

博士学位論文

学位論文内容の要旨および審査結果の要旨

氏 名 益子 亜里沙

学 位 の 種 類 博士（獣医学）

学位授与の条件 酪農学園大学学位規程第3条第3項に該当

学位論文の題目 北海道犬における遺伝性眼疾患に関する研究

審 査 委 員

主査 教 授 中出 哲也（画像診断学）

副査 教 授 岩野 英知（獣医生化学）

副査 教 授 上野 博史（運動器・神経病治療学）

副査 准教授 前原 誠也（獣医眼科学）

学位論文要旨

北海道犬における遺伝性眼疾患に関する研究

酪農学園大学大学院獣医学研究科

獣医学専攻博士課程

画像診断学 益子 亜里沙

北海道犬は、天然記念物に指定されている日本犬の一種である。近年はその飼育頭数が減少傾向にあり、北海道犬を保存するために近親交配が行われていることも少なくない。近親交配により遺伝性疾患の発症が懸念されているものの、これまでに北海道犬における遺伝性や好発する眼疾患はほとんど報告がない。本研究の目的は、北海道犬の種の保存のために好発する眼疾患について調査することであり、特に遺伝性が疑われる眼疾患の有無を調査し、その検査所見や診断法について検討した。

第 1 章では、北海道犬における眼疾患の発生状況を調査し、その中でも遺伝性が疑われる眼疾患の有無について検討した。本章で対象とした北海道犬で最も多くみられた眼疾患は白内障であり、その割合は約 60%であった。白内障の発症年齢や水晶体の混濁部位および血縁関係の検討により、北海道犬において遺伝性の白内障が存在する可能性が示唆された。白内障に次いで多くみられた眼疾患は、他犬種で遺伝性眼疾患として認識されているコリー眼異常 (CEA) であり、その割合は約 35%であった。また、CEA の遺伝子検査を行うと、約 80% の対象で NHEJ1 遺伝子の変異対立遺伝子のコピーを少なくとも 1 つ有することが明らかとなった。本章の結果、北海道犬では遺伝性、または遺伝性が疑われる眼疾患が高い割合でみられることが明らかとなった。北海道犬を繁殖するにあたり、これらの眼疾患がみられる場合にはその可否について事前に検討する必要があると考えられた。

第 2 章では、CEA の遺伝子検査を行った北海道犬について、その眼底検査所見および眼底検査所見と遺伝子検査結果の一致性を検討した。遺伝子検査により affected に分類されたすべての対象で、過去他犬種の報告と同様に視神経乳頭の耳側、または耳背側に脈絡膜形成不全がみられた。carrier および clear に分類された対象では眼底に異常はみられなかった。CEA に罹患した北海道犬において、眼底検査による脈絡膜形成不全の臨床診断と、遺伝子検査による診断が一致していることが明らかとなった。

第 4 章では、CEA の遺伝子検査を行った北海道犬における眼底の異常を詳細に評価するために、インドシアニンググリーン蛍光眼底造影検査 (IA) を実施し、通常眼底検査と IA 所見について比較した。IA では、遺伝子検査により affected に分類されたすべての対象で、眼底検査でみられた脈絡膜形成不全と一致する領域に、蛇行した不規則な走行の脈絡膜血管が IA により描出された。さらに IA により、タペタムや網膜色素上皮の色素、または水晶体混濁により眼底検査では観察できなかった領域にも脈絡膜形成不全が観察された。carrier に分類された対象では、眼底検査および IA のいずれにおいても眼底に異常はみられなかった。CEA の診断方法として、IA も有効な診断方法の一つとなると考えられた。

以上より、北海道犬には白内障や CEA といった遺伝性、または遺伝性が疑われる眼疾患が多くみられることが明らかとなった。北海道犬の CEA の診断方法として、眼底検査や遺伝子検査だけでなく、IA も有効な診断方法の一つであることが示された。本研究が、繁殖に供する北海道犬の眼疾患の診断に役立ち、天然記念物である北海道犬を保存するにあたり、遺伝性眼疾患の発症をコントロールする一助となることが期待される。

論文審査の要旨および結果

1 論文審査の要旨および結果

審査は、1)体裁を整え、新規性があり、明確に十分な根拠があるか、2)科学および獣医学の発展に寄与する内容であるかの2点を重点に行われた。

論文の概要について

本研究は、日本の天然記念物に指定されている北海道犬の遺伝性眼疾患や好発眼疾患について調査し、さらのその検査所見や診断法について検討を行うことで、繁殖に伴う遺伝性眼疾患の発生抑制に寄与することを目的とした。はじめに、北海道犬の眼疾患の発生状況、とくに遺伝性眼疾患についての検討を行った。この結果をもとに、北海道犬に多くみられた遺伝性眼疾患の一つであるコリー眼異常(CEA)について、その眼底検査所見および眼底検査所見と遺伝子検査結果との一致性について検討を行った。また、CEAに罹患した北海道犬における眼底の異常を詳細に評価するために、インドシアニンググリーン蛍光眼底造影検査(IA)を実施し、通常の眼底検査では詳細な評価が出来ない部位にも脈絡膜の病変が存在することを明らかにした。以上より、北海道犬には遺伝性、または遺伝性が疑われる眼疾患が多くみられることが明らかとなった。また、北海道犬のCEAの診断方法として、眼底検査や遺伝子検査だけでなく、IAも有効な診断方法の一つであることが示された。本研究の結果は、繁殖に供する北海道犬の眼疾患の診断に応用され、遺伝性眼疾患の発症をコントロールする一助となりうると考えられた。

研究の背景と目的

天然記念物として指定されている北海道犬は、近年では西洋犬種の飼育数増加、飼い主の高齢化、または居住環境の変化などから、その飼育頭数が減少傾向にあり、種の保存のために近親交配が行われていることも少なくない。近親交配により、遺伝性疾患の発症の可能性が高くなることが懸念されるものの、北海道犬における遺伝性眼疾患や好発眼疾患に関する報告はこれまでにほとんどない。本研究では、北海道犬の遺伝性眼疾患や好発眼疾患について調査し、さらのその検査所見や診断法について検討を行うことで、繁殖に伴う遺伝性眼疾患の発生抑制に寄与することを目的とした。

研究の成果

北海道犬において、イヌの遺伝性眼疾患の一つであるCEAに関連した遺伝子変異がみられるという報告以外に、眼疾患に関する報告はこれまでにない。第4章では、北海道犬における眼疾患の発生状況について検討を行った。最も多くみられた眼疾患は白内障であり、その割合は約60%であった。白内障の原因として遺伝性が疑われる可能性が示唆された。白内障に次いで多くみられたCEAの割合は約35%であった。CEAの遺伝子検査により、約80%の対象で原因遺伝子の変異対立遺伝子を少なくとも1つ有することが明らかとなった。以上より、北海道犬では遺伝性、または遺伝性が疑われる眼疾患が非常に高い割合でみ

れることが明らかとなり、北海道犬を繁殖するにあたり、これらの眼疾患がみられる場合にはその可否について事前に検討する必要があると考えられた。

北海道犬で多くみられた眼疾患の一つである CEA について、その眼底検査所見に関する詳細な報告はこれまでにない。第 4 章では、CEA の遺伝子検査を実施した北海道犬における眼底所見の特徴および眼底検査所見と遺伝子検査結果の一致性について検討した。遺伝子検査により affected に分類されたすべての対象で、過去その他犬種の報告と同様に視神経乳頭の耳側、または耳背側に脈絡膜形成不全がみられた。carrier および clear に分類された対象では眼底に異常はみられなかった。以上より、CEA に罹患した北海道犬において、眼底検査による脈絡膜形成不全の臨床診断と、遺伝子検査による診断が一致していることが明らかとなった。

CEA の診断には眼底検査などの臨床検査が必要不可欠であるが、イヌの眼底においてはタペタムや色素を含む網膜色素上皮により、脈絡膜の詳細な評価が困難なこともある。CEA を含む眼疾患に罹患したイヌの臨床例において、IA を実施して脈絡膜病変の評価を行った報告はこれまでにない。第 5 章では、CEA に罹患した北海道犬において IA を実施し、通常の眼底検査と IA の所見について比較した。IA では、通常の眼底検査では詳細な評価が来ない領域においても脈絡膜の病変を検出することが可能であった。以上より、CEA の診断方法として、IA も有効な診断方法の一つとなると考えられた。

本研究より、北海道犬には白内障や CEA といった遺伝性、または遺伝性が疑われる眼疾患が多くみられることが明らかとなった。北海道犬の CEA の診断方法として、眼底検査や遺伝子検査だけでなく、IA も有効な診断方法の一つであることが示された。本研究が、天然記念物である北海道犬の種の保存を行うにあたり、繁殖に供する北海道犬の眼疾患の診断や遺伝性眼疾患の発症をコントロールする一助となることが期待される。

研究の評価

北海道犬は日本の天然記念物に指定されており、種を保存しようと近親交配を繰り返してきた。近親交配の弊害として遺伝性疾患の発症が危惧されるが、これまでに北海道犬について遺伝性疾患に関する研究はなされていなかった。本研究は、北海道犬における遺伝性疾患のうちくに眼疾患に焦点を当て、その発生頻度や疾患の検査法について検討した新規性のある研究であると評価した。本研究の構成は、まず北海道犬における遺伝性眼疾患の発生頻度を明らかにした。次に、遺伝性眼疾患の一つである CEA に着目し、北海道犬においてその眼底所見と遺伝子検査の間に一致性があることをはじめて明らかにした。さらに CEA のより詳細な検査に IA を応用し、これまでの眼底検査では観察することが出来なかった部位にも CEA による眼底の異常が出現していることを明らかにした。CEA はコリー種をはじめとする約 10 犬種以上で報告されているが、本研究結果は、他犬種においても CEA の眼底所見に新たな知見を与える可能性がある。

以上より、本研究は、天然記念物である北海道犬の繁殖を行うにあたり、繁殖に供する北海道犬の眼疾患の診断や、遺伝性眼疾患の発症をコントロールする一助となりうると評価した。

学位論文の一部を公表した論文

Japanese Journal of Veterinary Research,

アクセプト日：2019 年 9 月 26 日

以上のことから、益子 亜里沙 氏は博士(獣医学)の学位を授与されるに十分な資格を有すると審査員一同は認めた。

2 最終試験の結果

審査委員 4 名が最終試験を行った結果、合格と認める。

2020 年 2 月 10 日

審査委員

主査 教 授 中出 哲也

副査 教 授 岩野 英知

副査 教 授 上野 博史

副査 准教授 前原 誠也