

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：82111

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14573

研究課題名（和文）祖先情報の欠損が乳用牛ゲノミック評価値のバイアスに及ぼす影響の解明

研究課題名（英文）Effect of lack of ancestral information on bias of genomic evaluation for dairy cattle

研究代表者

山崎 武志 (Takeshi, Yamazaki)

国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構・北海道農業研究センター・上級研究員

研究者番号：00414764

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：若い個体を早期に選抜するゲノミック評価は、乳用牛の世代間隔を大幅に短縮させた
が、若い父母等、実データのない祖先をリファレンス集団（評価のベースとなる祖先集団）に含まないことによる
評価精度の低下が問題となる。そこで、リファレンス集団の祖先情報が欠損した個体のゲノミック評価値に生
じるバイアス（真の遺伝的能力からのズレ）を検証した。

乳用牛集団を模した仮想データにより、リファレンス集団に父牛を含む個体と含まない個体のゲノミック評価値
のバイアスを比較したところ、選抜された能力では父牛情報が欠損した個体のゲノミック評価値のバイアスが
大きくなり、リファレンス集団が小さいほど顕著であることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国際的なゲノミック評価開始から10年が経過した現在、世代間隔の短縮により、リファレンス集団に父牛が
含まれない状態で若い個体を評価・選抜することが通常となった。本成果は、このような現状で生じている
評価値のバイアスに関する原因の探求および補正の検討において重要な知見となる。

研究成果の概要（英文）：The implementation of genomic selection and evaluation has shortened the
generation interval for dairy cattle. On the other hand, young sires and dams are not included in
the genomic reference population (RP) because they don't have no daughters or own records. There is
concern about reduced accuracy for the young individuals without sire or dam in RP. Therefore, we
compared the bias of direct genomic values (DGVs) for the young bulls between with and without sire
in RP by using the simulation data. We revealed that the DGVs of the selected trait for the young
bulls without sires in RP were more biased than those for bulls with sires, especially when the RP
is small.

研究分野：家畜育種

キーワード：乳用牛 ゲノミック評価 バイアス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2010 年以降急速に普及しているゲノミック評価は、実データ（後代や自身の成績）を用いずに、染色体上に分布する数万箇所の一塩基多型（SNP）を遺伝子変異のマーカーとして、個体の推定育種値（Estimated breeding Value, EBV）を評価し、個体選抜する早期選抜技術である。従来の実データに基づく選抜において、乳用種雄牛は後代（娘）の産乳成績取得に約 4 年かかるため、世代交代に約 7 年を要するが、ゲノミック評価の導入により 4 年以下に短縮した（e.g. Norman et al., 2014）。

ゲノミック評価値は、評価値が真の育種値よりも過大または過小な値になる現象、すなわち、バイアスが生じやすいことが大きな問題である（Nilforooshan., 2014）。バイアスがある場合、選抜精度が落ちると同時に、実データを持つ個体との比較が難しくなるためである。ゲノミック評価のベースは、実データに裏付けされた EBV と SNP データを併せ持つ祖先の集団（リファレンス集団）における、EBV の大小と SNP の変異との相関関係である。それに基づいて SNP 情報のみを持つ個体の EBV を予測するため、ゲノミック評価の精度はリファレンス集団の大きさや評価個体との遺伝的関係の強さに依存する。日本では、種雄牛候補の予備選抜や未經産雌牛の評価に利用するとともに、実データを持たない乳用種雄牛（ヤングブル）の一般利用を 2017 年 2 月より開始し、今後一層の普及を目指している。日本の乳用牛集団は欧米よりも小さく、リファレンス集団も 1 万頭程度（欧米は数万～数十万頭）と小さいため、ヤングブルの評価精度が欧米に比して低くなることが課題である。国産ヤングブル利用の普及には、バイアスを是正し、わが国のリファレンス集団の大きさでも、十分な評価精度が担保できる評価方法の開発が必須である。

バイアスについては、リファレンス集団の偏りや過去の選抜の影響、計算過程の不備など、様々な原因が予想されているが、祖先情報の欠損が指摘されている（Habier et al., 2010）。最近、ゲノミック評価の普及にともなう世代間隔の短縮により、生後初めてゲノミック評価されるヤングブルの大半は、父もヤングブルであり、EBV が実データに裏付けられていない。このため、評価対象個体の直近の血縁関係にある父がリファレンス集団に含まれない。ゲノミック評価精度は、リファレンス集団と評価個体との遺伝的関係に依存することから、父の情報の有無は評価精度に大きな影響を及ぼすと考えられる。ゲノミック評価が一般的になった現在の乳用牛育種改良において、祖先情報の欠損により発生するバイアスの査定および是正が重要な問題となっている。

2. 研究の目的

本研究では、ゲノミック評価個体にとって最も重要な情報である父牛の遺伝情報の欠損がゲノミック評価値におけるバイアスの大きさに及ぼす影響を検証した。バイアスの大きさは、リファレンス集団の大きさに依存すると考えられる。また、産乳能力など乳用牛に重要な資質で強く遺伝的に選抜された能力の評価値と、遺伝率が低い等の理由で遺伝的選抜が弱い能力の評価値とでは、父牛情報の欠損が及ぼすバイアスの大きさが異なる可能性がある。実際の乳用牛集団は、世代の重複、遺伝的關係、祖先の原産国の違いによる選抜の違いなどが複雑であり、父牛情報の欠損のみによるバイアスの評価が難しいことから、国内の乳用牛集団の構成に即して発生させた仮想データに基づく検証を行った。

3. 研究の方法

国内の乳用牛集団に即したゲノム構造および選抜構造を持つ仮想集団の発生には、QMSim（Sargolzaei and Schenkel, 2009）を用いた。突然変異と遺伝的浮動の平衡状態および連鎖不平衡の状態である基礎集団を構築し、基礎集団の最終世代から基礎個体として雄および雌それぞれ 30 および 1500 個体をランダムに抽出した。毎年雌個体から雌雄比 1:1 の産子が得られるとして、雄産子は一次選抜後、後代検定により 30 頭選抜され、6 年後の父牛集団を構成するよう設定することで後代検定による交配様式を作出し、30 年分を再現した。父牛および母牛の世代間隔はそれぞれ 6 年および 2.5 年とした。

リファレンス集団および評価個体集団は、それぞれ後代検定集団の 16 から 25 年目の 10 年間において誕生した雄個体のうち後代検定が行われた個体、および 30 年目に誕生した雄子牛 750 頭とした。リファレンス集団の大きさの違いがバイアスの大きさに及ぼす影響を調べるため、年あたりの後代検定頭数（一次選抜頭数）について 200 頭、400 頭、600 頭、すなわち、リファレンス集団 2000 頭、4000 頭、6000 頭の 3 種類を設定した。また、リファレンス集団における遺伝的選抜の強さの違いがバイアスの大きさに及ぼす影響を調べるため、一次選抜および後代検定の正確度について、それぞれ 0.4 および 0.9（選抜集団）、およびともに 0、つまりランダム選抜（ランダム集団）の 2 種類を設定した。

リファレンス集団に父牛を含まない評価個体集団を作出するため、18 年目の交配で出生した後代検定牛から別途抽出した雄牛を 24 年目の交配雌牛と交配させ、もう 1 つの集団を作出した。その集団から選抜した雄牛を 30 年目の交配雌牛と交配させ、出生した雄牛を評価個体集団とし、この集団の 24 年目出生の後代検定牛をリファレンス集団に含まないことで、父牛を含まない評価個体集団とした。

ゲノミック評価値として、GBLUP法 (VanRaden, 2008) により計算される DGV (Direct Genomic Value) を用い、計算には BLUPF90 ファミリーの PREGSF90 および BLUPF90 (Misztal et al., 2020) を用いた。リファレンス集団の表型値は、遺伝分散 0.8 の真の育種価 (True Breeding Value, TBV) に対して分散 0.2 の独立な誤差を加えた値を用いた。各設定におけるリファレンス集団に父を含む評価個体集団と含まない評価個体集団との間のゲノミック評価精度の変化を検証するため、各設定・評価個体集団の (1) TBV と DGV の相関係数 (2) TBV の DGV に対する回帰係数 (3) TBV と DGV の平均値の差 (TBV 平均-DGV 平均) の 3 項目を算出し、各設定内の精度の違いを設定間で比較した。

4. 研究成果

(1) TBV と DGV の相関係数は、リファレンス集団が選抜集団とランダム集団いずれの設定においても、リファレンス集団に父を含まない評価個体集団の値が含む集団よりも有意に小さかった ($P < 0.05$)。この傾向について、リファレンス集団がランダム集団の設定では、リファレンス集団個体数の違いによる有意差は認められなかったが、選抜集団の設定では、リファレンス集団個体数 2000 頭における父を含まないことによる相関係数の減少が 6000 頭の場合よりも有意に大きかった ($P < 0.05$)。このことから、選抜の強さに関わらずリファレンス集団に父を含まない個体では DGV の正確度が低下すること、また、選抜された能力については、リファレンス集団個体数が少ないとき、リファレンス集団に父を含まないことによる正確度の低下がより大きくなることが示された。

(2) TBV の DGV に対する回帰係数は、リファレンス集団がランダム集団の場合、父の有無やリファレンス集団の個体数に関わらず 0.95 から 1 の範囲であり、バイアスの発生は認められなかった。一方、リファレンス集団が選抜集団の場合、回帰係数は 0.75 から 0.9 の範囲であり、一定のバイアス発生が認められた。さらに、父の有無による回帰係数の比 (父を含まない係数/含む係数) は 1 よりも有意に小さくなった ($P < 0.05$)。このことから、選抜された能力について、リファレンス集団に父を含まない個体の DGV は、バイアスがより大きくなることが示された。

(3) TBV と DGV の平均値の差 (TBV 平均-DGV 平均) は、リファレンス集団がランダム集団の場合、リファレンス集団の個体数に関わらず父の有無による有意差は認められなかった。リファレンス集団が選抜形質の場合、TBV と DGV の平均値の差は有意な正の値となり ($P < 0.05$)、DGV の低下が認められ、その低下量はリファレンス集団に父を含まない個体において有意に大きくなった ($P < 0.05$)。この低下量の差は、リファレンス集団個体数が 2000 頭において 4000 頭および 6000 頭よりも有意に大きかった ($P < 0.05$)。このことから、選抜された能力について、リファレンス集団に父を含まない個体の DGV は含む個体よりも低くなり、この傾向はリファレンス集団個体数が少ないときに顕著であることが示された。

以上より、特に選抜された能力について、父牛の遺伝情報が欠損した個体のゲノミック評価値は正確度が低下しバイアスが大きくなること、正確度の低下および平均値のバイアスの大きさはリファレンス集団が小さいときに影響が大きいことが明らかとなった。本成果は、国際的なゲノミック評価開始から 10 年が経過し、祖先情報が欠損した状態で評価・選抜することが通常となった現在に生じているバイアスに関する原因の探求および補正の検討において重要な知見となる。

< 引用文献 >

D. Habier, J. Tetens, F. R. Seefried, P. Lichtner, G. Thaller, 2010. The impact of genetic relationship information on genomic breeding values in German Holstein cattle. *Genet. Sel. Evol.*, 42:5.

I. Misztal and collaborators, University of Georgia. BLUPF90 Family of Programs. Last modified: 2020/09/14. <http://nce.ads.uga.edu/wiki/doku.php>.

M. A. Nilforooshan, 2014. A Review of the Validation of National Genomic Evaluations. *Interbull Bull.*, 48:111-117.

H.D. Norman, J.R. Wright, J.L. Hutchison, J.M. Mattison, 2014. Selection Changes in the United States Due to Genomics. *Interbull Bull.*, 48:37-39.

M. Sargolzaei, F. S. Schenkel, 2009. QMSim: a large-scale genome simulator for livestock. *Bioinformatics*, 25:680-681.

P. M. VanRaden, 2008. Efficient methods to compute genomic predictions. *J. Dairy Sci.*, 91:4414-4423.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamazaki T., Takeda H., Osawa T., Yamaguchi S., Hagiya K.	4. 巻 219
2. 論文標題 Genetic correlations among fertility traits and lactation persistency within and across Holstein herds with different milk production during the first three lactations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Livestock Science	6. 最初と最後の頁 97～103
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.livsci.2018.12.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hagiya Koichi, Atagi Yamato, Osawa Takefumi, Yamazaki Takeshi	4. 巻 91
2. 論文標題 Genetic evaluation of heat tolerance in Holstein cows in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Animal Science Journal	6. 最初と最後の頁 e13437
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/asj.13437	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamazaki T., Yamaguchi S., Takeda H., Osawa T., Hagiya K.	4. 巻 103
2. 論文標題 Genetic parameters for conception rate and milk production traits within and across Holstein herds with different housing types and feeding systems during the first 3 lactations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Dairy Science	6. 最初と最後の頁 10361～10373
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3168/jds.2020-18494	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 及川康平、山崎武志、唄花子、高橋昌志、川原学
2. 発表標題 父の遺伝情報の欠損がゲノミック評価の精度に及ぼす影響
3. 学会等名 日本畜産学会第127回大会（要旨受理、新型コロナウイルス感染拡大により中止）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中堀 祐香、山口 諭、阿部 隼人、中川 智史、山崎 武志、馬場 俊見、萩谷 功一
2. 発表標題 飼養形態で分類した乳牛の在群期間と初産次受胎率の遺伝的關係
3. 学会等名 日本畜産学会第125回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ma Zhuowei、安宅倭、大澤剛史、山崎 武志、川上純平、萩谷功一
2. 発表標題 ホルスタイン種の暑熱ストレス耐性に関する遺伝的趨勢
3. 学会等名 日本畜産学会第126回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大澤剛史、山崎 武志、萩谷功一
2. 発表標題 ホルスタイン種における未経産時生存率の遺伝評価の検討
3. 学会等名 ホルスタイン種における未経産時生存率の遺伝評価の検討
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長坂 侑里、中堀 祐香、山口 諭、阿部 隼人、中川 智史、山崎 武志、馬場 俊見、川上 純平、寺脇 良悟、萩谷 功一
2. 発表標題 Relationships between type traits and herd life of Holstein cows in different housing conditions in Japan
3. 学会等名 The 71th Annual Meeting of the European Federation of Animal Science (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石田 恵香、泉 賢一、大澤 剛史、山口 茂樹、山崎 武志、萩谷 功一
2. 発表標題 Comparison of heat stress indicators based on weather station records in Holstein cows
3. 学会等名 The 71th Annual Meeting of the European Federation of Animal Science (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長坂 侑里、中堀 祐香、山口 諭、阿部 隼人、中川 智史、馬場 俊見、川上 純平、寺脇 良悟、山崎 武志、萩谷 功一
2. 発表標題 ホルスタイン雌牛における飼養形態別の体型形質と在群性または在群期間との関係
3. 学会等名 日本畜産学会第128回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石田 恵香、泉 賢一、大澤 剛史、山口 茂樹、山崎 武志、萩谷 功一
2. 発表標題 ホルスタイン種の暑熱ストレス耐性改良のためのメッシュ農業気象データの応用
3. 学会等名 日本畜産学会第128回大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	及川 康平 (Oikawa Kohei) (10884992)	国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構・畜産研究部門・研究員 (82111)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------