

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：34316

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14567

研究課題名(和文) 黒毛和種におけるエピスタシス及び優性効果の全ゲノム探索と交配シミュレータの開発

研究課題名(英文) Exploring epistasis and dominance effect combinations in whole genome and developing breeding simulator for Japanese Black cattle

研究代表者

小野木 章雄 (Onogi, Akio)

龍谷大学・農学部・准教授

研究者番号：60760501

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、黒毛和種の枝肉形質において、全ゲノム情報を用いた遺伝子の組み合わせ(交互作用)による効果の推定を行い、相加×相加のエピスタシス効果が存在することを明らかにした。しかしその効果を用いても表現型の予測は向上しなかった。そのため組み合わせ効果を利用した交配シミュレータは現実的ではないことがわかった。一方で、予測が困難な原因として、組み合わせが膨大であること・予測される個体が新たな遺伝子組み合わせを常に保持することを示唆する結果を得た。以上から今後の黒毛和種育種およびその遺伝学的研究において有用な知見を得ることができたと考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

黒毛和種における遺伝子の組み合わせ効果、すなわち遺伝子間交互作用や遺伝子内の対立遺伝子間の交互作用、に関する報告はなく、本研究はそれらを明らかにした点で意義がある。当初の目的であった交配シミュレータは現実的でないことを示唆する結果が得られたものの、得られた結果は今後の育種や遺伝的解析の土台となりうる。そのため将来的にはより効率的な育種手法とつながり日本の畜産業の進展に貢献できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：This study estimated the amounts of genetic effects due to gene interactions for carcass traits of Japanese Black cattle using whole genome information. As a result, it was found that the additive-by-additive genetic effects showed a certain genetic variance on each trait. However, accuracy of phenotypic prediction was not improved using interaction effects. Thus, it was suggested that breeding simulation based on interaction effects is not realistic. Additional experiments suggested that prediction failed because interaction effects consisted of a plenty number of gene combinations and consequently predicted animals had new interactions that were unpredictable. These results will provide valuable information on future breeding of Japanese Black cattle and genetic analyses on the breed.

研究分野：量的遺伝学

キーワード：育種 黒毛和種 和牛 ゲノム選抜 ゲノミック予測 交互作用 エピスタシス 優性効果

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

遺伝子は複雑なネットワークの中で作用するため、遺伝子間の相互作用は生物の表現型、体重や気質など、に大きな影響を与えることがある(エピスタシス効果)。また同じ遺伝子でも対立遺伝子の組み合わせが異なるいわゆるヘテロ接合のとき、例えば母親由来がアデニン(A)で父親由来がグリン(G)のときなど、やはり表現型に大きな影響を与えることがある(優性効果)。このような遺伝子の「組み合わせ効果」がどの程度大きいかは、家畜において十分に解明されていないことが多く、日本の重要な家畜資源である黒毛和種においても明らかではない。一方でこのような「組み合わせ効果」が明らかになれば、より好ましい表現型、つまり肉量や肉質などの観察される性質、を備えた家畜を育成できる可能性がある。そのため遺伝子の「組み合わせ効果」の研究は、学術的・実用的双方から意義深い。

2. 研究の目的

本研究では黒毛和種肥育牛を対象とし、肉量・肉質と関連する枝肉形質について、遺伝子の組み合わせ効果の大きさを推定し、その組み合わせ効果を利用した交配シミュレータの開発を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

(一社)家畜改良事業団から提供された9,850頭の黒毛和種肥育牛のデータを用いた。枝肉形質として枝肉重量(CW)、ロース芯面積(REA)、バラの厚さ(RT)、皮下脂肪厚(SFT)、歩留基準値(YE)、脂肪交雑(BMS)を対象とした。遺伝子の組み合わせ効果は、ゲノム情報として一塩基多型(SNPs)の情報を用いることで推定した。ゲノム中に密に存在するSNPsを用いることで、個々のSNPを遺伝子の代わりとみなすことができる。合計で33,738 SNPsを用いた。

SNPsから遺伝子の組み合わせ効果を推定する方法としては、効果の大きな組み合わせをゲノム中から探索する方法と、組み合わせ効果がゲノム全体に散在するとしてその総量を推定する方法の2つが考えられる。専門的には、前者はSNP遺伝子型の全組み合わせの中から効果の大きなものを推定するスパース推定、後者はSNP遺伝子型の類似度をもとに組み合わせ効果の総量を変量効果として各個体について混合モデルで推定する方法を指す。当初は前者を試みる予定であったが、予備検証の結果、優性効果・エピスタシス効果いずれも個々の組み合わせの効果は小さく、前者は本研究に不向きであることが判明したため、後者を用いることとした。なおいずれの手法を用いても理論的に交配シミュレータは可能である。

遺伝子(SNP)間のエピスタシス効果には、2つの遺伝子両方がホモ接合のとき、片方がヘテロ接合のとき、両方がヘテロ接合のときに発揮される、それぞれ相加×相加効果、相加×優性効果、優性×優性効果がある。これらと同一遺伝子(SNP)内での組み合わせ効果(優性効果)を混合モデルで推定した。推定すべき効果が複数あるため、赤池情報量基準(AIC)を用いてモデル選択を行った(つまりどの効果を推定すべきかを決定した)。これにより作用の大きな効果だけが推定される。

交配シミュレータの実現性は、組み合わせ効果を利用することでどの程度表現型(観察された枝肉形質)の予測が向上するかに依存する。そこで10分割交差検証を行い、組み合わせ効果を利用した場合としない場合とで、予測の正確さを比較した。

4. 研究成果

各組み合わせ効果の大きさは、効果の分散で表すことができる。表1にその分散の推定値を示した。いずれの形質でも相加×相加のエピスタシス効果がある程度の分散を示す一方で、その他のエピスタシス効果は相加×優性効果がRTで示唆されたただけであった。また優性効果もRTでのみ示唆された。以上から、黒毛和種の組み合わせ効果は相加×相加のエピスタシス効果を中心に考えればよいことがわかった。

優性効果に関しては一つ発見があった。表2にSNPから計算したゲノム全体のヘテロ接合度が、各形質に与える影響を示した。1%ヘテロ接合度が増えるごとに、表現型の平均値がどの程度増減するかを示している。これによるとCW、REA、RT、SFTは増加し、YEとBMSは減少することがわかった。つまり優性効果は表現型の分散には寄与していないものの、平均値には影響を与えることがわかった。ゲノム全体のヘテロ接合度は近親交配により減少するが、形質によって近親交配の影響が異なることが示唆された。

以上の結果から、RT以外は相加×相加のエピスタシス効果を利用して、RTはさらに優性効果と相加×優性効果を利用して、表現型の予測を行った。その結果、組み合わせ効果を利用しても予測能力はほぼ向上しなかった(表3)。この結果から、組み合わせ効果を利用した交配シミュレータは実現困難であることが分かった。

表 1 各効果の分散推定値. 相加効果は相加的な遺伝子の効果を表す.
 優性効果・相加×相加効果・相加×優性効果が組み合わせ効果.
 全効果についての分散を加えると表現型の分散となる.
 空欄は分散が小さかったために推定から除外されたことを示す

	CW	REA	RT	SFT	YI	BMS
相加効果	1061.2	37.2	0.200	0.236	0.959	1.754
優性効果			0.004			
相加×相加効果	412.5	14.4	0.091	0.066	0.443	0.517
相加×優性効果			0.112			
残さ	724.2	38.6	0.222	0.219	0.888	1.488

CW, 枝肉重量; REA, ロース芯面積; RT, バラの厚さ; SFT, 皮下脂肪厚;
 YI, 歩留基準値; BMS, 脂肪交雑

表 2 ヘテロ接合度が表現型に与える影響.

ゲノム全体のヘテロ接合度が 1%上昇すると
 表現型の平均値がどの程度変化するかを表す. 単位は注釈参照.

CW	REA	RT	SFT	YI	BMS
4.255	0.366	0.052	0.041	-0.007	-0.017

CW, 枝肉重量 (kg); REA, ロース芯面積 (cm²); RT,
 バラの厚さ (cm); SFT, 皮下脂肪厚 (cm);
 YI, 歩留基準値 (%); BMS, 脂肪交雑 (1-12)

表 3 表現型予測の正確さ. 10 分割交差検証で得られた

予測値と表現型値とのピアソン相関係数を表す.

表現型値は月齢や肥育農家などの効果で補正している.

組み合わせ効果	CW	REA	RT	SFT	YI	BMS
なし	0.630	0.541	0.449	0.550	0.546	0.596
あり	0.632	0.546	0.450	0.552	0.552	0.599

CW, 枝肉重量; REA, ロース芯面積; RT, バラの厚さ; SFT, 皮下脂肪厚;
 YI, 歩留基準値; BMS, 脂肪交雑

しかし、相加×相加のエピスタシス効果は小さくなく（表 1）、なぜこの効果を利用しても予測が向上しないのかという疑問が生じた。そこでデータ全体（9850 頭）から一部を抜き取りエピスタシス効果の大きさ（分散）と、各個体の効果（変量効果）を再度推定し、それが全データを用いた場合からどの程度変動するかを調べた。その結果、分散はデータ数が減少してもあまり変わらないのに対し（図 1）、個体の効果（変量効果）は、その個体がデータに含まれないと大きく変動することがわかった（図 2）。つまり、エピスタシス効果を利用してある個体の表現型を予測しようとしても、その個体の表現型が得られない状態でのエピスタシス効果の推定値（つまり予測値）は、非常に信頼性が低いことがわかった。この原因は明確ではないが、おそらくエピスタシス効果を生じている遺伝子（SNP）の組み合わせが膨大なため、予測される個体が常に新しい組み合わせ、つまり予測困難な組み合わせ、を保持していることが原因と考えた。

以上から本研究では、黒毛和種の枝肉形質における遺伝子組み合わせ効果の推定を行い、相加×相加のエピスタシス効果がある程度存在することを明らかにした。しかしながらその効果を表現型の予測に用いることは困難で、当初目標としていた交配シミュレータは現実的ではないことがわかった。一方で、予測が困難な原因として、組み合わせが膨大であること・予測される個体が新たな遺伝子組み合わせを常に保持することを示唆し、今後の家畜育種および遺伝学的研究において有用な知見を得ることができた。

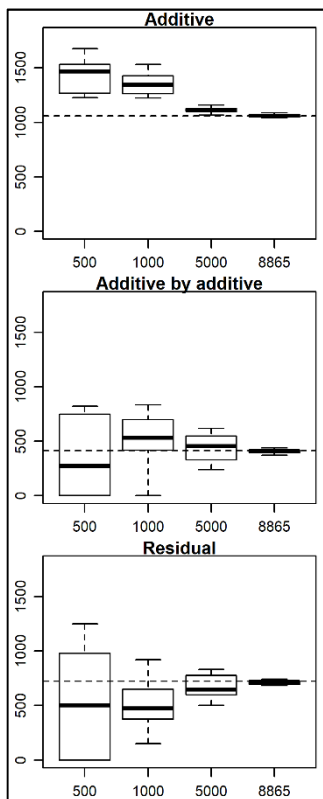


図 1 データ数を減少させたときの分散の推定値変化. 形質は枝肉重量. Additive は相加的効果, Additive by additive は相加×相加効果 (組み合わせ効果), Residual は残さを表す. 横軸はデータ数, 縦軸は分散推定値. 10 回繰り返した結果を箱ひげ図として示している. 横の破線は全データを用いた推定値 (1061.2, 表 1). およそ半分 (5000) 程度までデータ数を減らしても, 相加×相加効果をはじめ, 各効果の分散の推定値はあまり変化しないことを示している. 8865 は全体の 10 分の 9 のデータ数 (10 分割交差検証での学習用データ数) に相当する

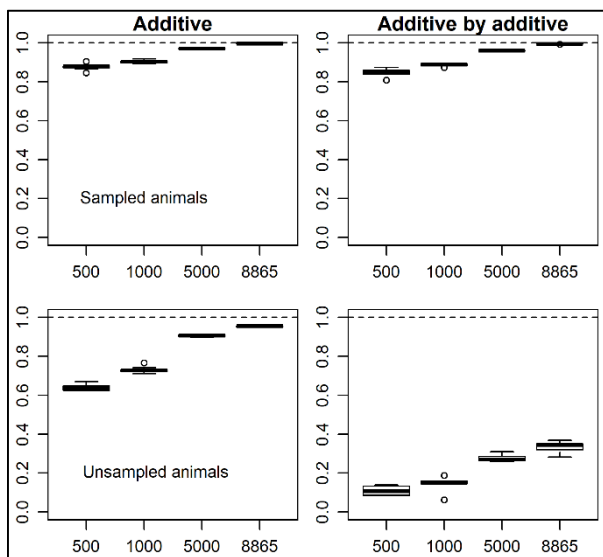


図 2 データ数を減少させたときの各個体の変量効果の推定値変化. 形質は枝肉重量. Additive は相加的効果, Additive by additive は相加×相加効果 (組み合わせ効果) を表す. 上側 2 つは推定用データに含まれる個体の推定値, 下側 2 つは含まれない個体の推定値についてのプロット. 横軸はデータ数, 縦軸は全データを用いた推定値との相関係数で 1 に破線を引いた. 10 回繰り返した結果を箱ひげ図として示している. 相加×相加効果の場合, データに含まれない個体の推定値 (予測値) が, データがある場合から大きく変わることがわかる.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Akio Onogi, Toshio Watanabe, Atsushi Ogino, Kazuhito Kurogi and Kenji Togashi	4. 巻 未定
2. 論文標題 Genomic prediction with non-additive effects in beef cattle: stability of variance component and genetic effect estimates against population size	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Genomics	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小野木章雄, 荻野敦, 黒木一仁, 富樫研治
2. 発表標題 黒毛和種における優性効果を考慮した 交配シミュレーション
3. 学会等名 日本畜産学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野木章雄, 渡邊敏夫, 荻野敦, 黒木一仁, 富樫研治
2. 発表標題 黒毛和種の枝肉形質における優性効果の詳細
3. 学会等名 日本動物遺伝育種学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野木章雄, 渡邊敏夫, 荻野敦, 黒木一仁, 富樫研治
2. 発表標題 黒毛和種における組換え頻度の遺伝解析
3. 学会等名 日本動物遺伝育種学会
4. 発表年 2020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
---------	---------