

家畜におけるゲノム解析とその応用

1. 親子鑑別

子は両親から半数の染色体を遺伝する。したがって、両親と子の遺伝子型に矛盾があれば親子関係は否定される。しかし、矛盾がなくても少数の遺伝子座のみを検査しただけでは親子関係を証明したことにはならない。

2. 遺伝病の原因遺伝子の解明

家畜・家禽における遺伝病の原因遺伝子の解明が必要。

[ウシの例]

- ・白血球粘着不全症(BLAD)
- ・ウリジル酸合成酵素欠損症
- ・シトルリン血症
- ・バンド3欠損症
- ・第XIII因子欠損症
- ・筋肥大症

などの遺伝病の原因遺伝子が明らかにされ、遺伝子診断法も確立されている。

QTL = 経済形質に関与する遺伝子が存在する染色体領域

Quantitative Trait Loci (量的形質遺伝子座群)

3. QTL解析とは

- ・量的形質 ← たくさんの遺伝子座 **ポリジーン** に支配されている
- ・QTL ← **DNAマーカー** と量的形質との連鎖を調べる
- ・QTLの位置を **連鎖地図** 上にマッピングする

4. QTL解析は何故必要か

- ・ **遺伝率の低い形質(繁殖形質など)**
通常の選抜では改良は困難 → 他品種からの遺伝子導入 → 当該形質に **関与する遺伝子のみ効率的に導入したい**
- ・ **負の遺伝相関のある複数形質の改良**
通常の選抜では改良は困難 → ポリジーンの中には **影響が大きな遺伝子** があるかもしれない
- ・ **世代間隔の短縮**
生まれるとすぐにDNA検査が可能

5. QTL解析の問題点

- ① 膨大な経費と労力がかかる。
 - ・ マーカーの開発
 - ・ 連鎖地図作成のための家系の構築
 - ・ 形質値の測定
 - ・ マーカー数 × 個体数 のタイピング
- ② その家系にしかマーカーアシスト選抜はできない。
- ③ QTLをマッピングできても、遺伝子までたどりつくには、さらに長い道のりが必要。

しかし、やらなければならない

家畜ゲノム解析の目的

遺伝情報を利用した家畜の改良

これまでの統計遺伝学的育種改良法をさらに発展させるため、経済形質を支配しているゲノム上の遺伝領域、あるいは遺伝子を特定し、その情報を家畜育種に利用する。

QTL analysis (QTL解析: quantitative trait loci)
量的形質遺伝子座の遺伝的解析

成長速度や筋肉中脂肪量などの量的形質の発現は、複数の遺伝子によってコントロールされていると考えられている。これらをコントロールする遺伝子の染色体上の位置をQTLという。

染色体(ゲノム)に遺伝学的解析に必要な
目印(マーカー, marker)を探す

資源家系の造成
(親, F1, F2)

量的形質データの収集

血液採取

DNA抽出
マイクロサテライトDNA増幅
自動DNAシーケンサー

DNAマーカーの
アレル型判明

QTL解析

QTL発見

マーカーアシスト育種

QTLとは

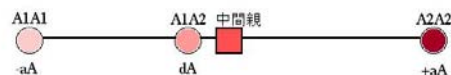
- ・ 複数の遺伝子が関与する。
- ・ 環境によって表現型が変化する。
- ・ QTLに関与する遺伝子の寄与は一律でない。

$$P = G + E$$

相加効果(a): 2つのホモ型の差の半分の効果

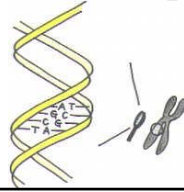
優性効果(d): ヘテロ型とホモ型のとの差の効果

エピスタシス: QTL間の交互作用



連鎖地図の作成

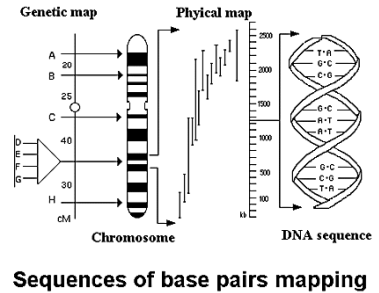
- 染色体上には**遺伝子 (gene)**の存在する特定の位置があり、染色体は一列に並んだ遺伝子からなっている。
- 各遺伝子間にはそれぞれ特定の距離があり、**連鎖地図 (linkage map)**は遺伝子の相対的位置を染色体に沿って示したものである。
- 連鎖地図上の遺伝子の位置を**遺伝子座 (locus, 複数形 loci)**と呼び、同一遺伝子座にのり個体間で変異がある遺伝的特徴を**対立遺伝子 (allele)**と呼んでいる。
- 一つの遺伝子座にある二つの対立遺伝子の組み合わせを**遺伝子型 (genotype)**といい、二つの対立遺伝子が同じ型のとき**ホモ接合体 (homozygote)**、異なる型のとき**ヘテロ接合体 (heterozygote)**という。



家畜ゲノム解析

家畜ゲノム解析は、染色体(ゲノム)に遺伝学的解析に必要な目印(マーカー, marker)を探すことから始まった。

染色体に目印をつける



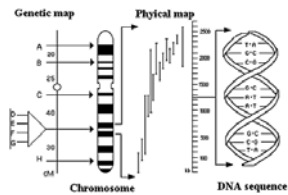
Sequences of base pairs mapping

マーカーの条件としては

- 父から受け継いだものか、あるいは母から受け継いだものかを判定できる。
- マーカーのほとんどは**マイクロサテライト**と呼ばれる、2塩基の繰り返し配列である。
- 欧州、米国が中心となってマーカーの開発が進められている。

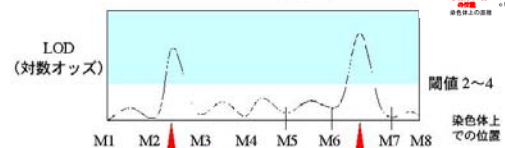
マーカーアシスト選抜

Marker Assisted Selection, MAS



Sequences of base pairs mapping

Interval Mapping

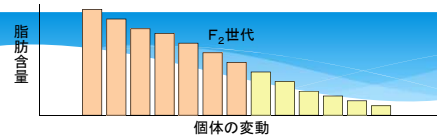
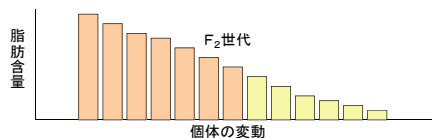
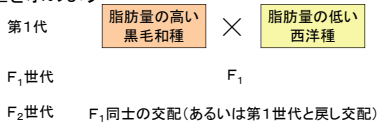


- $LOD = \log_{10}(L_1/L_0) = \log_{10} L_1 - \log_{10} L_0$
- ここで、 L_1 = その位置にQTLが存在する場合に観察値をえる確率 (に比例)
 L_0 = QTLが存在しない場合に観察値をえる確率 (に比例)
- ⇒ L_1 vs L_0 を最大にするパラメータ (QTLの位置、効果) を探索
- 最近では、複合区間マッピング (CIM) や遺伝的アルゴリズム (GA) などを用いた方法により、より精度のよい解析が可能となっている

リソースファミリー(「資源家系」=解析用実験家系)

親から子、または孫への染色体の分離と形質の分離を調査するためにつくられた実験家系で主にQTLの解析に用いられる。

牛の筋肉内の脂肪量に関する複数の遺伝子の染色体上の位置を求めよう



筋肉内脂肪量は黒毛種と同じように高いものから西洋種と同じように低いもの、またその中間にあるものまで分離して表れてくる。

この形質の分離は、筋肉内脂肪量に関する遺伝子が黒毛種側から伝わったか西洋種側から伝わったかによる。

マイクロサテライトマーカーを指標として

染色体のどの部分に筋肉内脂肪量に関する遺伝子が存在するかを推定する(連鎖解析)ことが出来る。

ウシ第19番染色体上のFASN(Fatty Acid Synthase, 脂肪酸合成酵素)遺伝子→食味

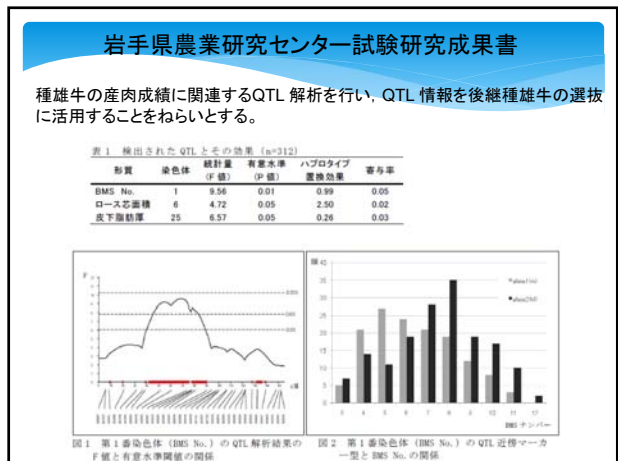
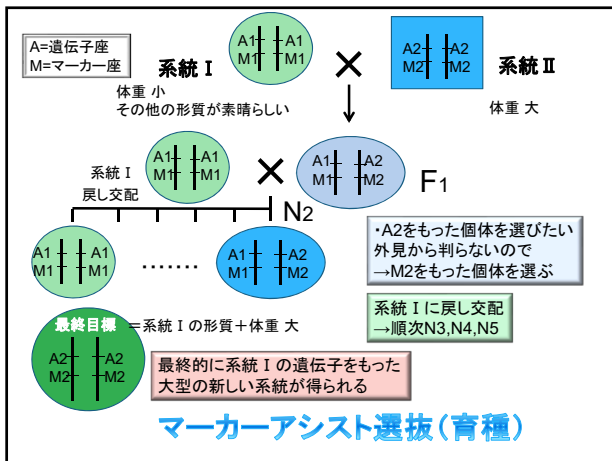


表2 「菊安舞鶴」産子の直接検定牛等におけるQTL保有状況の推定

名号	第1番染色体 (BMS No.)	第6番染色体 (ロース芯)	第25番染色体 (皮下脂肪)	直接検定状況 (H20.12.12現在)
幸大鶴	M	-	S	H19-6期 直接終了、H22 現場検定
桜舞鶴	M	r	s	H19-6期 直接終了し予備牛として待機
菊重舞鶴	m	r	S	H20-1期 直接終了し待機中
平重舞鶴	m	r	S	H20-1期 直接終了し待機中
北沢鶴	M	R	s	H20-2期 直接終了し待機中
芸舞鶴	M	r	-	H20-3期 直検中 12/16 終了予定
菊夢	M	-	-	H20-3期 起立不能となり淘汰
森花鶴	M	R	s	H20-5期 直検予定 (12/23開始)

*各QTLの近傍マーカーについて、それぞれ対するマーカー型に対し大文字は表現型の数値が大きく、小文字は数値が小さくなる効果のマーカー型を表す。「-」はQTL近傍マーカー付近での組換えによりマーカー型が判定不能であることを表す。

遺伝地図

遺伝子やマーカーの染色体上の位置を示す

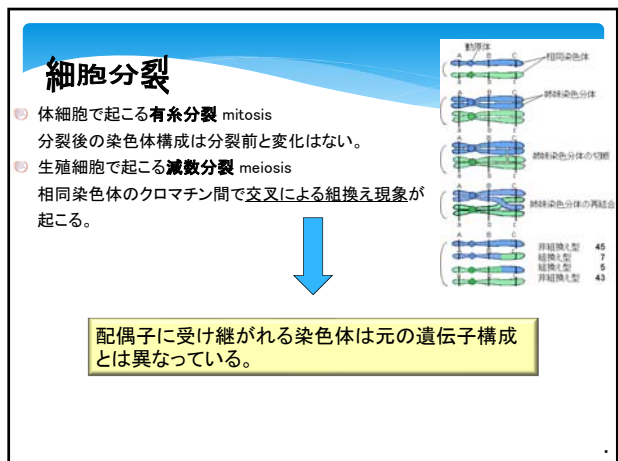
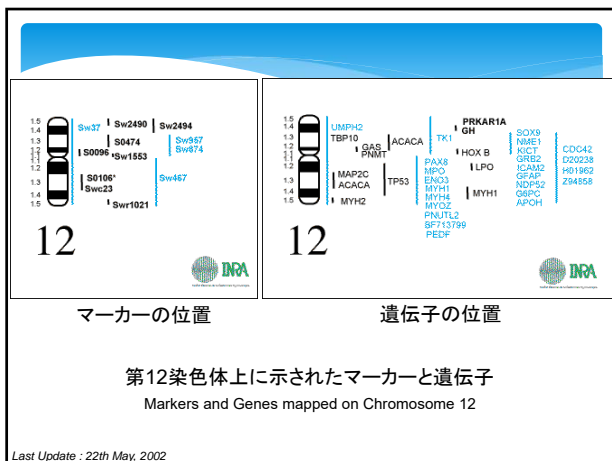
物理地図

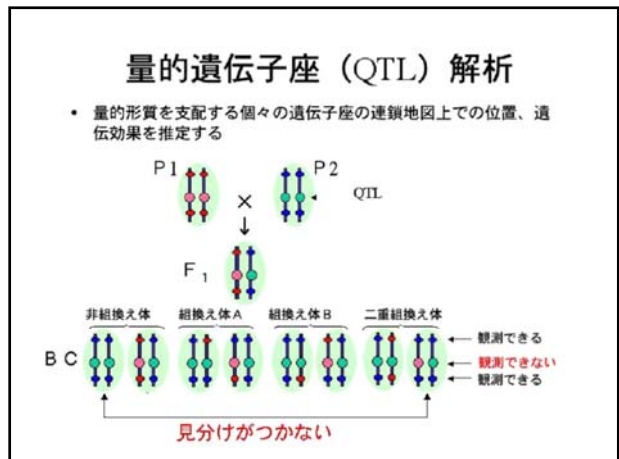
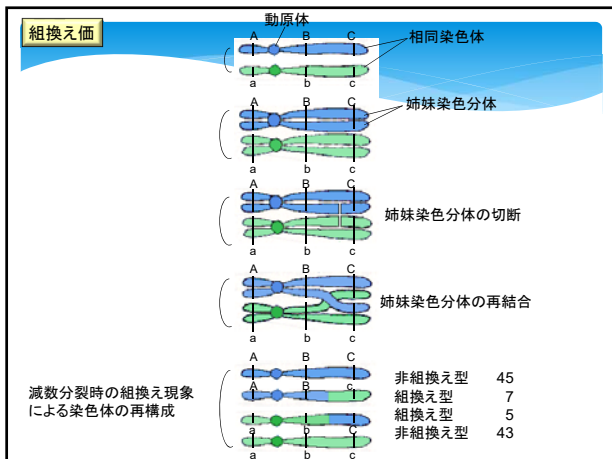
- 染色体または染色体断片を対象とした染色体レベルの地図
 - ・in situ ハイブリダイゼーション法、雑種細胞を用いた地図
 - クローン化したDNAを直接用いたDNAレベルの地図
 - ・制限酵素地図、整列化地図

連鎖地図

組み換えの頻度を尺度とした遺伝地図

- 染色体上には遺伝子の存在する特定の位置があり、染色体は一列に並んだ遺伝子からなっている。
- 各遺伝子間にはそれぞれ特定の距離があり、連鎖地図は遺伝子の相対的位置を染色体上に示したものである。
- この遺伝地図を作成するためには多数の遺伝子マーカーが必要であり、タイプIマーカーとタイプIIマーカーとがある。





まとめ

- 近年、量的形質の発現に関与する複数遺伝子の**染色体上の位置 (QTL)**を探求する方法が開発され、これらの手法を用いて、食肉の軟らかさ、牛乳中のタンパク質量あるいは家畜の成長速度などの重要な形質を支配する遺伝子座を特定することが可能になってきた(**QTL解析**)。
- 重要な生産性と連鎖する**DNAマーカー**の型を特定することができれば、この情報を用いて家畜の選抜を行うことができる(**マーカーアシスト選抜(育種)**)。
- このような**遺伝子育種**は、従来の育種に必要であった時間、人員や施設等の経済面において飛躍的な効率化をもたらすものと期待されている。

DNAマーカー

- 他の塩基配列と区別ができ、検出が容易で、染色体上のおおよその位置が判っていて、位置の指標として用いることができる配列のこと。
- 例として、塩基配列の塩基置換による多型や単純な塩基配列の繰り返し繰り返しに多型を持つマイクロサテライトマーカーがあげられる。

マイクロサテライトマーカー

DNA 数個を単位とする短い配列の縦列的な繰り返しのことで、例えば C A 反復のマイクロサテライトマーカーはゲノム全体の数万カ所に散在している。

染色体の同じ位置について異なった個体を比較すると、繰り返し数は個体間で異なっている場合があり、第 1 世代、F₁、F₂ のマイクロサテライトマーカーの繰り返し数を測定すれば、F₂ 染色体のどの部分が第 1 世代の雌からあるいは雄から受け継がれたかを知ることが出来る。

連鎖 (linkage)

連鎖地図 (linkage map) → 同一染色体上の遺伝子が一緒に遺伝する割合を相対的な距離として直線状に記した地図

組換え価 (recombination value)
2つの遺伝子の間で組換え現象の起こる頻度

2つの遺伝子座が組換え率1%で分離するとき、1センチモルガン (centiMorgan, cM) 離れているという。

1cMの距離はおおよそ百万塩基対の物理的距離に相当する。(1,000 kbp, 100万塩基対)

ゲノム解析研究の短期的な目標は染色体全域にわたる精度の高い(平均2~5 cM間隔の)連鎖地図を作成することにある。

家畜ゲノムデータベース <http://animal.dna.affrc.go.jp/agg/index-j.html>

NIA STAFF Animal Genome Research Program

家畜ゲノム解析プログラムWebサイトへようこそ

English 日本語

Contents

内容のご紹介

最新更新日: 2004/02/27

この Web Data Center は動物ゲノム解析プログラムのデータベースを構築し、動物ゲノム解析の成果を広く共有して利用を行うプラットフォームです。

What's New Tools

最新情報 家畜ゲノム解析プログラム

Introduction of AGP Publication and Works

AGPのご紹介 AGPのご紹介までの集積

データベース検索 Links

データベース その他のリンク

リンク先一覧

内容についてのご質問、ご意見等には、お一人お一人の御返信までご返信ください。

http://www.informatics.jax.org/

Mouse Genome Informatics
Mouse Genome Informatics (MGI) provides integrated access to data on the genetics, genomics, and biology of the laboratory mouse.

Search Categories
All Search Tools
Genes and Markers
Alleles and Phenotypes
Strains and Polymorphisms
Gene Expression
Sequences
Mammalian Orthology and Comparative Maps
Mouse Maps and Mapping Data
Mouse Tumor Biology
Probes and Clones
References
Vocabulary Browsers

MouseBLAST
Search mouse, human, rat, and other sequence data

Additional Resources
Nomenclature, Lee Silver's Mouse Genetics, E-mail lists, downloads, ...

Data Submission
Instructions and tools for submitting your data

Other Useful Resources
Funding Information
Privacy Statement & Copyright Notice
Send questions and comments to [User Support](#)

last database update: 05/09/04
MGI 3.0

The Jackson Laboratory

ブタ第12染色体 ヒト第17染色体

SSC12 と HSA 17との双方向位置決め

a PARM-PCR SSC12 probe でラベルされたHSA 17

b DOP-PCR HSA 17 probe でラベルされたSSC 12

Comparative mapping based on *Sscl* 12

INRA Laboratoire de Génétique Cellulaire Cellular Genetics Laboratory 比較染色体地図の例

Gene	Location	Orientation	Reference
SOX9	SRY (sex determining region Y)- box 9	S/P	Lahbib-Mansais et al. 1996.
TK1	Thymidine kinase 1	S/C	Zhdanova et al. 1994; Thomsen and Zhdanova 1995.
TP53	Tumor protein p53	A/P	Rettenberger et al. 1993.

Last Update : 22th May 2002

家畜分野における遺伝子育種

マーカーアシスト選抜法の特長

生産能力と相関関係の高いマーカーが特定できた場合、このマーカーの情報を用い、受精卵の段階で、しかも多数の受精卵について短時間で能力判定が行えることになり、従来の後代検定の施設規模、家畜頭数、時間が大幅に効率化されることが予想され（肉牛では5年→2.5年）、経済的効果も大きい。

将来の技術利用

- 肉牛の脂肪交雑
- 乳牛の泌乳能力や抗病性
- 豚の繁殖性
- 鶏の卵殻質

- ◆ 肉牛の成長と肉質
- ◆ 豚の産子数
- ◆ 乳牛の抗病性
- ◆ 鶏の抗病性

形質と連鎖するDNAマーカーは当該遺伝子の近傍にある

↓

染色体上のこの部分をさらに近距離で区切るDNAマーカーを用いれば、遺伝子の位置を決定することができる。
(複数のマーカーを用いて染色体上の区間を狭めて行けば、最終的には遺伝子にたどり着く。)

↓

遺伝子のDNA配列が明らかになれば、配列の変異と形質発現の関係や当該遺伝子の機能が明らかになる。

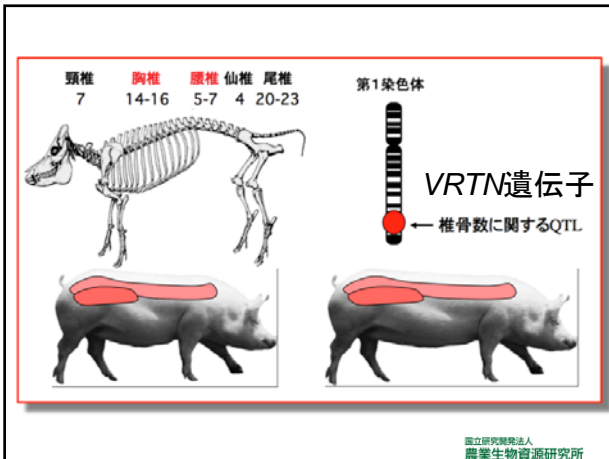
椎骨数が多い 椎骨数が少ない

長い 短い

枝肉が長い 枝肉が短い

肉量が多い

国立研究開発法人 農業生物資源研究所



本日の講義のキーワードは
「染色体に目印をつける」

マーカーアシスト選抜 QTL解析

遺伝資源の保全の重要性

現在の家畜 濃厚飼料多給型の飼養条件で最高の能力を発揮する
ホルスタイン, ランドレース, 白色レグホーン

生産性が低い家畜 淘汰の運命

世界の食料事情を展望するなら、このまま濃厚飼料多給型の飼育体系を続けうるか否かは疑問

世界各地でそれぞれの地域の自然的・社会的環境条件下で長い年月をかけて作り上げられ、成立してきた多くの品種を遺伝資源として保存しておくことが重要である。

育種理論の課題

統計遺伝学的手法

融合

ゲノム解析の成果

雑種強勢や近交退化の原因を遺伝子の形質発現の過程から解析する必要がある。

雑種強勢の有効利用

遺伝子の多面作用→選抜限界を破る育種

生命倫理, 動物の生存の権利, 家畜福祉

採卵鶏の多産性の追求のあまり, 就巢性を遺伝的に除去
孵卵器がないと繁殖ができない

和牛の育種でも, 筋肉内に脂肪交雑を入れることを求めた
牛の正常な発育とどうかかわるのか

豚の産肉性偏重の育種が, 肺容積を小さくしている
肺の慢性病多発

育種に生命操作を利用する批判についても, 広く人々の理解が得られるように答えていかなければならない。