

軟骨異栄養性犬種における椎間板ヘルニア

鳥取大学農学部共同獣医学科 獣医画像診断学教室 准教授 柄 武志

鳥取大学動物医療センターでは、computed tomography(CT)および magnetic resonance imaging (MRI)を導入して以降、脳脊髄疾患の診療機会が増えてきました。現在、診療機会はだいぶ減ってはきましたが、椎間板ヘルニアも依然として主要な脳脊髄疾患の一つです。椎間板ヘルニアは、軟骨異栄養という体質をもつ犬種(ダックスフント、ペキニーズ、フレンチ・ブルドッグ、ビーグルなど)に好発することはよく知られています。椎間板ヘルニアの生涯有病率は犬全体で3.5%ですが、ダックスフントの生涯有病率が20~62%にも上がることが報告されている程です。椎体の間に存在する椎間板物質は、線維輪に囲まれており、その70%を占めるコラーゲンと、胚脊索の名残であるゲル状の髄核から形成されています。髄核は軟骨性化生に伴って軟骨様細胞に徐々に置換されるのですが、非軟骨異栄養性犬種ではこの現象が加齢性変化であるのに対して、軟骨異栄養性犬種では、生後から1歳齢までの早期に起きてしまいます。犬の椎間板ヘルニアのCT検査では、CT値の高い椎間板物質が脊柱管(脊髄が存在する腔)に突出または隆起して脊髄を圧迫している所見をもとに診断を行います。このCT値の増加は、髄核変性に伴う石灰化病変と関連があります。

人の軟骨異栄養症は、軟骨細胞分化の異常に伴う内軟骨性骨化の障害のため、四肢が短縮し低身長となる特徴(いわゆる小人症)を呈する疾患です。この疾患は、約2万分娩に1人、10万人中3~4人の割合で発生し、日本での患者数は4000名以上と推定されています。常染色体優性遺伝ですが、約80%以上は健常な両親から生まれた突然変異と考えられています。そして、この原因遺伝子が、線維芽細胞増殖因子受容体3 [fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3)]であり、FGFが内軟骨性骨化における重要な因子であることがわかります。この疾患では、四肢短縮とともに、椎間板の異常(変性髄核)もみられますが、これは軟骨異栄養性犬種の病態とよく似ています。

Parkerらは2009年、ゲノムワイド関連解析[ある疾患に関連する遺伝子多型(主に一塩基置換)を検出する方法]を用いて、短足の特徴をもつ骨軟骨異形成の犬種(ウェルシュ・コーギー、バセットハウンド、ダックスフント)とそれ以外の犬種(コリー、ウィペット、ジャーマンシェパード)の遺伝子を調べたところ(写真-1A)、第18染色体上の23,298,242番目と23,729,786番目の2ヵ所が骨軟骨異形成と関連する遺伝子領域であることを発見しました。驚いたことに、骨軟骨異形成の犬種では第18染色体上の通常領域に存在するFGF4遺伝子以外に、この領域においてもう一つのFGF4遺伝子が存在していたのです。つまり骨軟骨異形成の犬種はFGF4遺伝子を2つもっているのです!しかし、おかしなことに、2番目のFGF4遺伝子には、FGF4蛋白の翻訳領域であるエクソン領域の間に通常あるはずのイントロン領域(蛋白非翻訳領域)が含まれていませんでした。

Brownらは2017年、椎間板ヘルニア罹患犬36例と非罹患犬31例でゲノムワイド関連解析を行ったところ、第12染色体の36,909,311番目において、椎間板ヘルニアと関連性の高い一塩基置換を発見しまし

昔々(4000年以上前), ある所に, 犬のご先祖であるオオカミが住んでいました。ある時, このオオカミにレトロウイルスが感染しました。レトロウイルスは, このオオカミの DNA 中の第 18 染色体上に存在する通常の FGF4 遺伝子領域にレトロポゾンとして入り込みました。そして, この FGF4 遺伝子と同じ第 18 染色体の別の領域にコピー・アンド・ペースト(注 1)してしまったのです。そして, この第 2 の FGF4 は犬が短足になるように働きました(注 2)。さらに, このレトロポゾンは第 12 染色体にも FGF4 をコピー・アンド・ペーストしてしまいました。この第 3 の FGF4 は椎間板ヘルニアになる体質を犬に与えたのです……。これは, 軟骨異栄養性犬種の椎間板ヘルニアに連なる脈々とした進化の物語です。そのように考えると, 病気もいとおしく感じてこないでしょうか? 病気は祖先の生きてきた証なのだから……。

注 1: 実際はコピーの際に, FGF4 コード領域のエクソン領域(蛋白翻訳領域)の間に存在するイントロン領域(蛋白非翻訳領域)をカットするジーン・スプライシングという現象が起きています。だから挿入された FGF4 遺伝子にはイントロン領域がありません。

注 2: この FGF4 遺伝子をホモでもつ場合, 短足で自然界では淘汰されますが, ヘテロでもつ場合, この遺伝子を保有したまま, 子孫に受け継ぐことが可能となります。そして, オオカミからこのレトロ遺伝子は, あなたのワンちゃんに受け継がれたのです。

参考文献

Parker HG, et al. An expressed FGF4 retrogene is associated with breed-defining chondrodysplasia in domestic dogs. *Science* 2009;325:995–998.

Brown EA, et al. FGF4 retrogene on CFA12 is responsible for chondrodystrophy and intervertebral disc disease in dogs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114:11476–11481.

写真-1 (A) 犬の骨軟骨異形成と関連性が高い遺伝子領域。第 1~38 染色体および X 染色体に分散した一塩基置換のプロットのうち, 骨軟骨異形成と関連性が高い一塩基置換は図中において高いピークを示す。(B) 犬の椎間板ヘルニアと関連性が高い遺伝子領域。第 12 染色体において椎間板ヘルニアと関連性が高い一塩基置換のピークがみられる。

写真-2 犬種における第 12 染色体および第 18 染色体の FGF4 遺伝子挿入の有無