった。

一方、ジェノタイプc.839 (遺伝子型; c.839T>G) を調べると、その結果は、白色で腹部が白のトナカイでは、28頭がTT、濃い腹部のトナカイではTGが8頭、GGが1頭であった。p.F280Cのジェノタイプc.839 (遺伝子型; c.849T>G) を調べると、家畜化されたトナカイでは、91頭がTT、17頭がTG、8頭がGGであった。また、51頭の野生のトナカイでは、全て、TTタイプであった。

これらのことから、野生のトナカイの間では、T73とC280が完全にみられなかった。また、トナカイに見られたこれら2つの機能するであろう *MC1R* 変異型は、家畜化トナカイとも共有していることがわかった。飼育されているトナカイと野生のトナカイのこれ

らの結果は、毛色からみたトナカイの家畜化を考える上で興味深い事実である。

【野生動物】

ネコ科の生物種の毛色と *MC1R* 遺伝子変異

～ジャガーとジャガランディ～

ネコ科の生物種の毛色と *MC1R* の変異の関係を調べている(35)。ネコ科の動物では、ヒト、マウス、イヌ、ネコなどと異なり、ゲノム解析結果により、*MC1R* 遺伝子の染色体上の位置や、Gene ID、GenBankアクセッション番号が付置されている生物種は極限られている。現在、バイオインフォマティクス解析が行われている。NCBIによると、2023年にはweb上に挙ることが予想される。

ジャガー (*Panthera onca*) は食肉目ネコ科ネコ属に分類される。ジャガーにおいては、wild type (野生型) である yellow with dark rosettes (濃いあざき色がかった黄色) では、*MC1R* の全長のCDSシーケンスを得ている。黒い毛色のメラニン形成したジャガーでは、*MC1R* の301-315の位置で、in-frame deletion インフレーム欠失により15bp (5-コドンに対応) 欠失をもつ *MC1R* 遺伝子変異 (*MC1R-del15*) であった(35)。

ジャガランディ (*Puma yagouaround*) では、*MC1R* にジャガーとは別の欠失である24bp (8-コドンに対応) の欠失型変異が発見された (*MC1R-del24*)。ジャガランディでは、この *MC1R-del24* のアレルの欠失型に加えて、先祖から受け継がれたタイプの3つのアミノ酸変異 (P22L、I63V、Q310R) も見いだされた。*MC1R-del24* 欠失型変異は、地理的に広い範囲、メキシコからアルゼンチンに生息するジャガランディに出現した。先祖から受け継がれたタイプのホモ型より濃い呈色で赤色/赤みがかかった色となり、*MC1R-del24* 欠失型変異が毛色の遺伝子多型を示した(35)。

ジャガーにおける *MC1R-del15* 欠失変異とジャガランディにおける *MC1R-del24* の欠失変異では、2つのアミノ酸、99L、100Lは見られた。マウスやウシ、ブタ、ヒトなどの別の生物種のアミノ酸と比較すると、これらの *MC1R* のアミノ酸99L、100Lは、マウス、ウシ、ブタにおいてメラニン表現型に関与している(35)。ジャガーのアミノ酸位置22番目は、ウシでは22Lでジャガランディと同様であった。アミノ酸位置310番目についてはヒトやマウスでは310Kであり、ジャガ

表 1 11 種の哺乳類動物における毛色とメラノコルチン 1 型受容体遺伝子 (MC1R) の変異箇所、および文献のまとめ
 [愛玩動物] イエイヌ (*Canis lupus familiaris*)、イエネコ (*Felis catus*)、ウサギ (*Oryctolagus cuniculus*)、ウマ (*Equus caballus*)、[畜産動物と野生動物] ブタ (*Sus scrofa*)、ウシ (*Bos taurus*)、ヒツジ (*Ovis aries*)、ヤギ (*Capra hircus*)、アカキツネ (*Vulpes vulpes*)、[野生動物] ジャガー (*Panthera onca*)、ジャガランディ (*Puma yagouaround*) について記している。

生物名	学名	品種	形質 (毛色など) 英語	形質毛色 日本語	変異箇所	遺伝子座位	機能	参考文献		
イエイヌ	<i>Canis lupus familiaris</i>	Shar-Pei, Poodle, Puli, German Shepherd Dog, Caucasian Mountain Dog, Miniature Schnauzer	red/yellow	赤/黄色	R306ter; c.916C>T	e/e	loss-of-function, C 末端 12 アミノ酸欠失	Schmutz & Berryer 2007		
		Labrador & Golden retrievers	yellow	黄色	R306ter; c.916C>T	e/e		Everts 2000, Newton 2000		
		Akita	cream	クリーム	R306ter; c.916C>T	e/e		Schmutz & Berryer 2007		
		Akita-inu	white	白	R306ter; c.916C>T	e/e		Oguro-Okano 2011		
		Akita-inu	red /sesame/brindle	アカ /ゴマ /トラ	R306ter; c.916C>T	E/E, E/e		Oguro-Okano 2011		
		Burmese	mask	マスク	M264V; c.790A>G		homozygous	マスク黒色素	Schmutz & Berryer 2003	
イエネコ	<i>Felis catus</i>	Norwegian forest cat (NFC)	russet (novel reddish coloration)	ラセット; 赤茶色	c.439_441del; p.F146del		3-bp 欠失による Phe の欠失	Gistafson 2017		
			yellow recessive	アンバー、以前は X-colour と呼称	c.250G>A; p.D84N	amber(e)	1 塩基置換変異	Petershint 2009		
ウサギ	<i>Oryctolagus cuniculus</i>		red/fawn/yellow	赤 /フォーン /黄色	c.304_333del30	e, homozygous	recessive red, in-frame deletion	Fontanesi 2006		
		Californian checkered	black	黒色 標準色	c.280_285del6	E ^D , E ^S , homozygous	dominant black, in-frame deletion	Fontanesi 2010		
		checkered giant	black and white	黒色マーキングのある白色	c.280_285del6	heterozygous	ヘテロ型、2 羽が ^S c.124G>A で、27 羽は欠失なし	Fontanesi 2010		
		Giant white Newzealand white, アルビノ種	white	白色	c.280_285del6					
		Japanese brindling	black and yellow mosaic distribution	黒と黄色のモザイク模様	c.124G>A; 125-130del6	e ^J			Fontanesi 2010	
		Rhinelander	tricolor	白色、黒色、黄色のトリカラーで黒のマーキング	c.124G>A; c.125_130del6	homozygous			Fontanesi 2010	
		Angora アルビノ	white	白色	c.125_130del6					
		Dutch	black marking, tricolor	黒のマーキング、トリカラー	c.124G>A; c.125_130del6					
		chinese native rabbits ; Tianfu black (TB), Sichuan white (SW)	black,white	黒色、白色	c.284_285del2 ; c.292_295del4	2 つの多型分布が TB と SW でかなり異なる。			MC1R 欠失変異型のみでは毛色区別できない。	X Jia 2021

生物名	学名	品種	形質 (毛色など) 英語	形質毛色 日本語	変異箇所	遺伝子座位	機能	参考文献
ウマ	<i>Equus caballus</i>		chestnut	栗毛色	p.S83F			Marklund 1996
			chestnut	栗毛色	c.901C>T			Rieder 2001
		Kisohorse (木曾馬)		栗毛色	c.901C>T; c.903C>A			Nakamura 2019
ブタ	<i>Sus scrofa</i>	Hampshire		白いベルトがある黒色	p.D121N			
		Duroc		赤色	p.A240T	recessive, e		Kijas 1998
		Duroc		赤色	c.1318C>T; p.A164V, c.1554G>A; p.A243T			Dun 2007
		Landrace と Yorkshire	white	白色	c.894_895insCC, c.1197C>A; p.D124N			Dun 2007
		Bama ミニブタ	white	白色	c.67_68 insCC			Q.Jia 2017
ウシ	<i>Bos taurus</i>	Kumamoto subbreed		茶色	c.310delG; p.G104V			Matsumoto 2020
		Japanese brown			fsTer53, c.871G>A			
		ヨーロッパ種		黒色	p.L99P; c.296T>C			Klungland 1995
		Angus		黒色	p.F195L; c.583T>C			Jiang 2021
		EvoIener		赤色	p.R142C; c.424C>T	e ^{V1}		Hauser 2022
		Valdostana		赤色	p.S88N; c.263G>A	e ^{V2}		Hauser 2022
ヒツジ ヤギ	<i>Bos taurus</i> or <i>bos indicus</i>	Zhoushan (船山黄牛)		黒色	p.F195L; c.583T>C, c.663C>T	homozygous		Jiang 2021
				黒色	p.D121N			Våge 1999
		Murciano-Granadina		黒色、茶色	p.A61; c.183C>T			Fontanesi 2009
		Dervata di Siria		赤色	p.A81V; c.242C>T			
		Girgenta		白色	p.Q225Ter; c.673C>T			
		アカキツネ			p.G5C; c.13C>T			Våge 2005, Liu 2016
					p.F280C; c.839T>G			
					p.C125R; c.373T>C			Våge 1997
					301-305del15			Eizirik 2003
					MC1R-del24			
ジャガー	<i>Panthera onca</i>		yellow with dark rosettes	濃いあざき色がかった黄色	p.P22L			
				濃い赤色 / 赤みがかった茶色	p.I63V			
					p.Q310R			

ランディとは異なっている。

O'Brienらのグループは、その他のネコ科野生生物種でも、遺伝子マップ作製、メラニン色素形成に関わるMC1R遺伝子と、ASIP遺伝子配列を調べている。ヒョウ (*Panthera pardus*)、アジアゴールデンキャット (別名テミンクネコ; *Catopuma temminckii*)、ジャガーネコ、英名ではタイガーキャット (*Leopardus tigrinus*)、ジョフロイネコ (*Oncifelis geoffroyi*)、コロコロ、別名パンパスキャット (*Leopardus colocolo*)、クロアシネコ (Black-footed cat; *Felis nigripes*)、スナネコ (sand cat; *Felis margarita*)、ライオン (lion; *Panthera leo*)、トラ (tiger; *Panthera tigris*)、ユキヒョウ (snow leopard; *Neofelis nebulosa*)、オセロット (*Leopardus pardalis*)、ピューマ (puma; *Puma concolor*)、チータ (cheetah; *Achinyx jubatus*)、カラカル (caracal; *Caracal caracal*) である。遺伝子タイピングの結果と分子系統樹は文献(35)に詳しい。これらの結果から、O'Brienらのグループ(35)は、ネコ科では、メラニン色素に関する遺伝子変異は進化の上で、生態環境に応じて順応し別々に独立して少なくとも4回の変異が起こった可能性を示している。

ポケットマウスの毛色とMC1R遺伝子変異

ポケットマウス (*Chaetodipus intermedius*) は南アリゾナやニューメキシコの岩場、砂地に生息する野生動物の Maus である。実験マウスにおいては毛色に影響する遺伝子が約80遺伝子が同定されそのうち約四分の一以上が分子的な特徴が明らかになっている(75)。一方、野生動物のポケットマウスは、適応メラニン形成の遺伝子を研究するに有利なシステムである(75)。ほとんどの明るい白色の岩場に生息するポケットマウスは、背側は砂色の毛で、白い下腹部をもつ。Dark Lava (色の濃い溶岩) の場所に生息するポケットマウスは黒い色の毛である。どちらのマウスもフクロウが共通の捕食動物である。フクロウは、夜でも効率よく明るい色と黒い色のマウスを区別できる。フクロウはポケットマウスの毛色で強い捕食の選択をする

MC1R遺伝子は954 bpである。24のSNPsが見つかり、15か所が同義変異で、9か所が非同義変異であった。黒い色のポケットマウスでは、アルギニン、R18がCに(p.R18C)、R109がWに(p.R109W)、R160がトリプトファンWに置換され(p.R160W)、プラス電荷のアルギニンから非電荷のアミノ酸に代わって

る。また、グリシンG233がヒスチジンHに置換され(p.G233H)、非電荷のグルタミンがプラス電荷のヒスチジンに置換されている。これらの4つのアミノ酸変異が黒い色のポケットマウスの82%で存在し、4つのアミノ酸の位置は、MC1R受容体とリガンドとの相互作用の上から、機能に重要な領域であることを示している(75)。

その他さまざまな生物種における毛色とMC1R遺伝子変異

これまで述べてきた11種の哺乳動物、イヌ(NP_001014304.2)、ネコ(NP_001009324.1)、ウサギ(CBJ17602.1)、ウマ(NP_001108006.1P)、ウシ(NP_776533.1)、ヒツジ(NP_001269457.1)、ヤギ(UMM45236.1)、アカキツネ(XP_025860813.1)、トナカイ(CD130159.1)、ジャガー(Q865E8.1)、ジャガラディ(Q865E5.1)におけるメラノコルチン1型受容体(MC1R)のアライメント解析を行い、アミノ酸配列の比較をまとめた(図2)。MEGA-Xを用いて、MC1Rアミノ酸配列のアライメント解析を行った。解析したいずれの生物種においてもMC1Rタンパク質は317アミノ酸残基より構成され、生物種を通して、膜貫通領域におけるアミノ酸は保存されている(図2)。変異箇所と変異型は、それぞれの生物種で異なっている(詳細説明は本文記載参照)。

最近では、さまざまな生物種における毛色などの表現型とMC1R変異の関係がインターネットデータバンクに情報がまとめられている。そのうちOMIAは、毛色について表現型と遺伝子との関係が明らかな情報をよくまとめている。毛色の簡単検索語で32のヒットも見られた(<http://sydney.edu.au> 2022年1月現在)。

最近では、ヒトやイヌばかりでなく、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、キツネなどの大動物哺乳類の視点から行われた研究で、色素とMC1R遺伝子変異について解説している。しかもMC1R受容体タンパク質により引き起こされるヒトの疾病の病因を理解する動物モデルとなると論じている総説もある(76)。

また、MC1R遺伝子変異にとどまらず、毛色色素に関連するたくさんの遺伝子多型が、さまざまな生物種において見出されていることもあり、今後はますます毛色の研究は興味深い分野となろう。

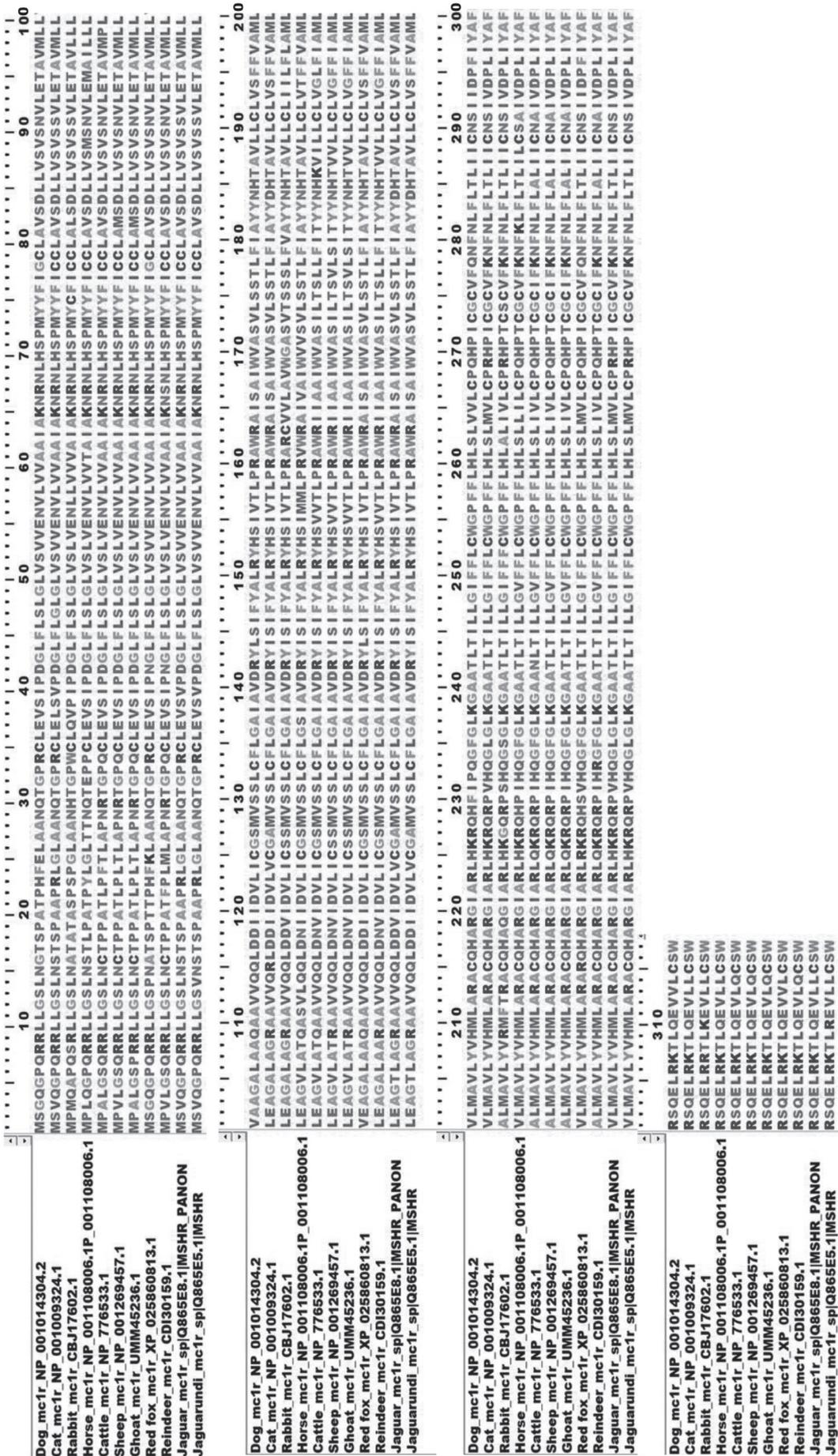


図2 11種の哺乳動物におけるメラノコルチン1型受容体(MC1R)のアミノ酸配列のアライメント

MEGA-Xを用いてMC1Rアミノ酸配列のアライメントを行い、BioEditにより図を作成した。アクセッション番号は、イヌ(NP_001014304.2)、ネコ(NP_001009324.1)、ウサギ(CBJ17602.1)、ウマ(NP_001108006.1P)、ヒツジ(NP_001269457.1)、ヤギ(UMM45236.1)、アカキツネ(XP_025860813.1)、トナカイ(CD130159.1)、ジャガー(Q865E8.1)、ジャガーナンディ(Q865E5.1)を用いてアライメント解析を行った。

注釈

シンテニー：ゲノム間で遺伝子位置が相同であること。

ゲノムアノテーション：ゲノムのデータ以外に付加されている情報のこと。アノテーション付けは、既に公開されている生物種のデータベースを用いて、BLASTにより相同検索を行う方法、および新規に予測を行う方法がある。例えば、Description（遺伝子の機能に関する説明）や、GO、Gene Ontology（遺伝子につけられた生物学的機能を複数の用語を羅列することでまとめたデータベース）などがある。

カバレッジ：シーケンスでは、得られたDNA断片の配列情報（シーケンスリード）をゲノム上のどの位置に対応するリファレンス配列と照合（マッピング）して得られた重なりのこと。すなわち、同じリファレンス配列上の位置に別々に得られた配列が重なりあって（カバー）、シーケンスする。これらの得られたデータをマッピングすると、リファレンス配列上のさまざまな領域に積み重なる。これらの重なり合うことをカバレッジと呼ぶ。

アセンブリ：シーケンスから得られたDNA断片の配列をつなぎ合わせて長い配列を得て、元の配列を再構成していく方法のこと。アセンブリ方法は、従来のサンガー法によりシーケンス解読した配列と、次世代シーケンスでシーケンス解読した配列のアセンブリでは異なる。

引用文献

- Barsh GS (1996) The genetics of pigmentation: from fancy genes to complex traits. *Trends Genet* 12(8):299-305.
- 小黒 - 岡野美枝子 (2009) 分子生物学者からみた犬の歴史. ヤマザキ動物看護短期大学雑誌 = *Bulletin of Yamazaki College of Animal Health Technology* 1:13-25.
- Lindblad-Toh K, *et al.* (2005) Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* 438(7069):803-819.
- E.A. Ostrander U, Giger, K.LindBlad-Toh (2006) *The Dog and its Genome* (Cold Spring Harbor Laboratory Press).
- Steingrimsson E, Copeland NG, & Jenkins NA (2006) Mouse coat color mutations: from fancy mice to functional genomics. *Dev Dyn* 235(9):2401-2411.
- Oguro-Okano M, Honda M, Yamazaki K, & Okano K (2011) Mutations in the melanocortin 1 receptor, beta-defensin103 and agouti signaling protein genes, and their association with coat color phenotypes in Akita-inu dogs. *J Vet Med Sci* 73(7):853-858.
- Candille SI, *et al.* (2007) A β -defensin mutation causes black coat color in domestic dogs. *Science* 318(5855):1418-1423.
- 小黒 - 岡野美枝子 (2015) 秋田犬における毛色遺伝の分子的理解. *Journal of comparative clinical medicine* 22:8-26.
- 小黒 - 岡野美枝子 (2016) 分子生物学の立場からみた秋田犬. *宮城獣医師会会報* 69(4):163-171.
- Schmutz SM & Berryere TG (2007) The Genetics of Cream Coat Color in Dogs. *J Hered* 98:544-548.
- Kaelin CB & Barsh GS (2013) Genetics of pigmentation in dogs and cats. *Annu Rev Anim Biosci* 1:125-156.
- Zhong H, *et al.* (2022) Pig Coat Color Manipulation by MC1R Gene Editing. *Int J Mol Sci* 23(18).
- Sturm RA, *et al.* (2003) Genetic association and cellular function of MC1R variant alleles in human pigmentation. *Ann N Y Acad Sci* 994:348-358.
- Garcia-Borrón JC, Sanchez-Laorden BL, & Jimenez-Cervantes C (2005) Melanocortin-1 receptor structure and functional regulation. *Pigment Cell Res* 18(6):393-410.
- Robbins LS, *et al.* (1993) Pigmentation phenotypes of variant extension locus alleles result from point mutations that alter MSH receptor function. *Cell* 72(6):827-834.
- Lu D, *et al.* (1994) Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. *Nature* 371(6500):799-802.
- Bastiaens MT, *et al.* (2001) Melanocortin-1 receptor gene variants determine the risk of nonmelanoma skin cancer independently of fair skin and red hair. *Am J Hum Genet* 68(4):884-894.
- Beaumont KA, *et al.* (2005) Altered cell surface expression of human MC1R variant receptor alleles associated with red hair and skin cancer risk. *Hum Mol Genet* 14(15):2145-2154.
- Kijas JM, *et al.* (1998) Melanocortin receptor 1 (MC1R) mutations and coat color in pigs. *Genetics* 150(3):1177-1185.
- Våge DI, Klungland H, Lu D, & Cone RD (1999) Molecular and pharmacological characterization of dominant black coat color in sheep. *Mamm Genome* 10(1):39-43.
- Manceau M, Domingues VS, Linnen CR, Rosenblum EB, & Hoekstra HE (2010) Convergence in pigmentation at multiple levels: mutations, genes and function. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 365(1552):2439-2450.
- Römpler H, *et al.* (2006) Nuclear gene indicates coat-color polymorphism in mammoths. *Science* 313(5783):62.

23. Newton JM, *et al.* (2000) Melanocortin 1 receptor variation in the domestic dog. *Mamm Genome* 11(1):24-30.
24. Everts RE, Rothuizen J, & van Oost BA (2000) Identification of a premature stop codon in the melanocyte-stimulating hormone receptor gene (MC1R) in Labrador and Golden retrievers with yellow coat colour. *Anim Genet* 31(3):194-199.
25. Dürig N, *et al.* (2018) Two MC1R loss-of-function alleles in cream-coloured Australian Cattle Dogs and white Huskies. *Anim Genet* 49(4):284-290.
26. Schmutz SM, Berryere TG, Ellinwood NM, Kerns JA, & Barsh GS (2003) MC1R studies in dogs with melanistic mask or brindle patterns. *J Hered* 94(1):69-73.
27. Kerns JA, Olivier M, Lust G, & Barsh GS (2003) Exclusion of melanocortin-1 receptor (mcl1r) and agouti as candidates for dominant black in dogs. *J Hered* 94(1):75-79.
28. Dreger DL & Schmutz SM (2010) A new mutation in MC1R explains a coat color phenotype in 2 "old" breeds: Saluki and Afghan hound. *J Hered* 101(5):644-649.
29. van Rooy D & Wade CM (2019) Association between coat colour and the behaviour of Australian Labrador retrievers. *Canine Genet Epidemiol* 6:10.
30. Perez TE, *et al.* (2017) Relationship between the melanocortin-1 receptor (MC1R) variant R306ter and physiological responses to mechanical or thermal stimuli in Labrador Retriever dogs. *Vet Anaesth Analg* 44(2):370-374.
31. Mogil JS, *et al.* (2003) The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(8):4867-4872.
32. Switonski M, Mankowska M, & Salamon S (2013) Family of melanocortin receptor (MCR) genes in mammals-mutations, polymorphisms and phenotypic effects. *J Appl Genet* 54(4):461-472.
33. Kaelin CB, McGowan KA, & Barsh GS (2021) Author Correction: Developmental genetics of color pattern establishment in cats. *Nat Commun* 12(1):5584.
34. Pontius JU, *et al.* (2007) Initial sequence and comparative analysis of the cat genome. *Genome Res* 17(11):1675-1689.
35. Eizirik E, *et al.* (2003) Molecular genetics and evolution of melanism in the cat family. *Curr Biol* 13(5):448-453.
36. Peterschmitt M, Grain F, Arnaud B, Deleage G, & Lambert V (2009) Mutation in the melanocortin 1 receptor is associated with amber colour in the Norwegian Forest Cat. *Anim Genet* 40(4):547-552.
37. Kaelin CB, *et al.* (2012) Specifying and sustaining pigmentation patterns in domestic and wild cats. *Science* 337(6101):1536-1541.
38. Gustafson NA, Gandolfi B, & Lyons LA (2017) Not another type of potato: MC1R and the russet coloration of Burmese cats. *Anim Genet* 48(1):116-120.
39. Alhaddad H, Abdi M, & Lyons LA (2021) Patterns of allele frequency differences among domestic cat breeds assessed by a 63K SNP array. *PLoS One* 16(2):e0247092.
40. Schmidt-Kuntzel A, *et al.* (2009) A domestic cat X chromosome linkage map and the sex-linked orange locus: mapping of orange, multiple origins and epistasis over nonagouti. *Genetics* 181(4):1415-1425.
41. Li G, *et al.* (2016) A High-Resolution SNP Array-Based Linkage Map Anchors a New Domestic Cat Draft Genome Assembly and Provides Detailed Patterns of Recombination. *G3 (Bethesda)* 6(6):1607-1616.
42. Fontanesi L, *et al.* (2010) A composite six bp in-frame deletion in the melanocortin 1 receptor (MC1R) gene is associated with the Japanese brindling coat colour in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *BMC Genet* 11:59.
43. Fontanesi L, Tazzoli M, Beretti F, & Russo V (2006) Mutations in the melanocortin 1 receptor (MC1R) gene are associated with coat colours in the domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Anim Genet* 37(5):489-493.
44. Castle WE (1924) Genetics of the Japanese rabbit. *Journal of genetics* 14:225-229.
45. Jia X, *et al.* (2021) Analysis of MC1R, MITF, TYR, TYRP1, and MLPH Genes Polymorphism in Four Rabbit Breeds with Different Coat Colors. *Animals (Basel)* 11(1).
46. Wright S (1917) Color inheritance in mammals. *Journal of Heredity* 8:224-235.
47. Little CC (1957) *The inheritance of coat color in dogs* (Comstock, Ithaca, N.Y.).
48. Searle AG (1968) *Comparative genetics of coat colour in mammals* (London: Logos Press Ltd.).
49. Alizadeh A, *et al.* (2009) Genetics of Sex-linked yellow in the Syrian hamster. *Genetics* 181(4):1427-1436.
50. Wade CM, *et al.* (2009) Genome sequence, comparative analysis, and population genetics of the domestic horse. *Science* 326(5954):865-867.
51. Marklund L, Moller MJ, Sandberg K, & Andersson L (1996) A missense mutation in the gene for melanocyte-stimulating hormone receptor (MC1R) is associated with the chestnut coat color in horses. *Mamm Genome* 7(12):895-899.
52. Rieder S, Taourit S, Mariat D, Langlois B, & Guérin G (2001) Mutations in the agouti (ASIP), the extension (MC1R), and the brown (TYRP1) loci and their association to coat color phenotypes in horses (*Equus caballus*). *Mamm Genome* 12(6):450-455.

53. Nakamura K, Tozaki T, Kakoi H, Owada S, & Takasu M (2019) Variation in the MC1R, ASIP, and MATP genes responsible for coat color in Kiso horse as determined by SNaPshot™ genotyping. *J Vet Med Sci* 81(1):100-102.
54. Jacobs LN, Staiger EA, Albright JD, & Brooks SA (2016) The MC1R and ASIP Coat Color Loci May Impact Behavior in the Horse. *J Hered* 107(3):214-219.
55. Andersson L (2003) Melanocortin receptor variants with phenotypic effects in horse, pig, and chicken. *Ann N Y Acad Sci* 994:313-318.
56. Ollivier L & Sellier P (1982) Pig genetics: a review. *Annales de genétique et de sélection animale* 14(4):481-544.
57. Våge DI, *et al.* (1997) A non-epistatic interaction of agouti and extension in the fox, *Vulpes vulpes*. *Nat Genet* 15(3):311-315.
58. Dun G, Li X, Cao H, Zhou R, & Li L (2007) Variations of melanocortin receptor 1 (MC1R) gene in three pig breeds. *J Genet Genomics* 34(9):777-782.
59. Jia Q, *et al.* (2017) A 2-bp insertion (c.67_68insCC) in MC1R causes recessive white coat color in Bama miniature pigs. *J Genet Genomics* 44(4):215-217.
60. Klungland HDIV, L. Gomez-Raya, S. Adalsteinsson & S. Lien (1995) The role of melanocyte-stimulating hormone (MSH) receptor in bovine coat color determination. *Mamm Genome* 6:636-639.
61. Joerg H, Fries HR, Meijerink E, & Stranzinger GF (1996) Red coat color in Holstein cattle is associated with a deletion in the MSHR gene. *Mamm Genome* 7(4):317-318.
62. Kasprzak-Filipek K, *et al.* (2020) Polymorphism of the Melanocortin 1 Receptor (MC1R) Gene and its Role in Determining the Coat Colour of Central European Cattle Breeds. *Animals (Basel)* 10(10).
63. Matsumoto H, *et al.* (2020) MC1R c.310G>- and c.871G > A determine the coat color of Kumamoto sub-breed of Japanese Brown cattle. *Animal science journal = Nihon chikusan Gakkaiho* 91(1):e13367.
64. Jiang L, *et al.* (2021) Whole-genome sequencing of endangered Zhoushan cattle suggests its origin and the association of MC1R with black coat colour. *Sci Rep* 11(1):17359.
65. Hauser M, *et al.* (2022) Identification of two new recessive MC1R alleles in red-coloured Evolèner cattle and other breeds. *Anim Genet* 53(3):427-435.
66. Archibald AL, *et al.* (2010) The sheep genome reference sequence: a work in progress. *Anim Genet* 41(5):449-453.
67. Ganbold O, *et al.* (2019) Sequence characterization and polymorphism of melanocortin 1 receptor gene in some goat breeds with different coat color of Mongolia. *Asian-Australasian journal of animal sciences* 32(7):939-948.
68. Fontanesi L, *et al.* (2009) Missense and nonsense mutations in melanocortin 1 receptor (MC1R) gene of different goat breeds: association with red and black coat colour phenotypes but with unexpected evidences. *BMC Genet* 10:47.
69. Våge DI, *et al.* (2005) Two cysteine substitutions in the MC1R generate the blue variant of the Arctic fox (*Alopex lagopus*) and prevent expression of the white winter coat. *Peptides* 26(10):1814-1817.
70. Liu Z, *et al.* (2016) Genetic variations of the coding region of the melanocortin receptor 1 (MC1R) gene in the fox. *Vet Dermatol* 27(3):135-e136.
71. Nowacka-Wozzuk J, Salamon S, Gorna A, & Switonski M (2013) Missense polymorphisms in the MC1R gene of the dog, red fox, arctic fox and Chinese raccoon dog. *J Anim Breed Genet* 130(2):136-141.
72. Barsh GS, Copenhaver GP, Gibson G, & Williams SM (2012) Guidelines for genome-wide association studies. *PLoS genetics* 8(7):e1002812.
73. Tietgen L, *et al.* (2021) Fur colour in the Arctic fox: genetic architecture and consequences for fitness. *Proceedings. Biological sciences* 288(1959):20211452.
74. Våge DI, Nieminen M, Anderson DG, & Røed KH (2014) Two missense mutations in melanocortin 1 receptor (MC1R) are strongly associated with dark ventral coat color in reindeer (*Rangifer tarandus*). *Anim Genet* 45(5):750-753.
75. Nachman MW, Hoekstra HE, & D'Agostino SL (2003) The genetic basis of adaptive melanism in pocket mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(9):5268-5273.
76. Ji R, Tao YX (2022) Melanocortin-1 receptor mutations and pigmentation: Insights from large animals. *Prog Mol Bio Tran Sci* 189 (1):179-213

Diversity of the Melanocortin 1 Receptor (MC1R) associated with Coat Color Variation Gene in Mammals

—Dog, Cat, Rabbit, Horse, Pig, Cattle, Sheep, Goat, Fox, Reindeer, Jaguar, Jaguarundi, and Pocket Mouse—

OGURO-OKANO Mieko

Abstract

Coat color is a genetic trait that can be easily distinguished from appearance. Coat color is produced in pigment cells by two types of melanin pigments, black/brown eumelanin and red/yellow pheomelanin. The melanocortin 1 receptor (MC1R) gene is a pigment type switching gene. In this article, we explain recent findings on the relationship between coat color and MC1R gene mutations in mammals, which have been historically studied in various animal species. In particular introducing the relationship between the MC1R gene mutation site and various coat colors in pet animals (dog, cat, rabbit, horse), livestock animals (cow, pig, sheep, goat, red fox, reindeer), and wild animals (Arctic fox, jaguar, Jaguarundi, pocket mouse).

Key words: coat color, melanocortin type 1 receptor, gene, MC1R, mammals