

氏 名	ABDOL RAHIM ABBASI
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	学 術
学位授与番号	博甲第3039号
学位授与の日付	平成17年 9月30日
学位授与の要件	自然科学研究科生命分子科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Molecular genetic study on multiple ocular defects of Japanese black cattle (黒毛和種牛の多発性眼球形成異常に関する分子遺伝学的研究)
論文審査委員	教授 国枝 哲夫 教授 佐藤 勝紀 教授 及川 卓郎

学位論文内容の要旨

Congenital multiple ocular defects (MOD) is a hereditary disorder in cattle showing severe defects in eye formation found in a herd of Japanese black cattle. Pedigree records suggested an autosomal single recessive inheritance of the disorder.

The whole genome linkage analysis demonstrated a significant linkage between the disorder locus and markers on the proximal region of bovine chromosome (BTA) 18 with the maximum LOD score of 5.1. Homozygosity mapping using the haplotype of the linked markers further refined the critical region in an approximately 6.6 cM region.

Construction of an integrated radiation hybrid map of the proximal region of BTA18 and alignment the RH₇₀₀₀ map with human chromosome 16q and mouse chromosome 8, revealed several candidate genes including *MAF*, *FOXC2* and *FOXF1* genes in the critical region. The *MAF* gene, which play a role in eye development, was excluded from the causative genes for MOD as it was mapped outside of MOD critical region. On the other hand, the positional candidate genes *FOXC2* and *FOXF1* were localized inside of the critical region for MOD. Sequencing of the entire bovine *FOXC2* and *FOXF1* genes excluded these genes from the causative genes for MOD since no mutation was found in affected animals. Exclusion of the *MAF*, *FOXC2* and *FOXF1* genes from the candidate genes for MOD indicates the presence of additional genes involved in eye formation which remained to be known.

Finally, we attempted to establish an effective method to identify carriers of MOD. Marker assisted method using the linked microsatellite markers could identify transmission of the disease allele from carrier sires of their offspring.

論文審査結果の要旨

本研究は、わが国の黒毛和種牛に発生する遺伝性疾患である多発性眼球形成異常について、その原因となる遺伝子を同定し、保因個体を特定するための遺伝子診断法を確立することを目的として、連鎖解析による本疾患原因遺伝子の染色体上での位置の特定、比較地図の作成による候補遺伝子の特定、候補遺伝子の解析、さらに連鎖マーカーを用いた保因個体の特定法の開発について試みたものである。その主な結果は以下の通りである。

発症個体を含む黒毛和種牛の家系を用いた全染色体を網羅する連鎖解析と、特定の領域のより詳細なハプロタイプ解析の結果、本疾患の原因遺伝子MODがウシ第18染色体近位端の約6.6cMの領域に存在することを明らかとした。さらにこの領域の放射線雑種細胞地図を作製することで、ウシの当該領域がヒトの第16染色体の約4.8Mbの領域、マウス第8染色体の約3.6Mbの領域と対応していることを明らかとした。この領域には目の発生に関与する遺伝子、あるいはヒト等の眼球形成異常に関与している遺伝子である*MAF*、*CMIP*、*FOXC2*、*FOXF2*、*USP10*遺伝子が存在することから、これらの遺伝子の解析を行った。その結果、これらの遺伝子は、その正確な染色体上の位置がMODの位置とは異なるか、あるいは遺伝子の塩基配列上に本疾患の原因と考えられる変異は存在していなかったために、いずれの遺伝子も本疾患の原因となる遺伝子ではないと結論づけられた。最後にMODと連鎖するマーカーのハプロタイプを用いて、本疾患の保因個体を特定することを試みたところ、これらのマーカーを用いることで、効率よく保因個体を特定することが可能であることを明らかとした。

以上の結果は、黒毛和種に発生する遺伝性眼球異常症の予防のための効果的方法を開発するとともに、ほ乳類の眼球形成に関与する新規の遺伝子の同定を可能としたものであり、当該分野の研究に及ぼす影響は大きく、それゆえ、ABDOL RAHIM ABBASI氏は自然科学研究科の博士（学術）の学位を受ける資格があるものと判定した。