

総 説

イヌにおける毛色とアグーチシグナルタンパク質 (ASIP) の関連に関する分子遺伝学的理解

Molecular Genetic Understanding of the Agouti Signaling Protein (ASIP) Affecting Coat Color and Pattern in Domestic Dogs

小黒 (岡野) 美枝子

OGURO-OKANO Mieko

要 約

イヌ (*Canis lupus familiaris*) の毛色は外観から容易に判別できる遺伝的な形質である。イヌの毛色では、2種類のメラニン色素、ユーメラニンとフェオメラニンのスイッチングに3つの遺伝子 (*MC1R*, *ASIP*, *CBD103*) が関与する。本稿では、これらの内、*ASIP* 遺伝子多型とイヌの毛色の関係について、分子遺伝学的な立場から最近の知見をまじえて解説する。

キーワード：イヌ、*Canis lupus familiaris*、*ASIP*、アグーチ、遺伝子、毛色

はじめに

イヌ (*Canis lupus familiaris*) の毛色は容易に外観から判別でき、愛犬家にとって興味のある形質のひとつである。しかも、毛色の遺伝とそのメカニズムの研究は長年にわたり探求されてきた。直近10年では、「イヌが人の最良の友となるのか。」この問いに、イヌのゲノム解析に基づいた毛に関する生物学的な理解にヒントのひとつを見出そうとしている。病気と毛色の関係を見ると、本稿で取り上げる Agouti Signaling Protein (アグーチシグナルタンパク質; *ASIP*) 遺伝子については、マウスの場合には、黄色アグーチ肥満マウス症候群 (yellow agouti obese mouse syndrome) は、マウスの2番染色体にある agouti locus (アグーチ遺伝子座) における選択的な顕性対立遺伝子 (dominant アレル) により誘起されることが総説にもまとめられている (1)。ところが、イヌの *ASIP* 遺伝子の場合には、

まだ病気と毛色の間に *ASIP* 遺伝子が関連を示す報告はない。一方、最近では、イヌの基本的な毛色の対立遺伝子 (アレル) を含むスクリーニングパネルを民間の研究所で作製し、市販の遺伝子テストに利用している。すなわち、ひと昔前のイヌの遺伝研究では想像されていないスケールで、毛色の遺伝子型を載せたデータセットが作製されている。それらのもとになる遺伝的形質と関連するゲノム・遺伝子多型情報の選択には、genetic polymorphism (遺伝子多型) 情報の学術的データを網羅的に集めたオンラインデータベース (2) Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA) などが用いられている。

直近数年の間で、犬の飼い主が自分で市販されている犬の遺伝子テストを直接受けてその結果を得ることが難しいことではなくなってきた。犬の市販の遺伝子テストに使われる遺伝子多型を提供する研究所では、犬種ごとに獲得された形質について、遺伝子型やマーカーを解析している (3)。Dregerら (2019) は日本犬種もサンプルリストに挙げている。その内訳は Akita (秋田犬) 79頭、Japanese Chin (日本のチン) 50頭、

Japanese Shiba Inu (柴犬) 65頭、Japanese Spitz (日本のスピッツ) 21頭であり (3) (引用文献中のS1 Table参照)、対象の日本犬種は限られていた。

また、業界大手であるMars Wisdom Health (米国) では、Mars WISDOM PANEL™データとして、212犬種と4種の野生のイヌ科、すなわち、ディンゴ、イースタン・コヨーテ、灰色オオカミ、およびウエスタン・コヨーテから成るイヌ科動物 11,790頭から作製されているカスタムジェノタイピング アレイデータを市販の遺伝子テストに供与している (3)。解析に用いられる遺伝子には、OMIA (2019年1月14日取得) により精選された7種類の毛色関連遺伝子、および5種類の肉体的な特徴に関連する遺伝子が利用されている。具体的には、7種類の毛色関連遺伝子には、*ASIP*、*Melanocortin receptor 1* (メラノコルチン1型受容体; *MC1R*)、*Canine beta-defensin 103* (β -ディフェンシン; *CBD103*)、*Tyrosinase Related Protein 1* (チロシナーゼ関連1型タンパク質; *TYRP1*)、*Microphthalmia Associated Transcription Factor* (小眼球症関連転写因子; *MITF*)、*Proteasome Subunit Beta 7* (プロテアソーム20Sサブユニット β 7; *PSMB7*)、*RALY Heterogenous Nuclear Ribonucleoprotein* (*RALY* hnRNP) を示している。その他にイヌの特徴的な形質を示す5種類の遺伝子を示している。毛の長さに関与する *Fibroblast Growth Factor 5* (繊維芽成長因子5型; *FGF5*)、毛のカールに関する *Keratin 71, type II* (ケラチン71、II型; *KRT71*)、短尾に関与する *T Brachyury Transcription Factor* (Tボックス転写因子; *TBXT*)、マズルの長短に関する *Bone morphogenetic protein 3* (骨形成タンパク質3; *BMP3*)、立ち耳、たれ耳に関する染色体10番目のゲノムワイド関連領域 (Chr10:11072007) のDNA配列である。

これらの外観から判別できる形質に関与する遺伝子多型や、gene locus (遺伝子座位) に関する分子遺伝学的基礎研究成果の応用利用が始まっている。200犬種以上からなる多様な犬種データとなり、純血犬種を同定することにより、犬種ミックスの同定、犬種のデータベースを用いて犬のファミリーをみつける血縁関係調査、あるいは、犬種データを健康テストに獣医師が利用すること、さらに、なぜペットがこのような形質を有するのか、つまり、その身体的な特徴に隠されているなぜを見つける為に、分子遺伝学的な基礎研究成果が、急速に経済市場に出ていることに驚く。ところが、同時に形質と遺伝子多型や遺伝子座位の関係

が簡単に説明できる事実ばかりでなく、犬種間で個別に観察した場合に、明らかにされていなかった隠れたアレル多型が判明することは容易に予測できる。このことは、2019年には、米国 Purdue大学とフィンランド ヘルシンキのWisdom Healthの研究者らも指摘していた (3)。

法医学分野におけるイヌのDNA鑑定においても、最近では毛色、毛色パターンも利用される。毛色を決定するlocus (遺伝子座) のひとつである *ASIP* 遺伝子座を含めて、個体判別に利用することが提唱されている (4)。

イヌの毛色に関する遺伝子研究の中で、*ASIP* 遺伝子多型に関連する研究では、1957年のC.C. Littleが著わしたイヌの毛色アレルに対する近代的な遺伝命名法が主に使われてきた (5)。C.C. Littleの遺伝学的提唱を基に、その後、現在まで多くの研究者が *ASIP* の遺伝子座、遺伝子、あるいはタンパク質の *ASIP* の機能と構造について、分子生物学、遺伝学、生化学、組織学、細胞生物学などのさまざまな面から解析に取り組んできた。

著者も、とくに日本犬における毛色や毛色パターンを成すユーメラニン、およびフェオメラニン色素スイッチに関与する3つの遺伝子 (*MC1R*、*ASIP*、*CBD103*) を研究し、秋田犬における赤、白、胡麻、虎の4種類の毛色と *ASIP* 遺伝子多型の関係を解析し発表してきた (6) (7) (8)。ここで再び、長年にわたり多くの研究者が探求してきた *ASIP* 遺伝子多型とイヌの毛色の関係を見直すことに意義を見出し、最新のイヌの *ASIP* 遺伝子に関する知見を合わせてまとめる。

メラニン色素産生における *ASIP* の役割

哺乳動物においては、ユーメラニンとフェオメラニンの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メラノコルチン1型受容体 (*MC1R*)、およびその受容体に結合するリガンドである分泌性ポリペプチド *ASIP* により制御されている (9)。ヒトやマウスでは、アゴニストとしてリガンド *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 (10)。イヌの場合には、*MC1R* に作用するリガンドは *ASIP* に加え、ペプチド *CBD103* もある (11)。

CBD103はMC1Rに結合し、ユーメラニン色素の産生へとスイッチする。ASIPはいずれの哺乳動物種においても、毛色のメラニン色素のスイッチングメカニズムを論じる場合には、細胞内情報伝達においてキーの役割をすることから、必ず登場するリガンドペプチドである。

イヌ Agouti Signaling Protein (ASIP) の構造

イヌのASIPは、131のアミノ酸からなる分泌タンパク質である。National Center for Biotechnology Information (アメリカ遺伝子情報機関の国立バイオテクノロジー情報センター; NCBI)、UniProtKB/Swiss-Protを参照すると、ASIPのアクセッション番号はNP_001007264.1である(図1)。Doberman Pinser (ドーベルマン・ピンシャー) の場合に、ASIP前駆体として分子量12020が報告されている。全体のタンパク質を構成する131アミノ酸のうち、1-22がシグナルペプチドであり、16から127の領域がASIPタンパクとされている。23から131の領域がASIP成熟タンパク質鎖 (Agouti-Signaling Protein mature chain) である(図1、図2)。

38番目の位置にあるアスパラギン残基 (Asn) の窒素原子 (N) に糖鎖が付加する。N-結合型グリコシル化 (N-linked GlcNac) で、複雑な構造をとる。

57から93の位置で、37のアミノ酸残基からなるその領域は、Disordered領域である。Disordered領域は、タンパク質の立体構造解析を行うと、構造的にゆらぎが大きいため、構造が決まらない領域である。一般に、高等動物において、転写調節やDNA結合タンパク質に多く存在すると示唆されている(12)。最近検索したかぎりにおいては、イヌASIPでは機能発現を直接的に証明する実験事実はまだ見られない。

62から80の位置は、アミノ酸組成に偏りがあるCompositionally biased region (CBR) で、組成上の偏り領域である。ここでは、塩基性アミノ酸残基が連続して存在している。一般に、CBR領域は、低複雑性領域ともいわれ、立体構造を形成する例も知られている。例えば親水性アミノ酸、グルタミンとアスパラギンに富んだ領域や、アルギニンとグリシンに富んだ領域が天然変性領域である場合がある(13)。イヌASIPにおいて、立体構造のモデルは提唱されてはいるが、このCBR領域がどのような役割をする立体構造であ

>NP_001007264.1 length=131

MNIFRLLLATLLVSLCFLTAYSHLAEKPKDDRLRSNSSVNLDFPSVSIVA
LNKSKKISRKEAEKKRSSKKKASMKNVARPPPTPCVATRNCKSPAPAC
CDPCASCQCRFFRSACTCRVLSRC

図1 イヌのASIP前駆体(NP_001007264.1)のアミノ酸配列

131のアミノ酸からなる分泌タンパク質である。赤字は1-22のシグナルペプチド配列を表す。

るか、これからの詳細な解明を待ちたい。

92 - 131の領域は、Domain (ドメイン) である。2023年9月13日にリリースされたUniProtKB/Swiss-Prot, Q5UK76.1に記載されているASIP (フルネーム = Agouti Signaling Protein) によると、ドメインはdisulfide knot (ジスルフィド ノット; 結び目) による構造的にはKnottinとして、このタンパク質を定義している。Knottinとは、大変に特殊なdisulfide though disulfide knot (ジスルフィド ノット) により特徴づけられたジスルフィドに富んだ小さいタンパク質のことを呼んでいる (knottin data base; www.dsmb.inserm.fr/KNOTTIN/)。イヌのASIPはKnottinである。ModBase (Database of Comparative Protein Structure Models) を見ると、131個のアミノ酸からなるイヌASIPについて、3Dモデルを作製し、対象領域である92から131についてDomainの3次元立体構造情報を出している。この詳細な新しいモデルは2017年6月23日にリリースされている (<https://modbase.compbio.ucsf.edu/modbase-cgi/>)。

イヌASIPでは、5つのdisulfide bond (ジスルフィド結合) がある。その結合は、92と107, 99と113, 106と124, 110と131, 115と122に位置するそれぞれ2つのアミノ酸残基間で形成される。イヌ以外の生物種のASIPの場合であるが、ジスルフィド結合が破壊されて、構造変化が起こることが報告されている。例えば、ヤギのASIPでは、*In silico*解析により、Cys126Gly置換が、保存されたジスルフィド結合を壊し構造を変化させることを示唆している(14)。日本在来種のウズラ (Japanese quail; *Coturnix japonica*) の毛色研究では、ASIP遺伝子に見つかった8-bpの欠失により、フレームシフトがおこり、Cys残基を含むC末端のアミノ酸が変化した。これはジスルフィド結合がASIPの立体構造形成に重要であり、ASIPのこの結合

横軸：ASIP遺伝子エクソン1の配列(NM_001007263.1:1-131 Canis lupus familiaris agouti signaling protein (ASIP), mRNA)、縦軸：シグナルペプチド配列の可能性を示す確率
赤色：シグナルペプチド配列、緑色：コーディング配列

イヌの毛色の遺伝に関する命名法は、C.C. Little (5) により提唱され、その後、イヌの毛色研究 (16) (17) (18) により確立されたシステムに基づいた近代的な命名法が用いられている。イヌの *ASIP* 遺伝子座は、アルファベットの大文字を用いて、*A*-Locus (*A*-遺伝子座) と表記する。*A* は、Agouti (アグーチ) を表す。

NCBIが公開しているゲノム・遺伝子・タンパク質情報データによると、*ASIP*遺伝子はいずれのアッセムブリにおいても、第24番染色体に位置する。

イヌのゲノム・遺伝子情報は、多くの論文で従来から解析利用されてきたアッセムブリ CanFam3.1に加え、最近、さらにNCBIがアノテーションリリースした5つのアッセムブリが利用できる。表1にそれらのアッセムブリの概要と、それぞれのアッセムブリから取得した*ASIP*の遺伝子のゲノム領域やデータを取得した犬種をまとめている。

表1 イヌのゲノムアセンブリと *ASIP* 遺伝子情報

NCBI がアノテーションリリースしたイヌのゲノムアセンブリ名、および対応する登録番号、*ASIP* 遺伝子のアクセッション番号、染色体位置、データ取得した犬種情報

ゲノムアセンブリ	登録番号	<i>ASIP</i> 遺伝子の位置する染色体番号	<i>ASIP</i> 遺伝子のアクセッション番号	<i>ASIP</i> 遺伝子の染色体上の位置	犬情報	発表機関 / 引用文献
ROS_Cfam_1.0	GCF_014441545.1	24	NC_051828.1	24041356 - 24084629	ラブラドル 4 才、オス	the Reslin Institute
Dog10K_Boxer_Tasha	GCF_000002285.5	24	NC_006606.4	22999470 - 23041722	ボクサー Tasha	Jagannathan, V. <i>et al.</i> Genes 2021, 12(6), 847; https://doi.org/10.3390/genes12060847
UU_Cfam_GSD_1.0	GCF_01100685.1	24	NC_049245.1	23865404 - 23906575	ジャーマンシェパード Mischka	ウプサラ大学
UMICH_Zoey_3.1	GCF_005444595.1	24	NC_049284.1	23334340 - 23373386	グレートデーン メス	ミシガン大学 Jan 8, 2021
UNSW_CanFamBas_1.0	GCF_013276365.1	24	NC_049765.1	23428191 - 23467532	バセンジー	New South Walen 大学
CanFam3.1	GCF_000002285.3	24	NC_006606.3	23338757 - 23393913	ボクサー Tasha	Lindblad-Toh, K. <i>et al.</i> Nature 2005, 438, 803–81

オスのオスの成犬である Labrador retriever (ラブラドル・レトリバー) よりゲノムを得ている。そのサンプル名は、SID07034 である。*ASIP* 遺伝子はゲノム上、24041356–24084629 (NC_051828.1) に位置する。NCBI の Genome Data Viewer からアクセスできる最新の transcript table に見られる *ASIP* 遺伝子情報では、エクソン 1 は、24,041,954–24,042,084、エクソン 2 は、CDS 領域の 24,079,728–24,042,084 を含む 24,079,718–24,079,884 領域にある。エクソン 3 は CDS 領域の 24,081,168–24,081,225、エクソン 4 は、CDS 領域の 24,084,202–24,084,378 を含む 24,084,202–24,084,629 領域にある。

2 つ目は、メスの Boxer (ボクサー) 犬、サンプル名 Tasha のゲノムからのアセンブリ Dog10K_Boxer_Tasha である。*ASIP* はゲノムの 22999470–23041722 (NC_006606.4) に位置する。そのボクサーの Tasha から得られた従来からのアセンブリ CanFam3.1 では、*ASIP* のゲノム上の位置は、23338757–23393913 (NC_006606.3) である。NCBI がリリースしている最新の transcript table に見られるアセンブリ Dog10K_Boxer_Tasha における *ASIP* 遺伝子情報 (NM_001007263.1) では、エクソン 1 は、22,999,470–22,999,600、エクソン 2 は、CDS 領域の 23,036,997–23,037,153 を含む 23,036,967–23,037,153 領域にある。エ

クソン 3 は、CDS 領域が 23,038,436–23,038,497、エクソン 4 は、CDS 領域の 23,041,295–23,041,471 を含む 23,041,295–23,041,722 領域にある。

3 つ目のアセンブリ UU_Cfam_GSD_1.0 は、ウプサラ大学が報告した 13 才のメスの German Shepherd (ジャーマン・シェパード)、サンプル名 Mischka のゲノムである。*ASIP* は、このアセンブリでは、23866404–23906575 (NC_049245.1) に位置する。最新の transcript table によれば、*ASIP* 遺伝子 (NM_001007263.1) では、エクソン 1 は、23,865,404–23,865,534、エクソン 2 は、CDS 領域の 23,901,670–23,901,826 を含む 23,901,660–23,901,826 領域にある。エクソン 3 は、CDS 領域が 23,903,110–23,903,171、エクソン 4 は、CDS 領域の 23,906,148–23,906,324 を含む 23,906,148–23,906,575 領域にある。

4 つ目のアセンブリ UMICH_Zoey_3.1 は、ミシガン大学の報告したメスの Great・Dane (グレート・デーン) で、サンプル名 Zoey のゲノムである。*ASIP* は、このアセンブリでは、23,334,340–23,373,386 (NC_0492484.1) に位置する。最新の transcript table によれば、*ASIP* 遺伝子 (NM_001007263.1) では、エクソン 1 は、23,334,340–23,334,470、エクソン 2 は、CDS 領域の 23,368,587–23,368,743 を含む 23,368,577–23,368,743 領域にある。エクソン 3 は、CDS 領域が

23,370,026–23,370,087、エクソン4は、CDS領域の23,372,959–23,373,135を含む23,372,959–23,373,386領域にある。

5つ目のアッセンブリUNSW_CanFamBas_1.0は、ニューサウスウェールズ大学が報告した3才のメスのBasenji (バセンジー) からのゲノムである。*ASIP*遺伝子は、このアッセンブリでは、23,428,191–23,467,532 (NC_49765.1) に位置する。NCBIが編集した最新のtranscript tableによれば、*ASIP*遺伝子 (NM_001007263.1) では、エクソン1は、23,428,191–23,428,321、エクソン2は、CDS領域の23,462,667–23,462,823を含む23,462,657–23,462,823領域にある。エクソン3は、CDS領域が23,464,107–23,464,166、エクソン4は、CDS領域の23,467,105–23,467,281を含む23,467,105–23,467,532領域にある。

典型的な4つの*ASIP*アレルの命名法と毛色表現型との関係

イヌでは、*ASIP*遺伝子多型が、体全体あるいは、それぞれの毛幹に見られる2種類の色素であるユーメラニンとフェオメラニンの分布を決めている。*ASIP*多型の近代的で典型的な命名法には、C.C. Little (5)の提唱した方法が主に使われている。C.C. Littleは4つの*A*遺伝子座アレルがあると仮定し、全体にわたって同じ色であるソリッドカラー (solid color) が A^s 、橙色の毛色を指すフォーン (fawn) が a^y 、オオカミ - 暗いやや茶色っぽい黒色の毛色を成すウルフセーブル (wolf-sable) が a^w 、黒地に茶色のまだらが入った毛色、ブラックアンドタン (black-and-tan) が a^t であると提唱した (5)。最近ではOMIAを参照すると、イヌの場合には、*ASIP*遺伝子多型は4つのアレルすなわち、 a^y 、 a^w 、 a^t 、 a アルファベットの小文字で表記される。それぞれの特徴をもった4つのアレルは、遺伝的に優位な (dominant な) 階層順位、 $a^y > a^w > a^t > a$ を成すことが知られている (19)。

a^y アレルは、もっとも dominant であり、イヌの毛色はfawnで、毛の主根毛はフェオメラニンからなり、毛の先端には、ユーメラニンを有する (20)。分子生物学的解析により、 a^y アレルは、*ASIP*遺伝子のエクソン4に位置する近傍の2つの個所に見つかるアミノ酸置換で、アラニン (Ala) がセリン (Ser) の置換、A82Sおよび、アルギニン (Arg) がヒスチジン (His) の置換、

R83Hが起こっている (20)。

a^w アレルは*ASIP*の野生型アレルで、wolf-sable bandedヘアパターン (帯状化した層の毛色のパターン) を生じる (20)。 a^w アレルは a^y 、 a^t 、 a のそれぞれの座位に変異がないことを示すハプロタイプである (19)。

a^t アレルはイヌではblack-and-tanの毛色に関する表現型をもつ*ASIP*遺伝子座である。 a^t はおよそ239-bpのshort interspersed nuclear element (短い散在反復配列; *SINE*) であるinsertion (挿入) が存在する。この多型*SINE*は、*ASIP*遺伝子のイントロン1の24番目染色体 23,365,398–23,365,537の位置にreverse orientation (逆方向) 鎖に挿入している。この*SINE*は a^t アレルと次に表す a アレルだけに存在する (19) (引用文献中の図2参照)。

a アレルは*ASIP*遺伝子のエクソン4に位置するArgがCysに置換した、R96Cアミノ酸置換を有することが特徴である。 a アレルは、 a^t アレルにも見つかるイントロン1にある*SINE*挿入とR96C変異との両方を持ち、これら2つの変異は連鎖していると考えられている (19) (21)。

*ASIP*遺伝子の*SINE*挿入配列と毛色の関係

*ASIP*遺伝子と毛色の表現型の関連について、犬種ごとの*SINE*挿入の結果を見る。Dregerらの研究 (19) では、*ASIP*遺伝子とその関連表現型との相互作用を調べるために35犬種から成る200頭を調べていた。この論文には、毛色、wolf-sable (a^w アレル) にはKeeshound (キースホンド)、black-and-tan (a^t アレル) には、ドーベルマン・ピンシャー、潜性黒色 (recessive black) である (a アレル) には、ドイツ原産のジャーマン・シェパード・ドッグ、saddle tan (a^t アレル) には、フランス原産のBasset Hound (バセット・ハウンド) を、4種の*ASIP*遺伝子座に起因するいろいろな毛色を示す代表的な犬種として写真が示されている。

ホモ型 a^w アレルが固定されている5つの犬種に、キースホンド以外には、Alaskan Malamute (アラスカン・マラミュート)、ノルウエー原産のNorwegian Elkhound (ノルウェー・エルクハウンド)、Siberian Husky (シベリアン・ハスキー)、スウェーデン原産のSwedish Vallhund (スウェーデン・ヴァルハント) を示した。この5犬種には、*SINEs*挿入は

表2 犬種と毛色、遺伝子、アレル変異の関係

犬種	毛色	遺伝子	アレル変異	引用文献
Keeshound キースホンド	wolf sable	<i>ASIP</i>	a^w/a^w	SINE無し 19
Doberman Pinscher ドベルマン・ピンシャー	black and tan	<i>ASIP</i>	a^w/a^w	— 19
Basset Hound バセット・ハウンド	Saddle tan	<i>ASIP</i>	a^t/a^t	SINE有り 19
	solid red	<i>ASIP</i>	a^t/a^t	SINE有り
	fawn	<i>ASIP</i>	a^y/a^t	SINE有り
Alaskan Malamute アラスカン・マラミュート	wolf sable	<i>ASIP</i>	a^w/a^w	SINE無し 19
Norwegian Elkhound ノルウェー・ジャン・エルクハウンド	wolf sable	<i>ASIP</i>	a^w/a^w	SINE無し 19
Siberian Husky シベリアン・ハスキー	wolf sable	<i>ASIP</i>	a^w/a^w	SINE無し 19
Airedale Terrier エアデール・テリア	Saddle tan	<i>ASIP</i>	a^t/a^t	SINE有り 19
Beagle ビーグル	Saddle tan	<i>ASIP</i>	a^t/a^t	SINE有り 19
German Shepherd Dog ジャーマン・シェパード・ドッグ	Saddle tan	<i>ASIP</i>	a^t/a^t	SINE有り 19
		<i>ASIP</i>	a^t/a^t	SINE有り
Akita 秋田犬	fawn	<i>ASIP</i>	a^y/a^w	SINE無し 19
	fawn	<i>ASIP</i>	a^y/a^y	SINE無し
Tibetan Spaniel チベット・スパニエル	tan points	<i>ASIP</i>	a^t/a^t	— 23
	tan points	<i>ASIP</i>	$a^y/a^t/a^t$	—
	fawn	<i>ASIP</i>	a^y/a^t	—
	fawn	<i>ASIP</i>	$a^y/a^y/a^t$	—
Tibetan Mastiff チベット・マスティフ	fawn	<i>ASIP</i>	$a^y/a^t/a^t$	— 23
	fawn	<i>ASIP</i>	$a^y/a^y/a^t$	—
East Siberian Laika イースト・シベリアン・ライカ	fawn	<i>ASIP</i>	a^y/a^w	— 23
	fawn	<i>ASIP</i>	$a^y/a^y/a^t$	—
	fawn	<i>ASIP</i>	$a^y/a^t/a^t$	—
	wolf sable	<i>ASIP</i>	$a^y/a^t/a^t$	—
	wolf sable	<i>ASIP</i>	$a^y/a^t/a^t$	—

脚注 —は引用文献にデータの記載なしを表す。

見られなかった (19)。

ホモ型 a^t アレルを有し、saddle tan の毛色を示す犬種には、Basset Hound (バセットハウンド) 以外に Airedale Terrier (エアデール・テリア)、Beagle (ビーグル)、ジャーマン・シェパード・ドッグ、Pembroke Welsh Corgi (ペンブローク・ウエルシュ・コーギー) がこの論文では示されて、これらの犬種には *SINE* 挿入があった (19)。毛色 fawn と記された Akita (秋田犬) が2頭調べられていたが、*SINE* 挿入は観察されていなかった (19)。著者は国内における秋田犬の毛色は赤 (red) としており、毛色 fawn と呼称していない (6) (7) (8)。最近では、アメリカケネルクラブ (AKC) においても、Japanese Akitainu を加え、毛色の赤を red

と呼んでいる (URL: <https://www.akc.org/dog-breeds/japanese-akitainu/> 2023/11/10 取得)

Black-and-tan や saddle tan の毛色をもつ犬種においては、239-bp のサイズの *SINE* 挿入配列を *ASIP* 遺伝子のイントロン 1a 上に、すなわちエクソン 2 の開始コドンの 5' 側に有することが報告されている (19)。その後、2013 年に、同じグループにより、97 頭の black-and-tan と 33 頭の saddle tan の犬において、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) を行った。その結果、*ASIP* 遺伝子以外に、*RALY* 遺伝子のイントロン 5 における 16-bp の縦列重複 (tandem duplication) 配列と、black-and-tan の表現型が連鎖していることを見出している (22)。

毛色 saddle-and-tan の発現については、*ASIP* 遺伝子ばかりでなく、*MC1R*、*CBD103*、*RALY* の各遺伝子に加え、まだ同定されていない修飾遺伝子を含む複数の遺伝子が相互作用することが必要であることを示唆している (22)。今後の解明が待たれる。

イヌにおける異例な *ASIP* アレル型が染色体組換えの可能性

基礎的な研究から、最近では、市販の遺伝子テストによるスクリーニングパネルまでに毛色の基本的なアレルが含まれている。このイヌの遺伝研究データが広大なデータセットとなっている。例えば、11,790 頭のイヌ科の市販の genotype (遺伝子型) 検査で、同齡集団 (コホート) において、従来から使われている 4 つの *ASIP* アレル以外に、異常な例外の *ASIP* 遺伝子座に対する変異の存在が見出された (23)。その結果、*ASIP* 遺伝子について、従来から使われている遺伝子座位の階層順位 (アレル hierarchy; $a^y > a^w > a^t > a$) を利用することではなく、むしろ haplotype (ハプロタイプ) を解析することを提唱している。

ハプロタイプとは、遺伝的な組換えなしに受け継がれる対立遺伝子群のことである。イヌの個体の遺伝子型から、その個体のハプロタイプを一意的に決めることはできない。例えば、2 つの遺伝子座位を考え、それぞれに 2 種の対立遺伝子 (第 1 遺伝子座位が A または a、第 2 遺伝子座位が B または b) とする。個体の遺伝子型は、AaBb であることがわかった場合に、同じ染色体にどのペアがあるかにより、ハプロタイプのセットに 2 つのセットの可能性がある。ハプロタイプ

セット1では、染色体1のハプロタイプABで、染色体2のハプロタイプabである。ハプロタイプセット2では、染色体1のハプロタイプAbで、染色体2のハプロタイプがaBである。どの特定のハプロタイプセットが個体に現れるか。すなわち、どの対立遺伝子と同じ染色体上に存在するかを決定するには、前述の項目、典型的な4つのASIPアレルの命名法と毛色表現型との関係で記したそれぞれの特徴をもった4つのアレル、遺伝的にdominantな階層順位、 $a^y > a^w > a^l > a$ に関する遺伝子型の情報に加えて、さらなるハプロタイプの情報が必要である。多数の個体に対して遺伝子型が判明できれば、共通のハプロタイプを推定できるはずである。あるいは、可能な1組のハプロタイプがわかると、できる限り少数のハプロタイプを説明できる計算方法を選択できるとも示唆している(23)。

a^y と a^l が同時に存在する異例なASIPアレル型

前述してきたように(典型的な4つのASIPアレルの命名法と毛色表現型との関係の項参照)、ASIP遺伝子では、両アレル遺伝子型(Bi-allelic genotype)がすでに知られている(24)(図3)。すなわち、 a^y では、A82Sおよび、あるいはR83Hの変異のBi-allelic遺伝子型が存在する。一方、 a ではR96Cであり、 a^l と a ではSINE挿入が存在する。これらの変異がみられないのは、

wildタイプ型の a^w である。このようにイヌの毛色と4つのASIPアレル型の関係についてまとめられている現状の中で、D.L. Dregerら(23)が次のように言及している。

Dregerら(23)はこの論文で、 a^y と a^l アレルの遺伝子型に異例のトリアレル(Tri-allelic)タイプをキャピラリーシーケンスを用いたDNA配列同定により発見した。複数のイヌで、3つのASIPアレル変異が出現することに注目した。 a^y 変異と a^l 変異の存在が同じ染色体に起こることである。Dregerらはこれを a^{yl} アレルと呼んだ。従来型の4つのアレル型とは異なり、これらの遺伝子型は異例である。3つのASIPアレル変異(a^y , a^l , a)を A^{3+} と表記している。調べたデータには、毛色の遺伝子型を市販で検査する研究所で得られる遺伝子型テストデータおよび、学術文献に報告された遺伝子型変異、さらに直接的に調べた遺伝子型テストのデータを活用し、 A^{3+} の存在を突き止めた。内訳をみると、Wisdom HealthによるTrue colors (WHTC)では、期待されない A^{3+} の組み合わせが11,790頭のうちの679頭で見られた。14犬種とディンゴのコホートで調べた。 a^{yl} アレルが同定されたコホートに基づいて選ばれたコホート、すなわち、Wisdom Healthではあるが、Agouti Expansion (WHAE)については、2013年7月から、2019年9月の間に集められ、これらのほとんどのイヌがフィンランド(約1/3)とUSA(約1/4)であり、残りはグローバルなイヌ集団からなっていた。日

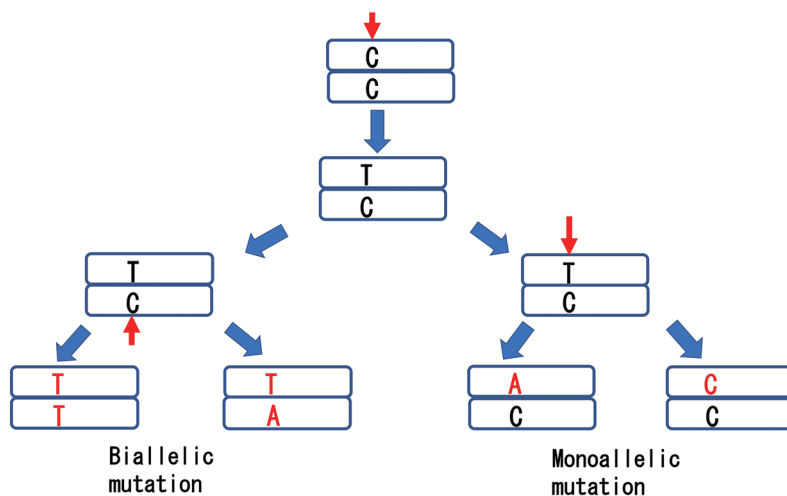


図3 Bi-allelic mutationおよび、monoallelic mutationを表す遺伝子タイプを示す模式図

引用文献(24)の図1を改変

本犬では、Kai Ken (甲斐犬) の記載が、WHAЕデータにあった。そのデータによると、19頭は A^{3+} 、5.26%であった (23)。その他の日本犬については、解析データの構築はほとんどされていない。

興味深いことは、3つの A^{3+} のコンビネーションが観察されたこと (23) (引用文献中のTable 3参照)、また、同じ形質でありながら、異なった A^{3+} のコンビネーションをもつことである。これらのコンビネーションは、 $a^y/a^y/a^t$ 、 $a^y/a^t/a^t$ 、 $a^y/a^t/a$ である。 $a^y/a^y/a^t$ が毛色fawn、 $a^y/a^t/a^t$ がwolf-sable、あるいは、fawn、 $a^y/a^t/a$ がwolf-sableを生じた。 $a^y/a^y/a^t/a^t$ のコンビネーションでは、fawnを示した。また、すでに先行研究文献に記されたアレル階層のもとで期待された形質とも異なっていた。引用文献 (23) の表3に示されているように、Tibetan Spaniele (チベット・スパニエル) では、遺伝子型 $a^y/a^y/a^t$ は、 a^y のfawnの表現型を生じる。ところが、 $a^y/a^t/a^t$ 遺伝子型は a^t であり、tan pointsの表現型を生じる。他の犬種、Tibetan Mastiff (チベット・マスティフ) のアレルの場合には、 $a^y/a^y/a^t$ と $a^y/a^t/a^t$ のコンビネーションで、 a^y が示す毛色fawnの表現型を生じていた (23) (引用文献中の表3参照)。チベット・スパニエルの a^t/a^t は型どおりにtan pointsを発現している。 a^y/a^t は、dominant a^y アレルの場合である、fawnの毛色を示している。

A^{3+} の異例なアレル遺伝子型の要因には、少なくとも3つのシナリオを示している (23)。一つは、ASIP遺伝子内に起こった組換えによる、2つ目は、ASIP遺伝子内の全体、あるいは一部で起こる重複、3つ目は、ASIPアレルで一つ以上の同定された多型が誤っていて、不完全な連鎖マーカー多型によりテストされた可能性を挙げている。引用文献 (23) のFig. 2に全体図を示して、ASIPアレルの進化を表した説明をしている。ASIPアレル多型については、従来型の4つのアレルの階層性だけでは、イヌの毛色との関連性が説明つかないことが明らかになってきた。ASIP遺伝子のコピー数多型が機能的に毛色素の発現に影響する可能性も出てきた。しかしながら、イヌの場合には、機能的なASIP遺伝子重複については、まだ裏付けがない。他の家畜化動物では、例えば、ヤギ (25) やヒツジ (26) では、ASIP遺伝子のコピー数が報告されているので、イヌの場合にも、機能的なASIP遺伝子重複が、今後、見出されるかもしれない。

ASIP遺伝子のアイソフォームな発現

イヌの毛色の分子遺伝学的研究では、ASIP遺伝子の発現に関する研究は、歴史的に継続されている。年代を順に追ってみると、J. A. Kernsら (21) のジャーマン・シェパード・ドッグにおける黒色の毛色が、ASIP遺伝子のノン・アグーチ変異 (non-agouti mutation) により起こるとした報告に始まる。ASIP遺伝子のプロモーター領域内については、Kernsらは、ドーベルマンで挿入配列は見られないと報告していた。しかし、ボクサー犬とグレート・デーンの両犬種では、挿入配列がホモ型で見つかった。

次いで、T. G. Berryereら (20) が、家イヌにおけるfawnとsableの毛色は、ASIPアレルが決めることを提唱した。

2011年になり、DregerとSchmutz (19) がblack-and-tanにおいて、SINE挿入が起こることを報告した。この論文では、 a^t アレルは、エクソン2の開始コドンの5'側に存在するSINE挿入が存在することがblack-and-tanの表現型に寄与していることを報告している (19)。ASIP遺伝子にあるイントロン配列の変異とコーディング領域の変異の間に存在する相互作用を示唆した (19)。

2012年には、R. Ciampoliniら (27) が、ASIP遺伝子の5'側の非翻訳エクソン (5'-untranslated exons) 配列を同定し、black-and-tanのドーベルマン・ピンシャーと、brindleのボクサー犬において異なる配列であることを明らかにした。ドーベルマン・ピンシャーでは、同じ1頭の成犬から赤い毛の皮膚の領域と、黒い毛の皮膚の領域から採取したサンプルを取り、ASIP遺伝子転写物の5'UTRの配列を同定し、構造を調べた。brindleのボクサー犬には、挿入と毛色の関連性は見られなかったと報告している。DregerとSchmutz (19) では、SINE挿入が、ひとつの遺伝子からイントロン除去部位の違いにより異なるタンパク質が生成されるalternate splicing (選択的スプライシング) を起こす可能性を示唆していたが、Ciampoliniらは、キメラ転写物を見出すことはできなかったと言及している。また、black-and-tanの毛色はASIP遺伝子の特異的な転写物に起因し、ボクサーとグレート・デーンのbrindleの毛色では、 K^B の存在が必要であると結論づけている。さらに興味深いことに、ボクサーのbrindleに見られるいろいろなパターンや色の濃淡の違いについて

は、*ASIP* 遺伝子の転写が同定されれば、明らかにできると、*ASIP* 遺伝子発現の違いと毛色の関係を示唆している。

続いて、2013年には、D. L. Dregerらにより、saddle tanとblack-and-tanの毛色を有するバセット・ハウンドおよびペンブローク・ウエルシュ・コーギーにおいて、16-bpの重複 (duplication) した*RALY* 遺伝子における挿入を同定し報告した。+がwild-type アレルで、dupがduplication有りと表記すると、*RALY* 遺伝子型がsaddle tanでは、+/+あるいは、+/dupであり、black-and-tanでは、duplicationがホモ型であると報告した。Dregerらのこの論文 (22)ではGWASを用いて、CanMapデータセットから、Affinity metric のCanine Array v 2.0 100K SNP chipで遺伝子型を解析している。Ciampoliらが用いていた2011年当時の研究手法とは異なり、GWASは広範囲にわたる約598-kbもの候補領域を通して解析を行った。GWAS解析によっても、DregerとSchmutz (19)で見いだされた*ASIP*の5'領域の*SINE*挿入と、black-and-tanの毛色表現型との関連は同様に確認された。

繰り返 し 重 複 (tandem duplication) 16-bp (g.1875_1890dup CCCAGGTCAGAGTTT) は*RALY* 遺伝子のイントロン5に存在する。全てのバセット・ハウンドとペンブローク・ウエルシュ・コーギーのblack-and-tanの有する表現型では、ホモ型 (dup/dup) であった。Saddle tan表現型で固定されている犬種、エアデール・テリア、Australlian Terrier (オーストラリアン・テリア)、Beagle (ビーグル)、Welsh Terrier (ウェリッシュ・テリア) は*RALY* 遺伝子型は全て、wild-type アレル (+) のホモ型 +/+ であった。

イヌの*RALY* 遺伝子は、long (JQ944805) とshort (JQ944804) から成るアイソフォームはエクソン5の有無により区別される (NCBI)。イヌの*RALY* intron 5 duplicationは、イヌの*ASIP* 遺伝子のエクソン1から約134-kbで、かつ、イヌの*ASIP* 遺伝子の開始コドンから約138-kb離れて位置する。これらの遺伝子解析から、saddle tan表現型の発現には、*ASIP*、*MC1R*、*CBD103* 遺伝子ばかりでなく、*RALY*そして、まだ見つからない第5番目の修飾遺伝子の複数の遺伝子が関与する相互作用を示している (22)。今後、さらなる研究で*RALY* 遺伝子のように新たな修飾遺伝子が見つかるであろう。

RALY 遺伝子のduplicationは、イヌの家畜化、進化

の過程を知る上からも興味深い。コヨーテ (1頭のみである) や、オオカミでは、調べた10頭の内、9頭で、*RALY* 遺伝子duplicationを欠失している。Wild-type アレル (+) であった。*RALY* duplicationの欠失は、祖先型であるとみなせる。saddle tanでは、dup/dupは見られない祖先型であった。herdingのsaddle tanパターンは、一般に、テリア (Terriers)、セントハウンド (scent hounds)、牧羊犬 (herding breeds) に存在する。このことは、近代的な犬種がどのように選択されていったのか、*RALY* 遺伝子のduplication 欠失という共通の点に、手がかりがあるかもしれない。

2021年になり、D.L. Bannaschらがイヌの*ASIP* 遺伝子のVentral Promoter (VP) と、Hair cycle promoter (HCP) をそれぞれマップした (28)。VPはg.23335019に、HCPは、g.23378834にそれぞれマップされた (28)。VPは、2つのハプロタイプ型 (VP1とVP2)、HCP (HCP1-5) にプロモーター領域が区別される。Bannaschら (28)によれば、5つの*ASIP* 遺伝子多型が毛色のパターンと連鎖している。プロモーターのハプロタイプのナンバーが*ASIP* 活性と関連して番号付けされている。プロモーター1は、VP1とし、VP2のプロモーターより強く、より強いフェオメラニン生成をコードしている。VPとHCPにおいて、第2のプロモーターが祖先型 (ancestral form) である。HCP3-5は、背側の (dorsal) プロモーターの機能を欠失するのをコードしている配列である。Bannaschらは、表現型を次のように表記して、プロモーターのタイプとの関連を示している。black back はBB、black saddle はBS、agoutiはAG、shaded yellowはSY、dominant yellowはDYとした。AGでは、VP2-HCP2、SYでは、VP2-HCP1、BSでは、VP1-HCP4、BBでは、VP2-HCP3、4、あるいは、5、DYでは、VP1-HCP1である。ここで、wolf-sableと呼んでいる*ASIP*は、ancestral formの表現型であると言及している。また、イヌのdorsalの毛色では、毛の先端から根本へ、2種類のメラニン色素が、ユーメラニン、フェオメラニン、ユーメラニンの順序で層状のパターンをもつイヌでは、腹 (belly) は明るい毛色であるとも言及している。Bannaschら (28)は、*ASIP* 遺伝子の制御調節領域におけるnon-codingの多型を調べ、イヌのオオカミと近代のイヌにおける毛色パターンの多様性の面から、イヌの家畜化における毛色パターンの表現型にどのような効果があるかを論じている興味ある報告をしている。これらの報告を

さらに応用利用して、柴犬における毛色パターンと VP および HCP による構造的多型を遺伝子型アッセイに発展させたデータが報告されている (29)。

柴犬における ASIP 遺伝子のプロモーター多型

柴犬において、ASIP 遺伝子の多型を VP および HCP のプロモーターが、毛色と関連することを見出している (29)。柴犬の毛色を、赤 (red)、赤胡麻 (red sesame)、胡麻 (sesame) と区別している。ほとんどの柴犬は red である。sesame は black and tan に似ている毛色パターンとしている。Sesame はまれな毛色パターンである。S. N. Belyakin (2022) は、red sesame では、特異的な ASIP 遺伝子プロモーターのヘテロ型の VP2-HCP1/VP2-HCP3 を有することを見出した。VP2-HCP1 は暗い red 毛色の原因となり、VP2-HCP3 は tan point のようなパターンの原因となる。ASIP 遺伝子のプロモーターの遺伝子型に基づいて、柴犬における red sesame の毛色の遺伝を説明している応用例である。著者が研究している信州柴犬であるとされる長野県天然記念物指定の川上犬では、毛色は、赤柴、黒柴、黒、赤、白が犬標準で定められている。これらの毛色のうち、赤柴、黒柴は、Belyakin ら (29) の論文に記載されている写真では、sesame, red sesame に似ている。川上犬では、毛色の赤はほとんど見られないため S. N. Belyakin が「ほとんどの柴犬が red である」と記載した集団とは一致しない。川上犬において、VP および HCP プロモーター領域からみた ASIP 多型と毛色の関係を知ることは意義がある。秋田犬の毛色にも sesame の毛色はある (6)。今後、柴犬以外の日本犬種においても ASIP 遺伝子プロモーターの遺伝子型が明らかになることを期待する。

まとめ

毛色の遺伝に関する研究は 1950 年代から現在までずっと継続されている。イヌの毛色の表現型において、役割を持つ関連遺伝子が知られている。イヌの色素スイッチングに関連する 3 つの遺伝子には、本総説にとりあげた ASIP 遺伝子、MC1R 遺伝子、CBD103 遺伝子がある。国外においても、Dreger ら (2019) のように秋田犬や柴犬の日本犬種を挙げているが、どのようなイヌ集団であるか。犬種とその犬記録には標準の形

質からみて、どのような毛色であるか。また、イヌ標準からみて望ましくないあるいは失格の形質の頻度はどうであったか。ASIP 遺伝子の既存の 4 つのアレルと毛色との関係はどうであったかという基礎的なデータについて記載がない (3)。そのデータには、ASIP 遺伝子ばかりでなく MC1R 遺伝子、CBD103 遺伝子のアレル頻度のデータも記載されていない。日本犬種については、さらなるデータの蓄積が必要であろう。

今後は、これら 3 つの遺伝子間の相互作用を分子遺伝学研究ばかりでなく、細胞生物学的な研究など幅広い研究に基づいた基礎事実が解明されるだろう。しかも、現在では、毛色表現型に役割がある遺伝子にとりあげられるのは、総計 15 個の遺伝子にもなる (30)。これらの遺伝子は Melanophilin (MLPH)、TYRP1、Hermansky-Pudlak syndrome3 (HPS3)、Premelanosome protein (PMEL)、PSMB7、major facilitator superfamily domain containing 12 (MFSD12)、KIT ligand (KITLG)、MITF、KIT、Usher syndrome type 2A (USH2A)、the solute carrier family 45 member 2 (SLC45A2)、oculocutaneous albinism type (OCA2) の各遺伝子である。イヌの毛色の遺伝は、基礎的な研究から応用活用まで含む、今後ますます興味深い研究分野である。

引用文献

1. Wolff, G. L., Roberts, D. W., and Mountjoy, K. G. (1999) Physiological consequences of ectopic agouti gene expression: the yellow obese mouse syndrome. *Physiol Genomics* **1**, 151-163 10.1152/physiolgenomics.1999.1.3.151
2. Faculty of Veterinary Science University of Sydney, Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA)
3. Dreger, D. L., Hooser, B. N., Hughes, A. M., Ganesan, B., Donner, J., Anderson, H. *et al.* (2019) True Colors: Commercially-acquired morphological genotypes reveal hidden allele variation among dog breeds, informing both trait ancestry and breed potential. *PLoS One* **14**, e0223995 10.1371/journal.pone.0223995
4. Berger, C., Heinrich, J., Berger, B., Hecht, W., Parson, W., and On Behalf Of Ca, D. (2021) Towards Forensic DNA Phenotyping for Predicting Visible Traits in Dogs. *Genes (Basel)* **12**, 10.3390/genes12060908
5. Little, C. C. (1957) *The inheritance of coat color in dogs.*, Ithaca, N. Y. : Comstock Publishing Associates, Cornell University Press; London : Constable & Co. Ltd.
6. Oguro-Okano, M., Honda, M., Yamazaki, K., and 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**, 853-858 10.1292/jvms.10-0439
7. 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. 日本比較臨床医学会誌 **22**, 8-26.
 8. 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**, 163-171.
 9. Barsh, G. S. (1996) The genetics of pigmentation: from fancy genes to complex traits. *Trends Genet* **12**, 299-305 10.1016/0168-9525(96)10031-7
 10. Lu, D., Willard, D., Patel, I. R., Kadwell, S., Overton, L., Kost, T. *et al.* (1994) Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. *Nature* **371**, 799-802 10.1038/371799a0
 11. Candille, S. I., Kaelin, C. B., Cattanaach, B. M., Yu, B., Thompson, D. A., Nix, M. A. *et al.* (2007) A β -defensin mutation causes black coat color in domestic dogs. *Science* **318**, 1418-1423 10.1126/science.1147880
 12. 野口 保 (2007) タンパク質 disorder 領域予測法の最前線. 生物物理 **47**, 248-252.
 13. 安保勲人 (2022) ことばのページ. 生化学 **94**, 632.
 14. Badaoui, B., D'Andrea, M., Pilla, F., Capote, J., Zidi, A., Jordana, J. *et al.* (2011) Polymorphism of the goat agouti signaling protein gene and its relationship with coat color in Italian and Spanish breeds. *Biochem Genet* **49**, 523-532 10.1007/s10528-011-9427-7
 15. Hiragaki, T., Inoue-Murayama, M., Miwa, M., Fujiwara, A., Mizutani, M., Minvielle, F. *et al.* (2008) Recessive black is allelic to the yellow plumage locus in Japanese quail and associated with a frameshift deletion in the ASIP gene. *Genetics* **178**, 771-775 10.1534/genetics.107.077040
 16. Schmutz, S. M., and Berryere, T. G. (2007) Genes affecting coat colour and pattern in domestic dogs: a review. *Anim Genet* **38**, 539-549 10.1111/j.1365-2052.2007.01664.x
 17. Kawlin, C. B., and G.S., B. (2012) *The Genetics of the dog*, CABI: Wallingford, UK.
 18. Kaelin, C. B., and Barsh, G. S. (2013) Genetics of pigmentation in dogs and cats. *Annu Rev Anim Biosci* **1**, 125-156 10.1146/annurev-animal-031412-103659
 19. Dreger, D. L., and Schmutz, S. M. (2011) A SINE insertion causes the black-and-tan and saddle tan phenotypes in domestic dogs. *J Hered* **102 Suppl 1**, S11-18 10.1093/jhered/esr042
 20. Berryere, T. G., Kerns, J. A., Barsh, G. S., and Schmutz, S. M. (2005) Association of an Agouti allele with fawn or sable coat color in domestic dogs. *Mamm Genome* **16**, 262-272 10.1007/s00335-004-2445-6
 21. Kerns, J. A., Newton, J., Berryere, T. G., Rubin, E. M., Cheng, J. F., Schmutz, S. M. *et al.* (2004) Characterization of the dog Agouti gene and a nonagouti mutation in German Shepherd Dogs. *Mamm Genome* **15**, 798-808 10.1007/s00335-004-2377-1
 22. Dreger, D. L., Parker, H. G., Ostrander, E. A., and Schmutz, S. M. (2013) Identification of a mutation that is associated with the saddle tan and black-and-tan phenotypes in Basset Hounds and Pembroke Welsh Corgis. *J Hered* **104**, 399-406 10.1093/jhered/est012
 23. Dreger, D. L., Anderson, H., Donner, J., Clark, J. A., Dykstra, A., Hughes, A. M. *et al.* (2020) Atypical Genotypes for Canine Agouti Signaling Protein Suggest Novel Chromosomal Rearrangement. *Genes (Basel)* **11**, 10.3390/genes11070739
 24. Demeulemeester, J., Dentre, S. C., Gerstung, M., and Van Loo, P. (2022) Biallelic mutations in cancer genomes reveal local mutational determinants. *Nat Genet* **54**, 128-133 10.1038/s41588-021-01005-8
 25. Guan, D., Martínez, A., Castelló, A., Landi, V., Luigi-Sierra, M. G., Fernández-Álvarez, J. *et al.* (2020) A genome-wide analysis of copy number variation in Murciano-Granadina goats. *Genet Sel Evol* **52**, 44 10.1186/s12711-020-00564-4
 26. Clop, A., Vidal, O., and Amills, M. (2012) Copy number variation in the genomes of domestic animals. *Anim Genet* **43**, 503-517 10.1111/j.1365-2052.2012.02317.x
 27. Ciampolini, R., Cecchi, F., Spaterna, A., Bramante, A., Bardet, S. M., and Oulmouden, A. (2013) Characterization of different 5'-untranslated exons of the ASIP gene in black-and-tan Doberman Pinscher and brindle Boxer dogs. *Anim Genet* **44**, 114-117 10.1111/j.1365-2052.2012.02364.x
 28. Bannasch, D. L., Kaelin, C. B., Letko, A., Loechel, R., Hug, P., Jagannathan, V. *et al.* (2021) Dog colour patterns explained by modular promoters of ancient canid origin. *Nat Ecol Evol* **5**, 1415-1423 10.1038/s41559-021-01524-x
 29. Belyakin, S. N., Maksimov, D. A., Pobedintseva, M. A., Laktionov, P. P., and Voronova, D. (2022) ASIP Promoter Variants Predict the Sesame Coat Color in Shiba Inu Dogs. *Vet Sci* **9**, 10.3390/vetsci9050222
 30. Brancalion, L., Haase, B., and Wade, C. M. (2022) Canine coat pigmentation genetics: a review. *Anim Genet* **53**, 3-34 10.1111/age.13154

URL

<https://www.omia.org>、2023 年 9 月 10 日取得

<https://modbase.compbio.ucsf.edu/modbase-cgi/>

2023 年 11 月 10 日取得

<https://www.akc.org/dog-breeds/japanese-akita-inu/>

2023 年 11 月 10 日取得

脚注

本稿では、毛色の表記は原著に表された毛色の違いを反映するために英語表記にし、カッコ内に日本語表記を付している。犬種の表記は、原則として日本ケネルクラブで使用している日本語表記を用い、カッコ内には英語表記を付している。

スクリーニングパネル：パネルスクリーニングと一般に日本語訳されている。創薬研究ツールのひとつとしても使われている。スクリーニングはふるい分けであり、この選別や分析用にスクリーニングパネルを使う。例えば、細胞株を用いたスクリーニング、抗体を用いたスクリーニングや遺伝子パネルを用いたスクリーニング

がある。遺伝子パネルを用いたスクリーニングパネルでは、臨床症状からの診断パネルと次世代シーケンサーで同定された遺伝子解析の結果である遺伝子変異の組み合わせで、どの病型になるかを判断するのに役に立つ。

ジェノタイピング アレイ：ジェノタイピング (genotyping) は遺伝子型決定と日本語で訳され、短く「タイピング」とも言うことがある。各々の個体の各々の遺伝子型の多型を実験的に DNA 配列を決定することである。例えば、生物種のゲノムに存在する一塩基置換多型 (Single Nucleotide Polymorphism; SNP) を探索する SNP アレイでは、一度に大量にジェノタイピングできる。SNP アレイでは塩基の違いを検出する DNA 断片が 1 枚のチップ上に高密度に敷き詰められ、一度に数万から数百万もの SNP のジェノタイピングを行うことができる。また、同時に何十個体もの複数サンプルを一度に解析することもできる。

リガンド：細胞膜や核膜にある受容体（レセプター）タンパク質に対して特異的に結合する細胞外分子をさす。例えば、毛色に関連する受容体であるメラノコルチン 1 型受容体にリガンドであるアグーチが結合する。リガンドが特定の受容体に結合すると信号に変換され、その信号情報が細胞内へ伝達される。

Molecular Genetic Understanding of the Agouti Signaling Protein (ASIP) Affecting Coat Color and Pattern in Domestic Dogs

OGURO-OKANO Mieko

Abstract

The genetics of the coat colors in dogs (*Canis lupus familiaris*) have been studied extensively. Three genes (*MC1R*, *ASIP* and *CBD103*) are involved in switching between two types of pigments, eumelanine and pheomelanine. This review focuses on the recent progresses made in *ASIP* gene polymorphism that affects coat color in dog.

Key words: dog, *Canis lupus familiaris*, coat color, ASIP, agouti, gene