

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：92663

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K15968

研究課題名（和文）大規模遺伝情報・医療保険情報解析によるイヌの近交弱勢に関わる遺伝子の解明

研究課題名（英文）The genetic dissection of inbreeding depression revealed by genomic and animal insurance data

研究代表者

松本 悠貴（Yuki, Matsumoto）

アニコム先進医療研究所株式会社（研究開発課）・研究開発課・研究員

研究者番号：40831384

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、アニコム損害保険株式会社が持つイヌの医療情報データ、ゲノム全域を対象にした遺伝子解析を用いて、近交弱勢に特に影響する遺伝的変異を明らかにすることを目的とした。10年以上の長期間の保険請求データを用いて、代表的な5つの疾患情報（消化器疾患、皮膚疾患、筋骨格系疾患、泌尿器疾患、眼科疾患）を含めて解析を行なった結果、トイプードルにおいては、疾患群において、対照群よりも近親交配の程度が低い傾向がみられた。近交弱勢に関する当初の研究目的は達成しなかったが、イヌにおいては、疾患に関わる明確な近交弱勢はみられない事、皮膚疾患に限定されるが、イヌにおいて稀な現象である異系交配弱勢を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

イヌにおいて、近親交配の程度が低い個体が、高い個体よりも適応度が低くなるという異系交配弱勢は、あまり知られていない現象である。本研究結果は、トイプードルの皮膚疾患という限られた疾患ではあるが、異系交配が皮膚疾患のリスクを高める可能性を示した。今後、イヌにおける異系交配弱勢の分子メカニズムを明らかにしていくことで、より適切な繁殖計画の策定やその実施による疾患リスクの低減に繋がる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to identify genetic variants that specifically affect inbreeding depression using medical insurance claims data, genome-wide analysis, and gene function prediction models for diseases in dogs. Using insurance claims data over a period of more than 10 years and information on five representative diseases (gastrointestinal, skin, musculoskeletal, urological, and ophthalmological diseases), we found a trend toward lower levels of inbreeding in the group with skin disease than in the control group in toy poodles. Although the original purpose of the study on inbreeding depression was not achieved, no clear disease-related inbreeding depression was found in dogs, and outbreeding depression, not so popular phenomena, was revealed for skin diseases in toy poodles.

研究分野：動物遺伝学

キーワード：イヌ 遺伝子 近交弱勢

1. 研究開始当初の背景

近交弱勢は、遺伝的に近縁な個体から生まれた子の適応度が低下する現象であり、様々な生物種で見られている⁽¹⁾。とくに畜産動物や愛玩動物では、人の介入により、限られた個体数の集団の中で交配が進められるため、近交弱勢が多く報告されている。近交弱勢の遺伝的メカニズムには、有害劣勢アレルのホモ接合化による表出、ヘテロ接合化による雑種強勢、他の遺伝子座の影響を受けるエピスタシス、の三つの仮説が挙げられている^(1,2)。近交弱勢の遺伝的な理解が進むことで、畜産や保全生物学の分野の発展に大きく貢献する。例えば、畜産分野では、近交弱勢により生産性の低下という経済的な損害がある。また、希少動物の近親交配をコントロールするための情報として用いることで、その種の保護に有用な情報になる。

一方で、哺乳類では、近交弱勢にとくに影響すると思われる遺伝子はほとんど明らかにされていない。この理由として、表現型と遺伝子型の両方のデータを得ることが難しいという点が挙げられる。まず、近交弱勢を明らかにするためには、近親交配の程度を正確に評価する必要がある。これまでの研究では、数十規模の遺伝マーカーを用いた研究が多くを占めていたが、より正確に近親交配の程度を評価するためには、ゲノム全域の数万の SNP などによるゲノム規模の遺伝情報が必要不可欠である。また、近交弱勢の定義にある適応度に関する形質として、これまでに、乳量や出生時の体重、生存率などが使用されてきた。しかし、いずれも母体の健康状態や捕食者の有無といった外的要因の影響を受ける形質であるため、遺伝的寄与のみを定量することは難しい。そのため、より遺伝的寄与が大きい形質を選択する必要がある。これらの問題を解決することで、近交弱勢に関わる遺伝子を解明できる。

イヌ *Canis lupus familiaris* は近交弱勢が見られるだけでなく、飼育頭数が多いことから、大規模なデータの収集に適している。こうした特徴に加え、著者の所属機関であるアニコム先進医療研究所株式会社では、イヌにおいて近交弱勢と強く関連する疾患のデータを収集しやすい。これは、所属機関のグループ企業であるアニコム損害保険株式会社が日本を代表するペット保険企業であり、これまでに、2,000 万件以上のイヌの保険金請求データを蓄積しているからである。これらの保険金請求データには、年齢や犬種などの基本的な情報だけでなく、疾患や発症時期についての疾患データが含まれている。これらの疾患のデータはアニコムグループが 15 年以上の長期にわたって蓄積してきたデータであり、独自性が極めて高い。これらの大規模な情報を用いて解析を行うことで、より信頼性の高い解析が可能となる。

2. 研究の目的

本研究では、近交弱勢が見られており、かつ大規模な保険情報が利用できるイヌを対象とすることで、表現型と遺伝子型の情報収集との問題を解決し、ゲノムワイド解析、理論的解

析および分子生物学的実験による検証を行うことで、近交弱勢に影響する遺伝子を同定することを目的とした。

3. 研究の方法

アニコム損害保険株式会社の保険に加入している個体のうち、代表的な5犬種(トイプードル、ミニチュアダックスフンド、ゴールデンレトリバー、シバ、パグ)から口腔内の組織を採取するスワブを収集した(表1)。Illumina社のイヌの一塩基多型(SNP)アレイの品質基準をクリアした357個体を対象とし、これらの個体から代表的な5つの疾患情報(消化器疾患、皮膚疾患、筋骨格系疾患、泌尿器疾患、眼科疾患)を集めた。10年以上の保険契約を継続し、当該疾患分類において、一度以上保険請求がある個体を疾患群、一度も罹患していない個体を対照群とした。

近親交配の程度の指標として、ホモ接合の領域の長さで補正した近交係数(F値)であるFrohを、解析ソフトウェアであるPLINK⁽³⁾により計算した。

5つの疾患分類において、それぞれの疾患に罹患したか否かを指標とし、罹患群と対照群とのFrohの比較解析を実施した。Frohの群間の差の検定には、ウィルコクソンの順位和検定を用いた。

表1. 検体の内訳

品種	n
ミニチュアダックスフンド	119
ゴールデンレトリバー	66
パグ	32
トイプードル	96
シバ	44

4. 研究成果

図1に解析結果を示す。縦軸はFroh、横軸は犬種を示す。Frohが高いほど近親交配の傾向が強い。トイプードルの皮膚疾患では、近交係数が高い群が疾患になりにくい傾向($P = 0.009$)が見られた。そのほかの全ての項目で群間の違いは見られなかった。これらのことから、本研究では近交弱勢は検出されず、トイプードルの皮膚疾患においては、近交係数が高い方が疾患になりやすい傾向(異系交配弱勢)が見られた。

本研究では、SNPアレイの解析ののち、理論的解析および分子生物学的実験による研究計画を立てていたが、今回の解析結果から、近交弱勢は検出されなかったため、近交弱勢に関する追加の解析については実施しなかった。

イヌにおいて、異系交配弱勢はあまり知られていない現象である。本研究は、トイプードルの皮膚疾患という限られた疾患ではあるが、異系交配が皮膚疾患のリスクを高める可能性を示した。ゲノム情報をより詳細に調べることで、異系交配弱勢の影響を明らかにできる可能性があるため、本研究では、トイプードル3個体に関して、Illumina社のNovaSeq 6000による全ゲノム解読を実施した。研究期間の間に全ゲノムデータの解析に至らなかったが、今後、追加の個体において全ゲノムデータを取得し、疾患情報とも合わせた解析を行うことで、イヌにおいては報告が少ない異系交配弱勢の遺伝的基盤を明らかにできると考える。

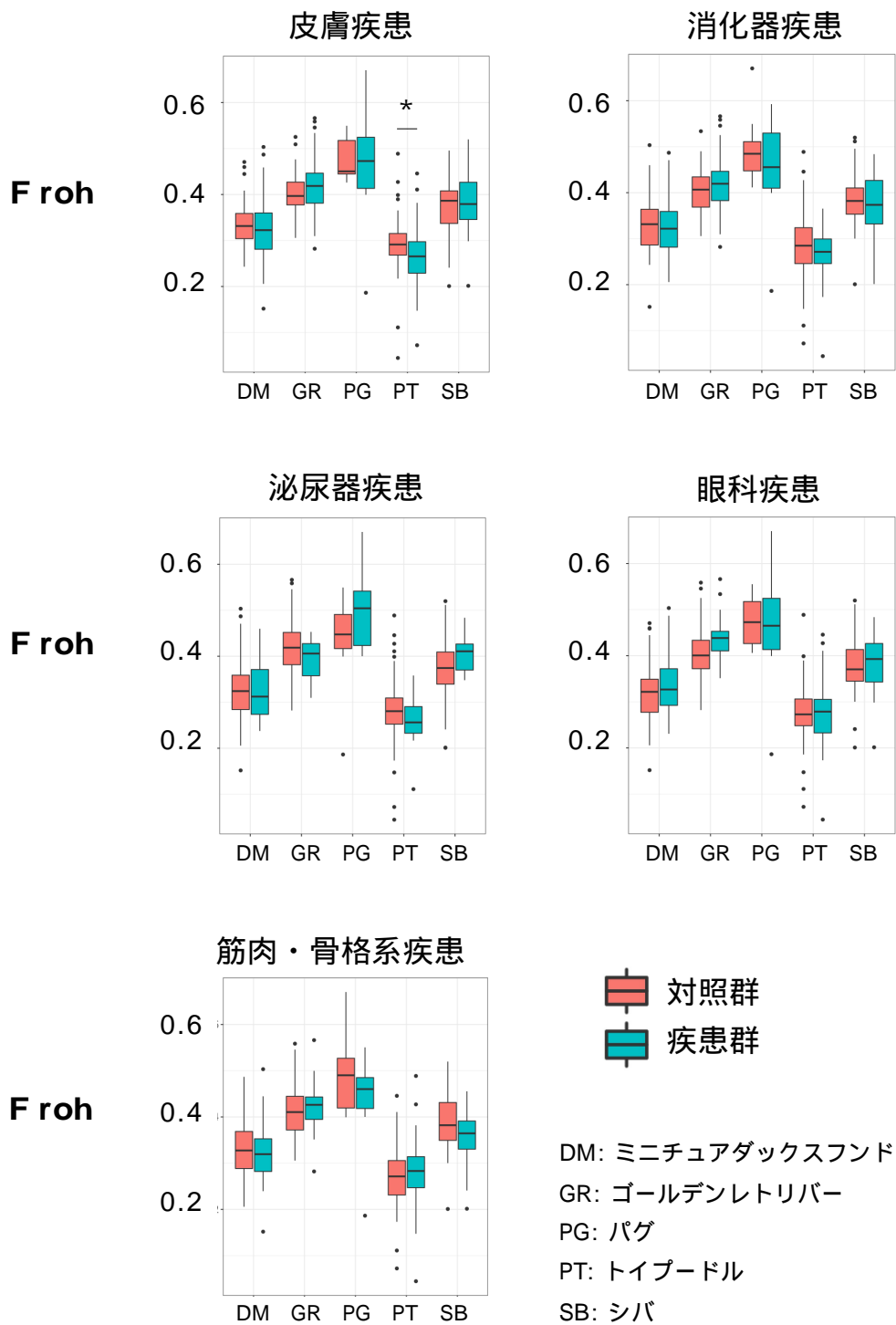


図1. 各疾患と近交度の関係

引用文献

- (1) Kristensen et al. (2010) Trends in Ecology and Evolution
- (2) Charlesworth & Charlesworth (1999) Genetics Research
- (3) Chang et al. (2015) GigaScience

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yuki Matsumoto, Napat Ruamrungsri, Genki Ishihara
2. 発表標題 Integrating Genome-Wide Association Study and Animal Insurance Data to Identify Genetic Region Associated with Skin Problem in Dogs
3. 学会等名 Plant and Animal Genome XXVIII (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松本悠貴
2. 発表標題 大規模保険情報・ゲノム情報解析によるイヌの疾患関連遺伝子の探索
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会（招待講演）
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------