

## 三毛猫遺伝子探索プロジェクト ～60年間の謎に挑む～

佐々木裕之

九州大学・名誉教授

九州大学高等研究院・特別主幹教授

三毛猫とサビ猫はほぼ全てメスである。これはオレンジ/黒の毛色を決める遺伝子（オレンジ遺伝子）が一对のX染色体上にあり、メスでは発生の初期に片方のX染色体がランダムに選ばれて不活性化されることによる。この「ランダムX不活性化」は1961年にMary Lyonによって提唱され、その論文の中でサビ猫の毛色への言及があるが、今日に至るまでオレンジ遺伝子とその遺伝子産物（タンパク質）の実体は明らかでない。

我々はオレンジ遺伝子を特定するために、福岡市内の様々な毛色の猫18匹のゲノムをシーケンシングした。その結果、オレンジ毛をもつ猫では、X染色体上の*ARHGAP36* 遺伝子のイントロン内の5 kbの配列が欠失していることを見つけた。データベース上の海外の猫のデータでも同一の欠失が見られた。さらに、50匹以上の猫を対象にしたPCR解析によって、この欠失の有無がオレンジ/黒の毛色と例外なく一致することが示された。興味深いことに、稀なオスの三毛猫の1例もこのX染色体上の欠失を持っており（ヘテロ接合体）、X染色体の異数性が裏付けられた。欠失領域には動物種を超えて高度に保存された配列が含まれており、これが遺伝子の転写制御領域として機能することが示唆された。さらにRNAシーケンシングによって、オレンジ毛を持つ皮膚領域では、*ARHGAP36* 遺伝子の発現が上昇又は恒常化する傾向にあり、一方で*ARHGAP36* 遺伝子の発現と逆相関してメラニン合成遺伝子群が抑制されることが明らかになった。この結果から、オレンジ毛をもつ猫では、X染色体上の欠失によって*ARHGAP36* 遺伝子の発現制御異常が生じ、これがメラニン合成遺伝子群の発現低下を招き、ユーメラニンからフェオメラニンへの生合成のシフトが起きるというシナリオが推測された。また、全ゲノムバイサルファイトシーケンシング解析によって、*ARHGAP36* 遺伝子のCpGアイランドが、X染色体の不活性化に伴って高度メチル化を受けることも示すことができた。これにより、長年の謎だったオレンジ遺伝子の正体は*ARHGAP36* 遺伝子であると結論づけた。