

# 「畜産ゲノムの研究と遺伝病の克服」

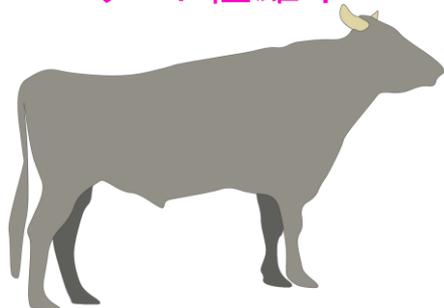
和牛ゲノムデータベースによる  
遺伝的不良形質の原因変異の迅速な解明

講師:

琉球大学 農学部 亜熱帯農林環境科学科  
佐々木 慎二

東京大学 大学院新領域創成科学研究科  
鈴木 穰

エリート種雄牛



凍結精液



エリート種雄牛

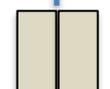


始祖牛(共通祖先)

健常(父)



健常(母)



健常



健常



健常



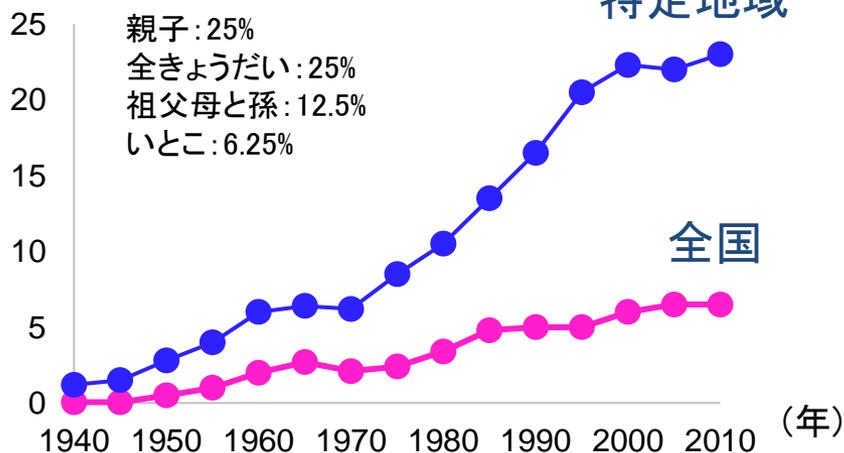
発症

劣性変異  
(潜性変異)



枝肉成績

(%) 近交係数

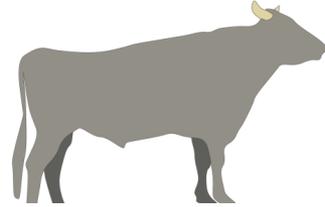


IARS異常症

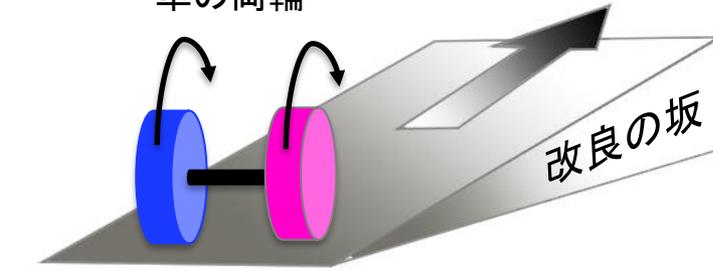
Hirano, 2013, Plosone

# 背景：黒毛和種の1)改良と、2)遺伝的不良形質の制御

[持続的な改良・生産]

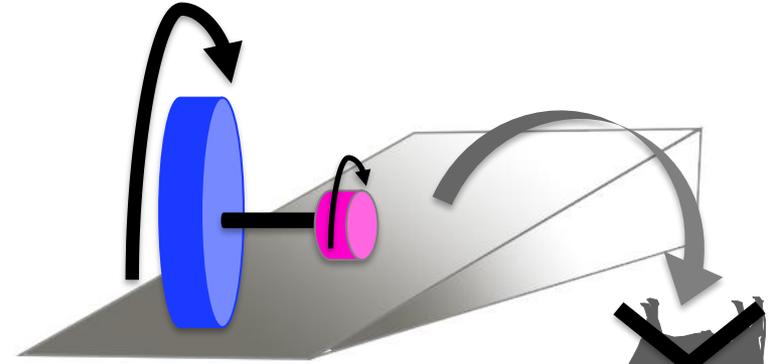


車の両輪



1) 育種改良 2) 遺伝的不良形質制御

近交化



1) 育種改良 2) 遺伝的不良形質制御  
(ゲノム選抜)

[損害]

1) 迅速、確実に有害変異を特定  
2) DNA診断法の開発

補強

和牛ゲノムデータベース(WGDB)

\* 黒毛和種集団の多型、変異を網羅



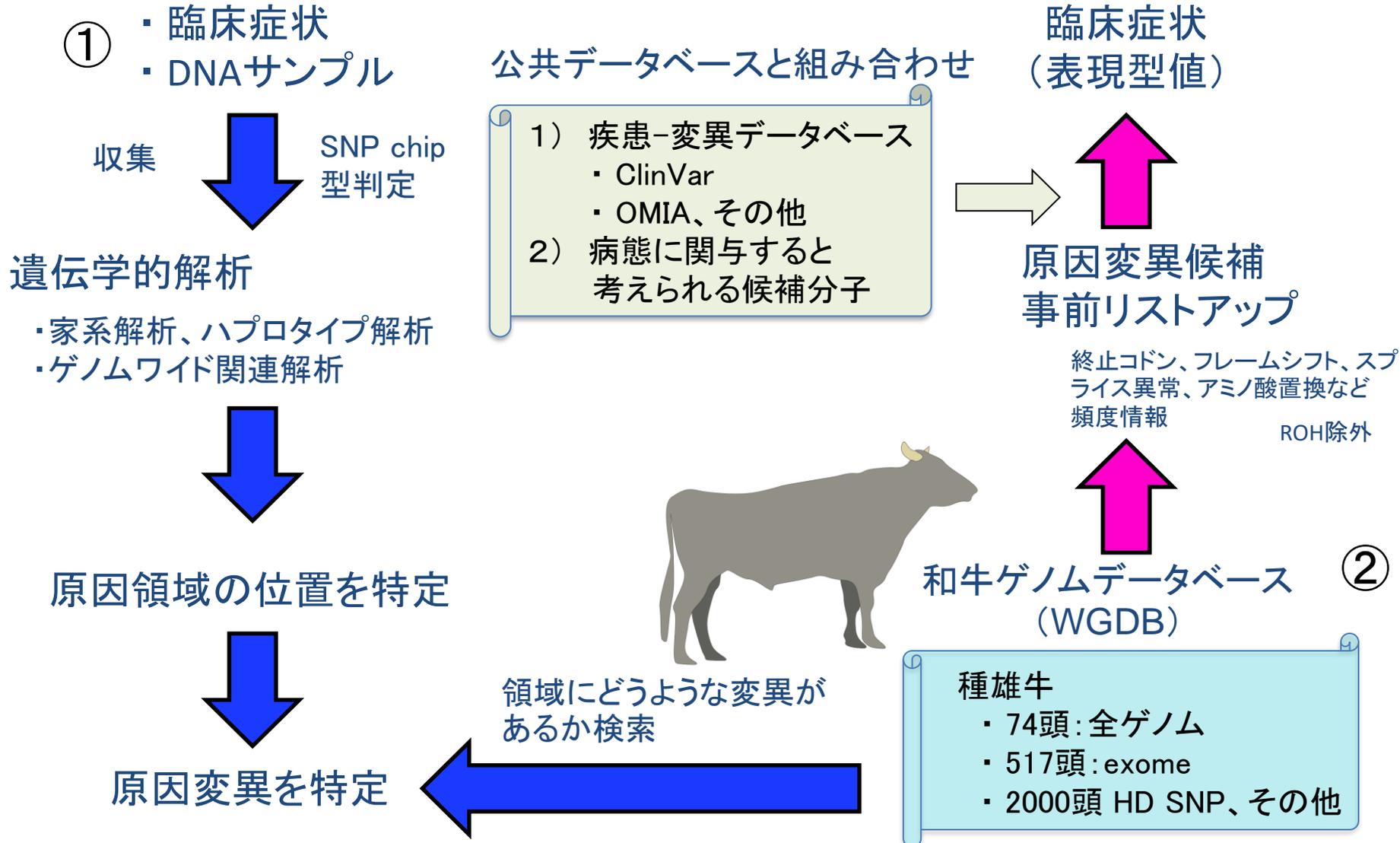
日本中央競馬会  
特別振興資金助成事業

黒毛和種の強化ゲノム情報の改善・活用事業(令和2-4年度)  
畜産技術協会、東京大学、琉球大学

# 背景：WGDBを活用した原因変異の特定の流れ

## [順遺伝学的手法]

## [逆遺伝学的手法]



# 和牛ゲノムデータベース（WGDB）へ至る経緯

---

- 1) ウシのゲノムツールの開発の経緯（杉本所長）
- 2) 和牛ゲノムデータベース（WGDB）
  - ・ 活用（2例）
  - ・ 管理（和牛ゲノムデータベース協議会）
- 3) ウシのゲノムツールの今後

# ウシのゲノムツール開発

畜産技術協会附属動物遺伝研究所  
所長 杉本喜憲

1993.4 動物遺伝研究所 (Shirakawa Institute of Animal Genetics: SIAG)

マイクロサテライトマーカーの開発  
DIKマーカー (Doubutsu Iden ken)

福島県白河



1994 連鎖地図 BovMap < 参画  
USDA-MARC

1997 連鎖地図 USDA-MARC

1236個のマイクロサテライト(スタンダード)

2000 マイクロサテライトの大規模な開発、高密度化

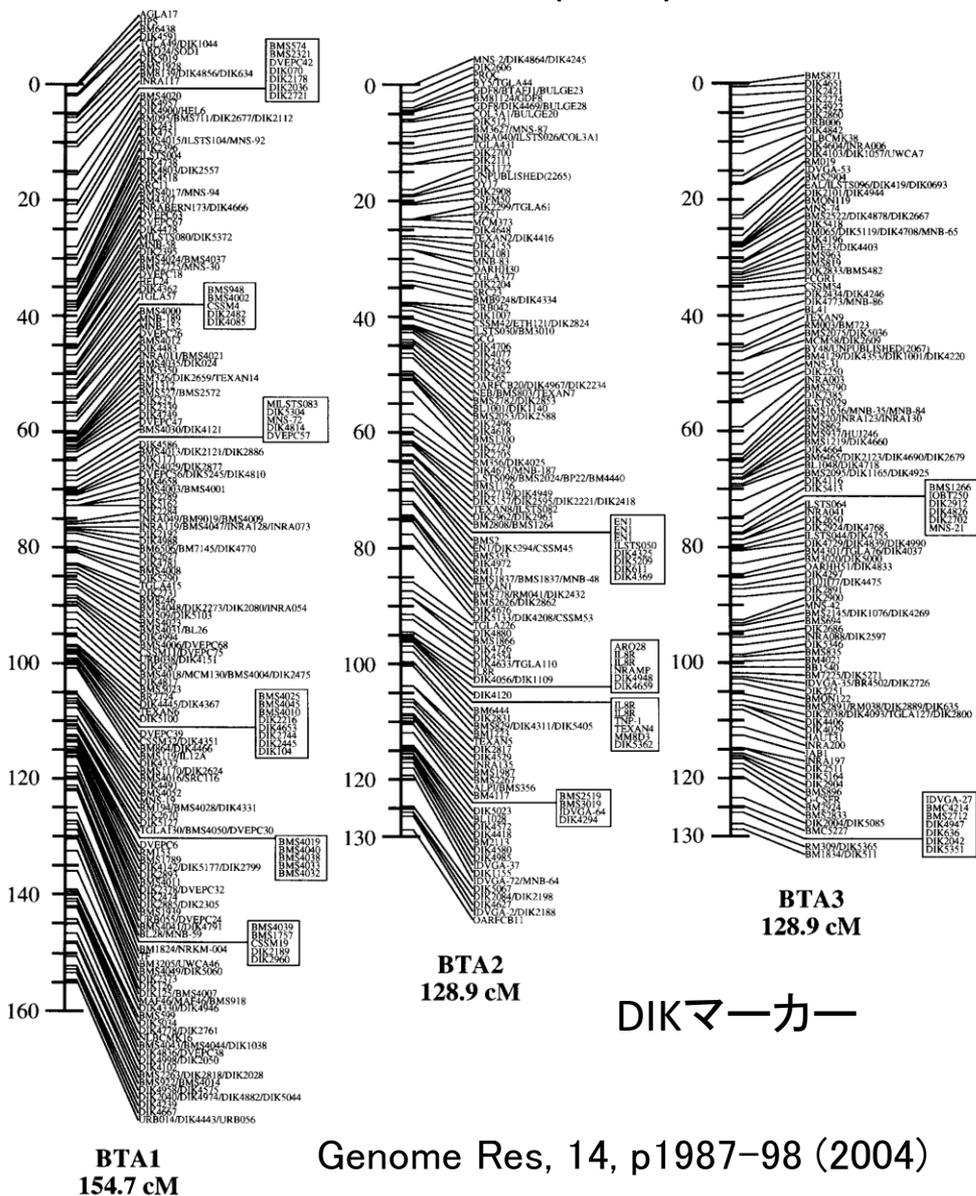
2004 連鎖地図: 3,802種マイクロサテライト: Shirakawa-USDA 連鎖地図

物理地図: SUN-RH 物理地図 (Shirakawa-University of Nevada Radiation Hybrid)

2009 ウシゲノム解読(1頭のヘレフォード)

# Shirakawa Institute of Animal Genetics (SIAG)

## 連鎖地図 (2004)



## ウシゲノムの解読に寄与 (2009)



Science, 324, p522-528

# 参照ゲノムの公開(2009)

## 1) 参照ゲノム



## 2) 次世代DNAシーケンサーの普及

← Short read (100-250bp)  
mapping



多様体(多型、変異)の網羅的解析

## 3) SNPチップの市販

(2007)

384検体 / 3日間  
3万~77万SNP  
5千~1.9万円



Illumina  
iScan



## 4) 多数の個体データベース

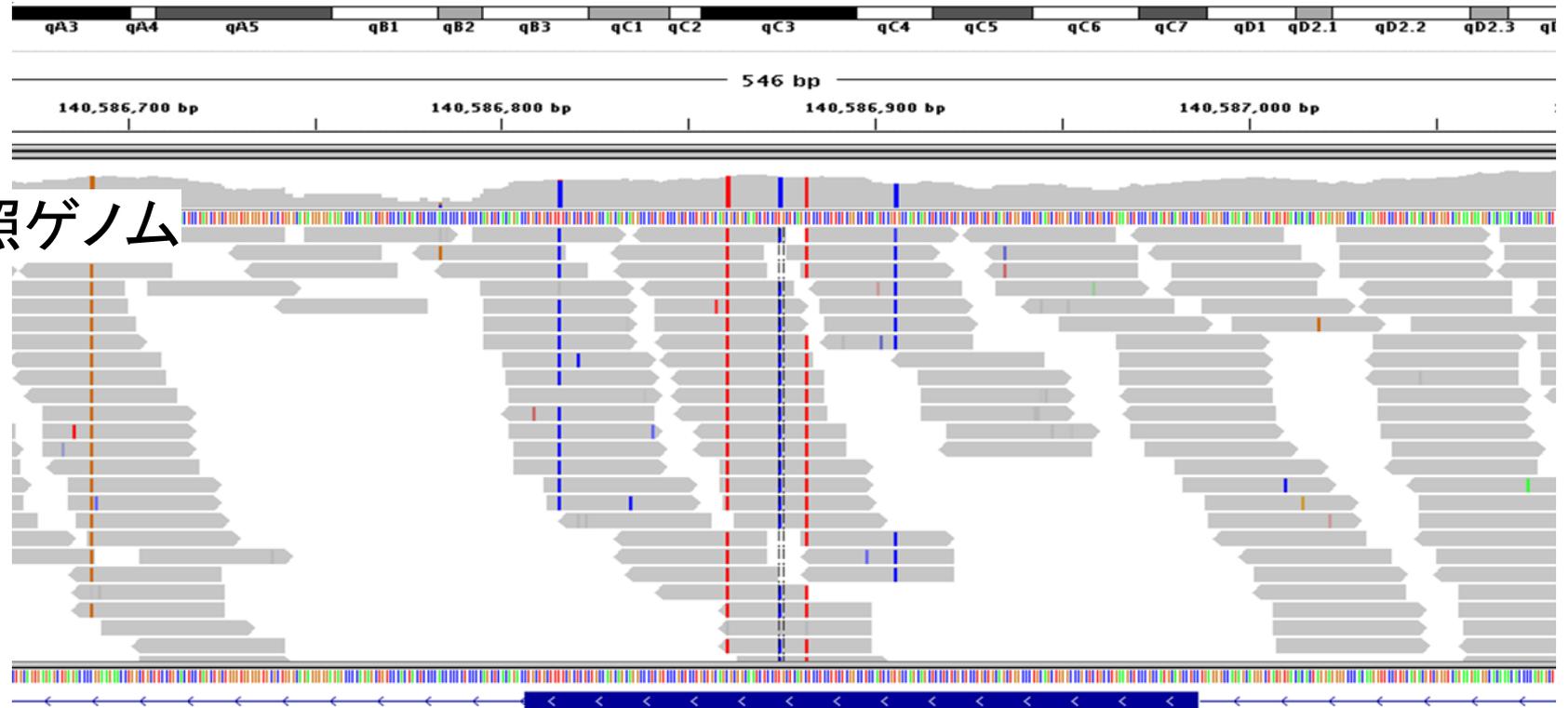
(例:ヒト) \* 1000 genome project  
\* deCODE genetics  
個人個人のゲノムの違い

ウシの利点

- 1) 血縁関係が近いため、少数個体の解析で、集団の多様体を網羅できる。
- 2) 凍結精液が保管

# 参照ゲノムのおかげでリシーケンスできる

参照ゲノムに短いDNA断片をマッピングすることで  
多型、変異を検出

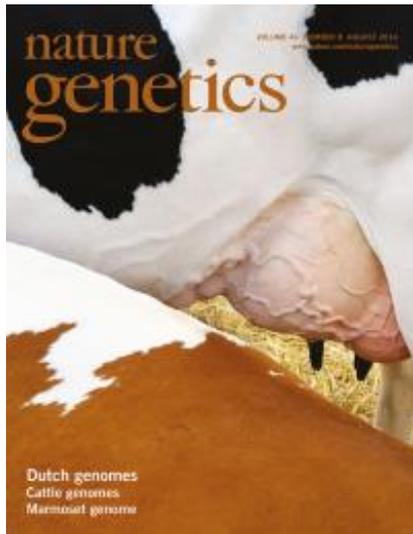


短い断片と参照ゲノムを比較(マッピング)

# ウシのゲノムツール開発

## 和牛は我が国の遺伝資源

- 2012 1000 bull genome project  
(国際コンソーシアム)
- 2014 234頭の雄牛ゲノムの公開



129: ホルスタイン  
47: アンガス  
43: シンメンタール  
15: ジャージー

Nature Genet, 46, p858-65

- 2020 1000 bull genomes project  
5,000 cattle  
(200+ breeds of Bos species)  
「公開を前提」

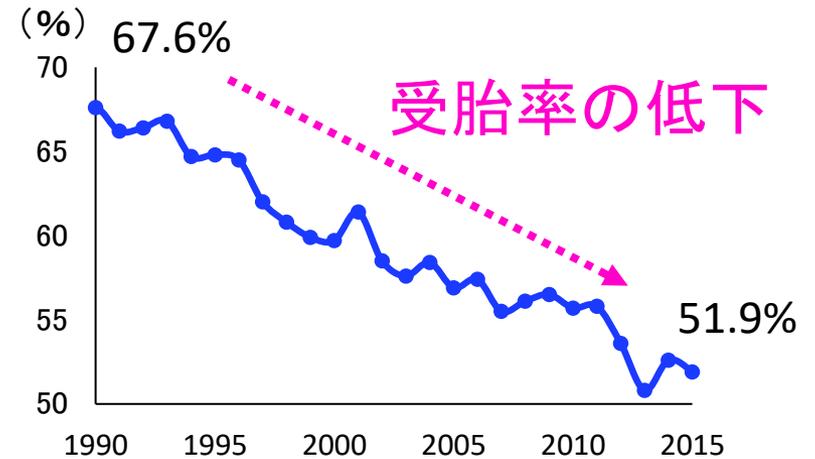
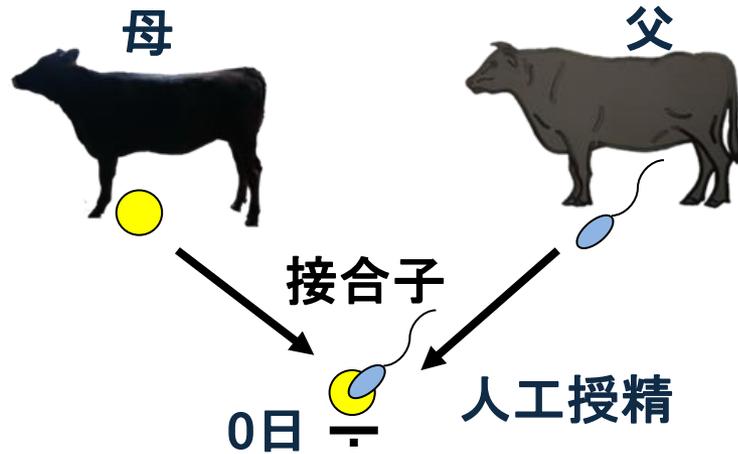
- 2012 和牛ゲノムデータベース  
「和牛の胚死滅を引き起こす劣性変異の探索」農食事業  
エクソーム(個別)
- 2015 「和牛の多様体データベースの構築による子牛生産阻害因子の迅速な解明」生研支援センター  
エクソーム(集団)、全ゲノム
- 2017 和牛のゲノム情報強化事業(JRA)  
プラチナゲノム(haplotypeレベル)
- 2018 「和牛のゲノムデータベースと地域サンプルを活用した生産阻害因子解明のための解析プラットフォームの構築」生研支援センター  
データベースの構築
- 2020 黒毛和種の強化ゲノム情報の改善・活用事業(JRA)  
データベースの改善、利活用

# 和牛ゲノムデータベース（WGDB）へ至る経緯

---

- 1) ウシのゲノムツールの開発の経緯（杉本所長）
- 2) 和牛ゲノムデータベース（WGDB）
  - ・ 活用（2例）
  - ・ 管理（和牛ゲノムデータベース協議会）
- 3) ウシのゲノムツールの今後

# WGDB活用事例 1 : 劣性変異によって起こる胚死滅



1~3回目受胎率(家畜改良事業団調べ)

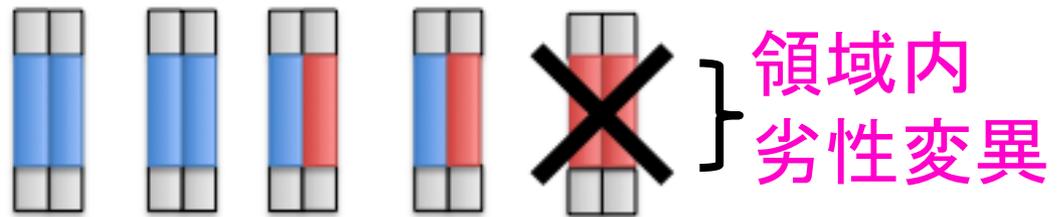


胚死滅

小さすぎてサンプリングでない。  
genome DNAを取ることができない。

\* ハプロタイプ解析

健全の成牛



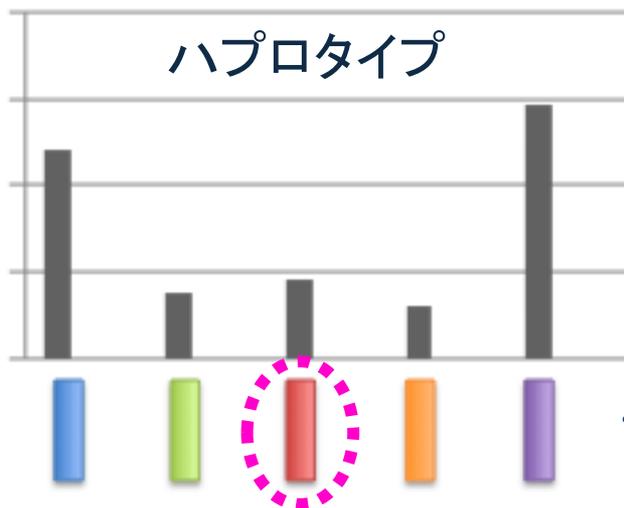
\* ゲノム選抜で、健康な牛の数万から数十万頭のSNPデータ

VanRaden, PM, 2011

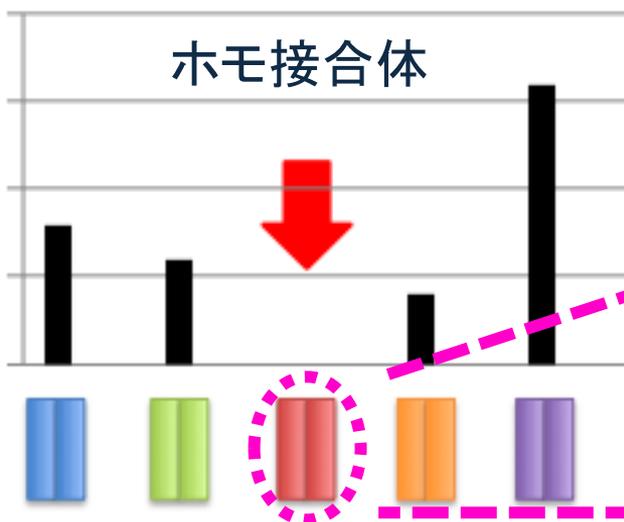
# ハプロタイプ解析

25ヶ月齢以上の成牛  
4,843頭の高密度SNPデータ  
(32,131 SNP / 頭)  
2-100 SNPウインドウ

ハプロタイプ  
頻度



ホモ接合  
頻度



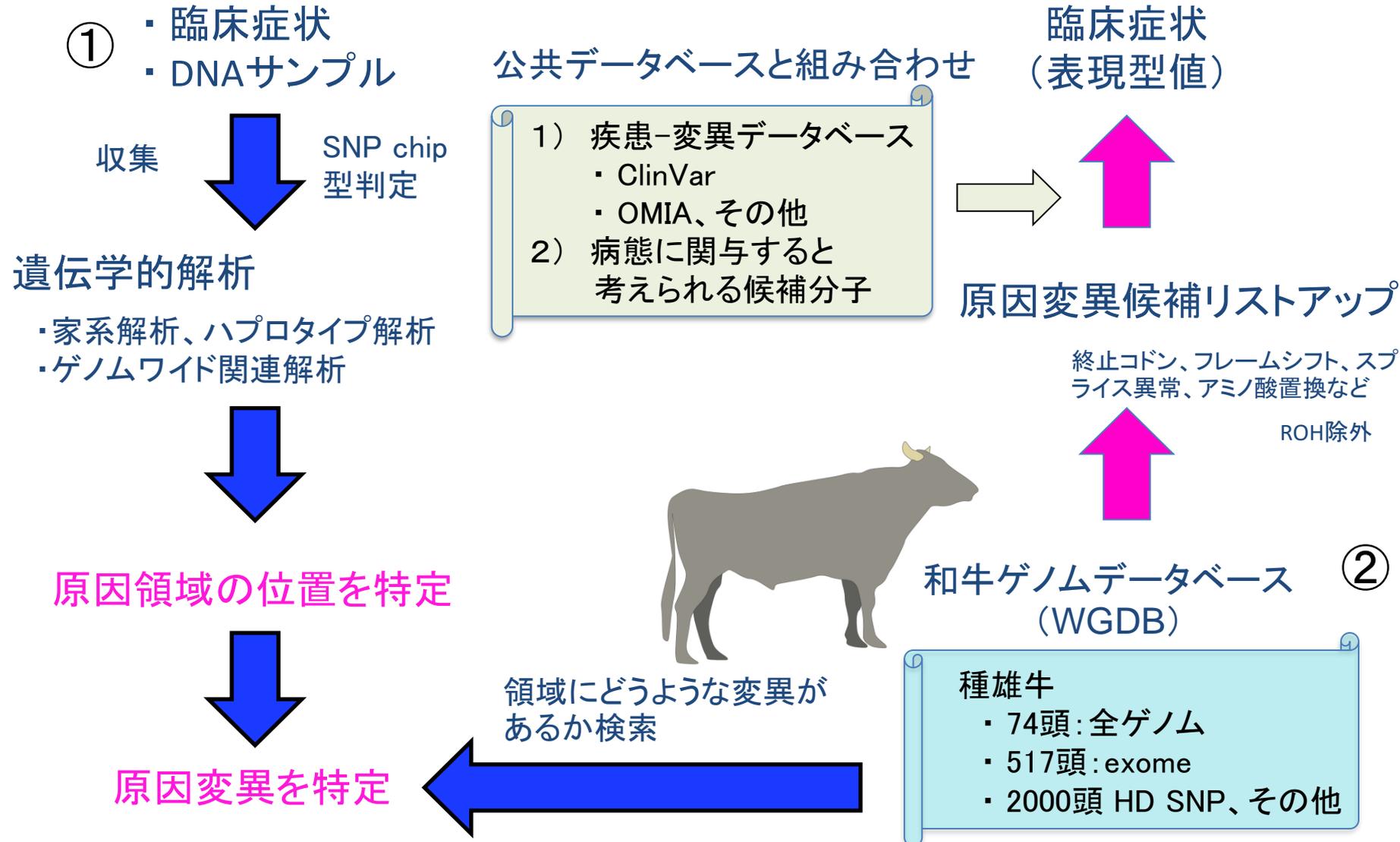
7領域  
劣性変異

\* 成牛までに死亡している

# 背景：WGDBを活用した原因変異の特定の流れ

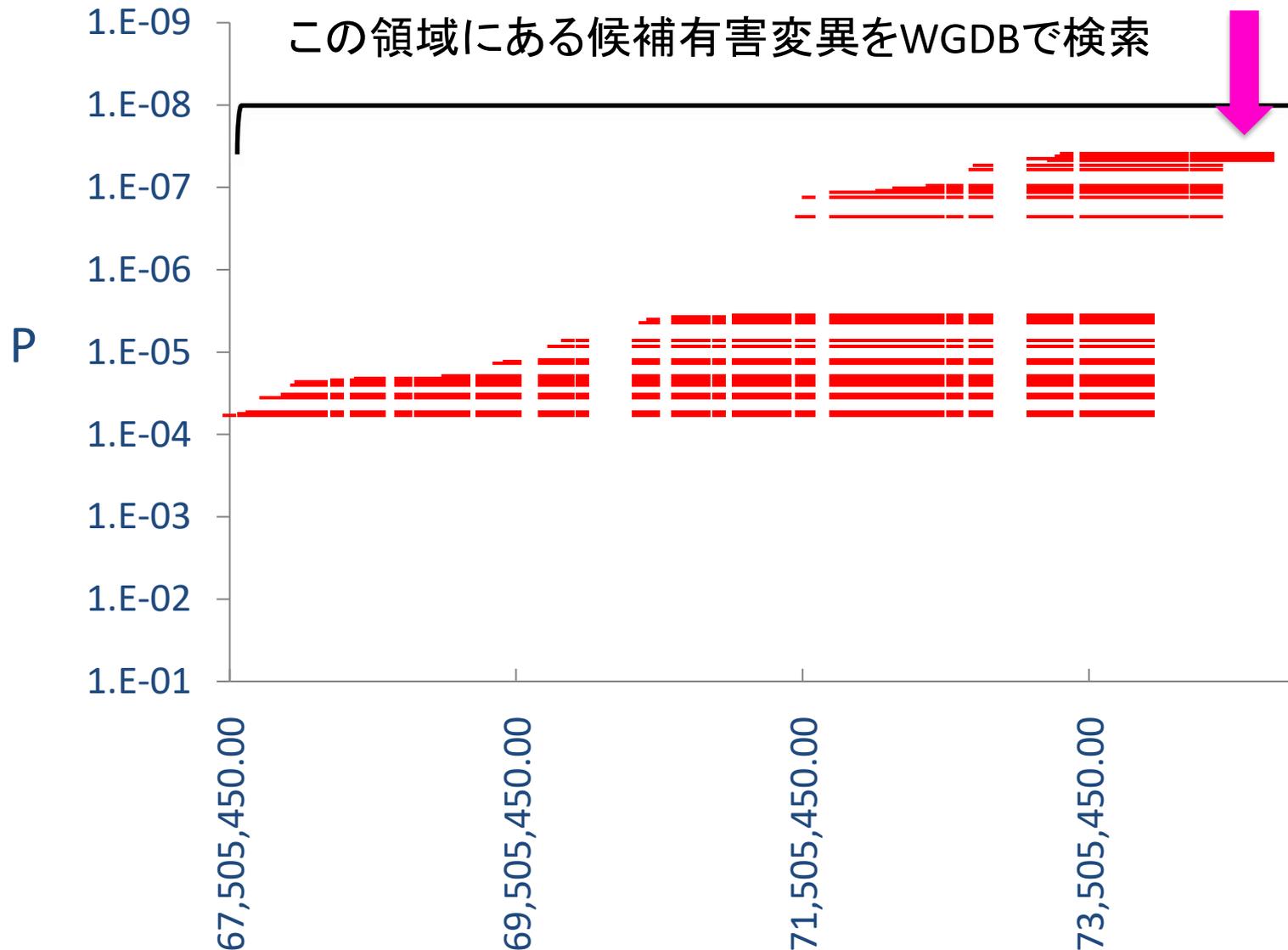
## [順遺伝学的手法]

## [逆遺伝学的手法]



# 17番染色体のリスクハプロタイプ領域 (7.5Mb)

CDC45に有害変異 (g.74743512 G>T)



# 黒毛和種で胚死滅を引き起こすのリスクハプロタイプ、リスクアレル

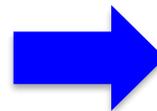
健全集団でハプロタイプ頻度が約5%あるのに、ホモ接合が存在しない領域

番号	染色体	領域(Mb)	ハプロタイプ長(kb)	構成 SNP 数	頻度	ホモ頭数	
						観測	期待
1	1	72.5-73.0	504	10	4.90%	1	11.8
2	1	75.3-76.8	1,548	21	4.90%	1	11.5
3	4	70.6-71.4	777	6	4.50%	0	9.9
4	8	68.8-81.3	12,495	157	4.60%	0	10.2
5	8	82.6-88.9	6,286	85	5.20%	0	13
6	10	29.7-34.1	4,406	54	5.00%	0	11.9
7	17	67.5-74.9	7,460	115	4.50%	0	9.7



WGDBを活用してCDC45に有害変異(g.74743512 G>T)

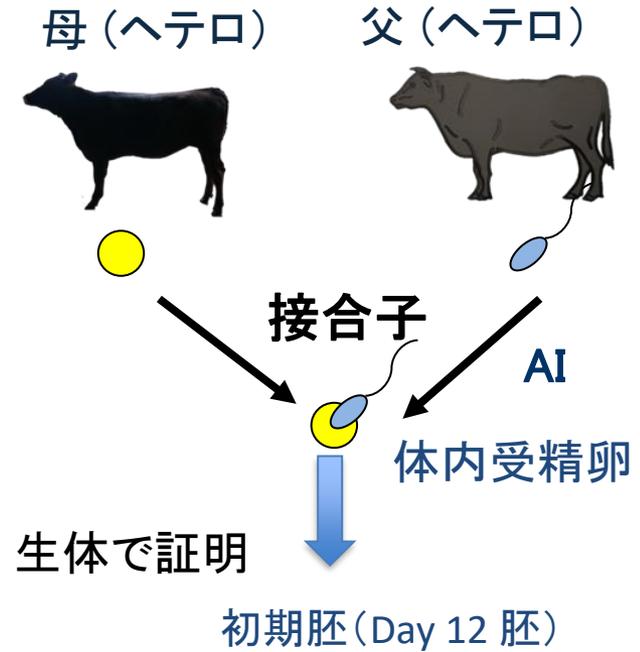
雌	OBS	Frq (OBS)	EXP	Frq (EXP)
G/G	542	0.79	549.8	0.798
G/T	147	0.21	131.3	0.19
T/T	0	0	7.8	0.01
	689		T allele freq = 0.11	



chi = 9.83  
P = 0.0017

胚死滅を引き起こす劣性変異

ヘテロ接合同士の交配(4ペア)



	OBS	EXP
G/G	7	8.5
G/T	27	17.0
T/T	0	8.5
	34	P=0.0001

Scientific Reports, 11:6687 (2021)

# WGDB活用事例 2 : 胎膜水腫

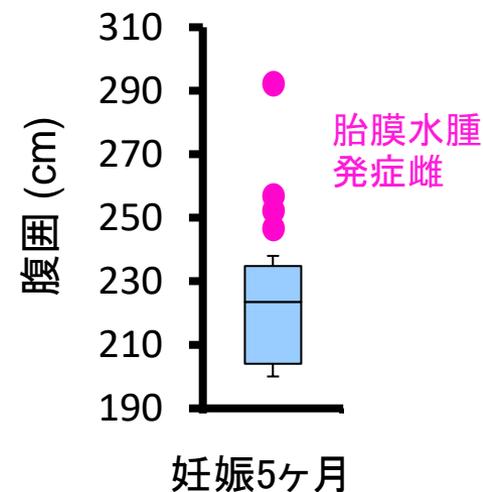
[正常母牛]



[発症母牛]

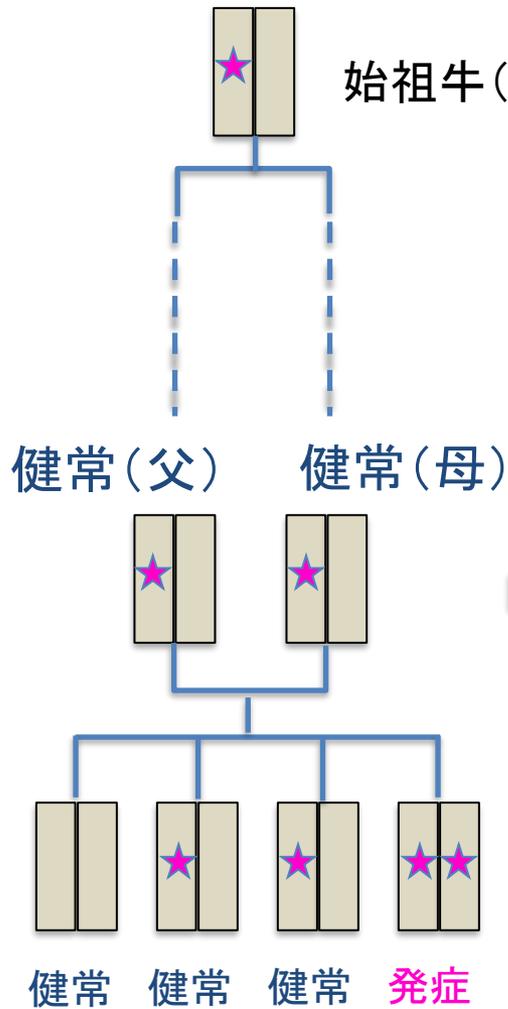


胎膜水腫を発症した雌の胎子



- 1、受精卵移植(同じ親の組み合わせ)で黒毛、ホルスタインでも胎膜水腫
- 2、特定種雄牛の後代で発生事例35件/5年間
- 3、0.083%(一般集団0.01%)
- 4、17例で母子とも死亡

# 劣性の遺伝様式



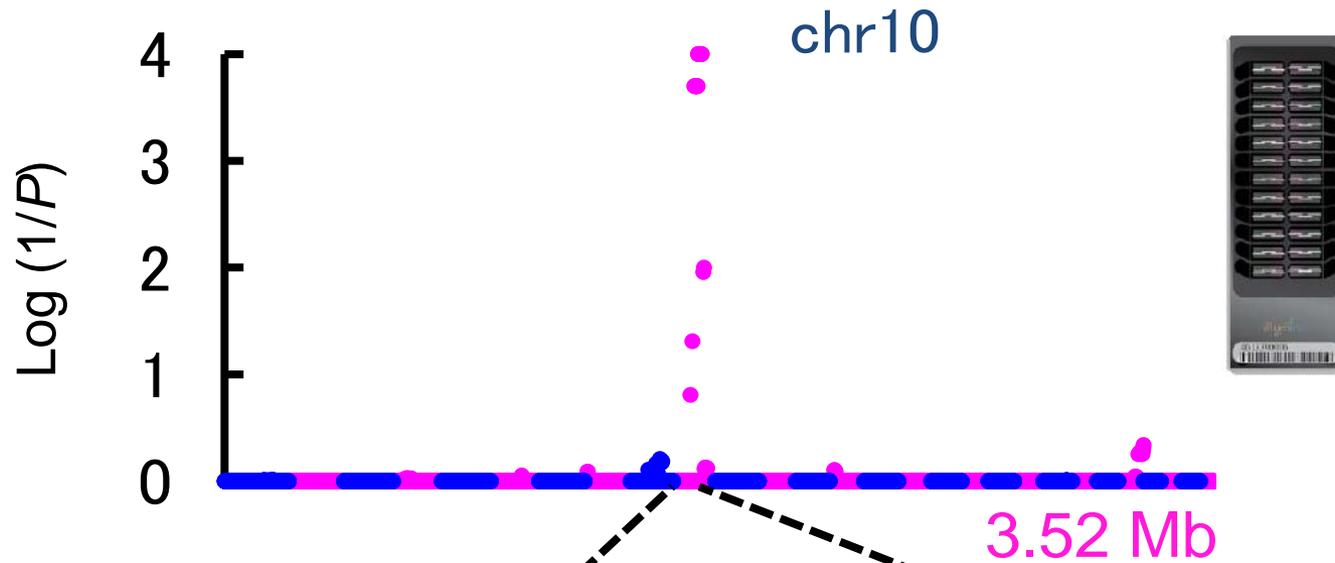
劣性変異が存在するゲノム領域が備えるべき要件

- 1) 発症胎子: リスクタイプがホモ接合
- 2) 正常子牛: ヘテロ接合、または、正常型のホモ接合
- 3) 発症胎子の父、母: ヘテロ接合
- 4) 共通祖先: ヘテロ接合
- 5) 1-4) のリスクタイプが共通の由来

>> 同祖性 IBD (Identical by descent)

劣性変異が存在するゲノム領域の検索

# ハプロタイプ解析による発症子牛の共通ゲノム領域



発症6頭

対照17頭

AA=blue

BB=light blue

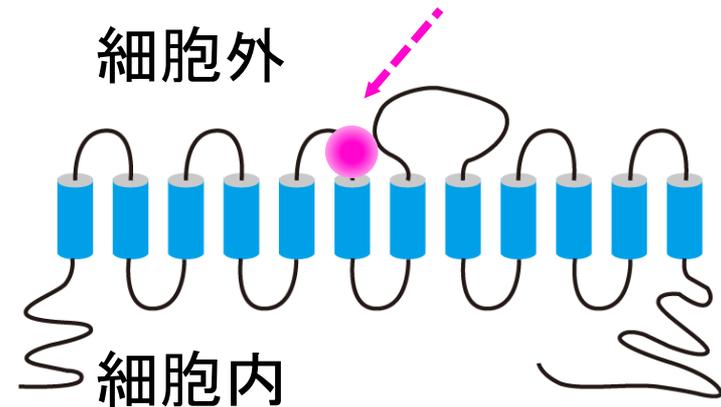
- 発症個体で共通してホモ接合
- 両親がヘテロ、共通祖先から伝達
- 正常成牛450頭でホモ接合なし

常染色体劣性遺伝

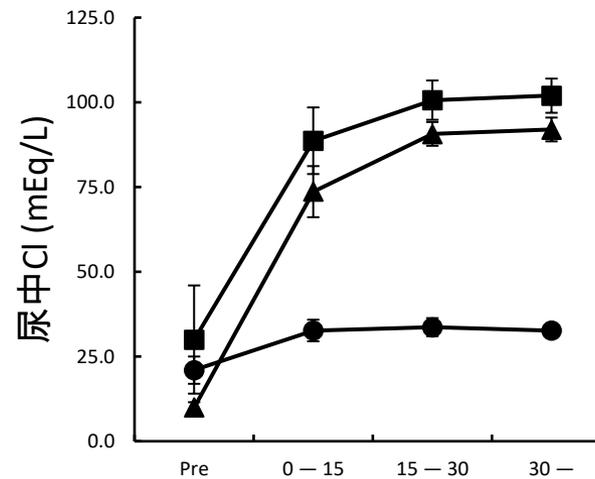
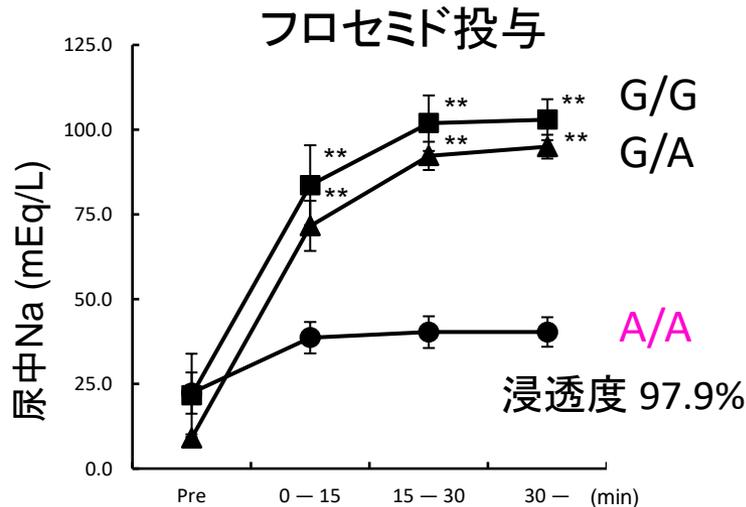
# SLC12A1 (g.62382825G>A, pPro372Leu)

Cattle\_risk-allele  
 Cattle\_ref-allele  
 Human  
 Chimpanzee  
 Rhesus monkey  
 Dog  
 Mouse  
 Rat  
 Chicken  
 Xenopus

NEKRARGFFNYQASIFAENFG**L**SFTKGE  
 NEKRARGFFNYQASIFAENFG**P**SFTKGE  
 NEKKS**R**GFFNYQASIFAENFG**P**RFTKGE  
 NEKKS**R**GFFNYQASIFAENFG**P**RFTKGE  
 NEKKS**R**GFFNYQASIFAENFG**P**RFTKGE  
 NEKKS**R**GFFNYQASIFAENFG**P**SFTKGE  
 NEKKS**R**GFFNYQASIFAENFG**P**SFTKGE  
 NEKKS**R**GFFNYQASIFAENFG**P**SFTEGE  
 NEKK**A**RGFFNYQASIFAENFG**P**DFRSGE  
 KEK**R**AQGFFNYQATIFAENFG**P**DFRNGE  
 .\*\*...\*\*\*\*\*.\*\*\*\*\*.\*..\*\*\*



- 1)  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ の共輸送体(フロセミドのターゲット)、腎臓の水の再吸収
- 2) 腎臓発現(ヘンレのワナ上行部、遠位尿細管)
- 3) ヒトバーター症候群I型の原因遺伝子



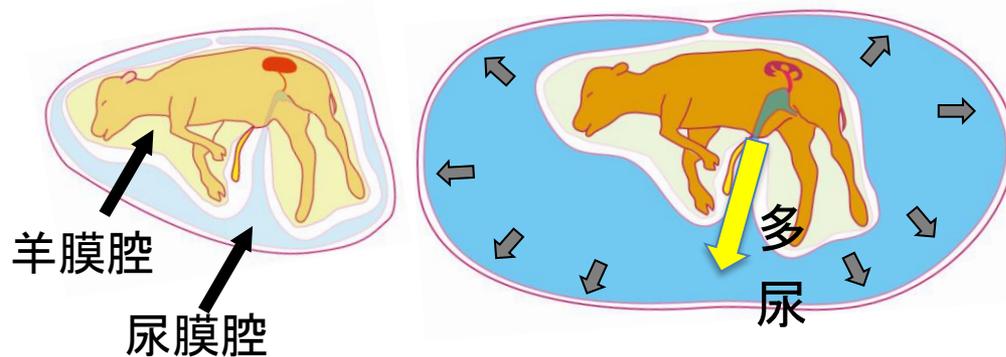
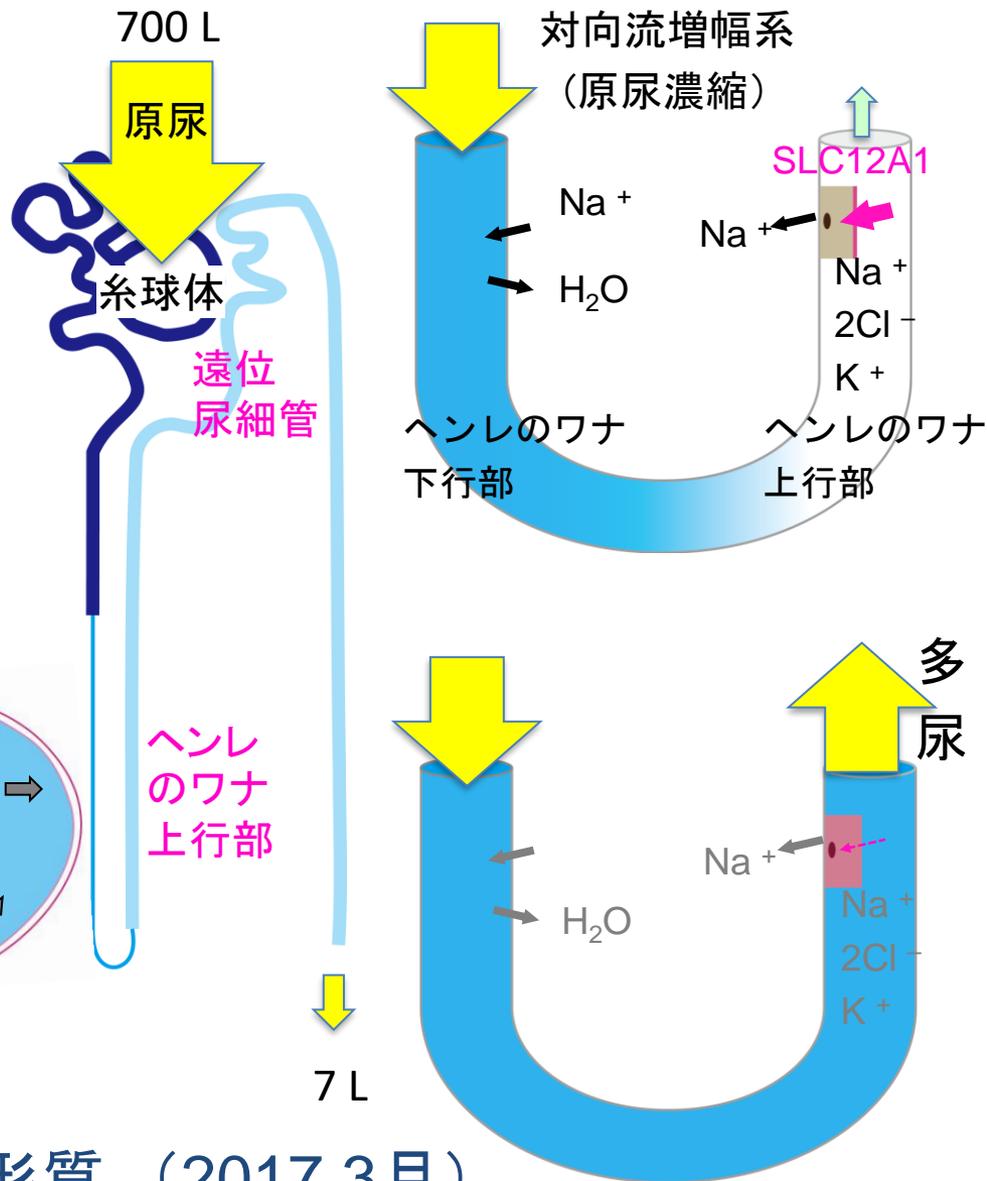
Animal Science,  
 88, p1459-1464  
 (2017)

# ウシのバーター症候群I型

BMC Genomics,17:714 (2016)

[正常母牛]

[発症母牛]

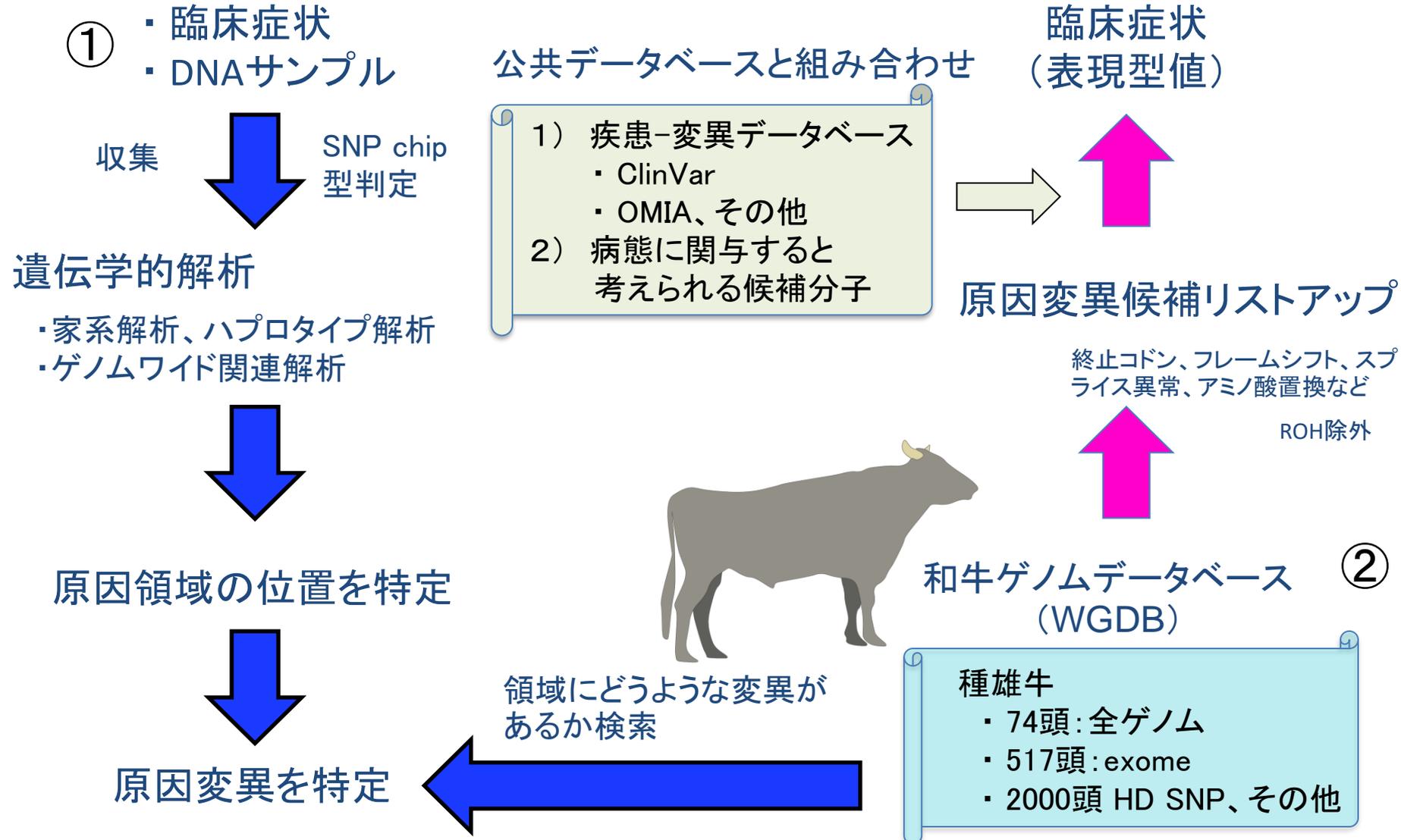


農林水産省 > 指定遺伝的不良形質 (2017.3月)

# 背景：WGDBを活用した原因変異の特定の流れ

## [順遺伝学的手法]

## [逆遺伝学的手法]



# 和牛は我が国、かつ各地域の遺伝資源



和牛遺伝資源国内活用協議会 ポスター

## 海外の研究者

「海外で特許＞国内生産者が特許料を払う」  
「和牛の優位性が侵害される報告」など

## [生物多様性条約及び名古屋議定書 ABS]

- ・ 遺伝資源へのアクセス (A: Access)
  - ・ 遺伝資源から得られる利益配分 (B: Benefit、S: Share)
- ＞デジタル配列情報の取扱いが議論中！

ゲノム配列情報(デジタルデータ)

＞＞有体物ではない



遺伝資源ではない??

＞＞流出(個体、凍結精液、受精卵)



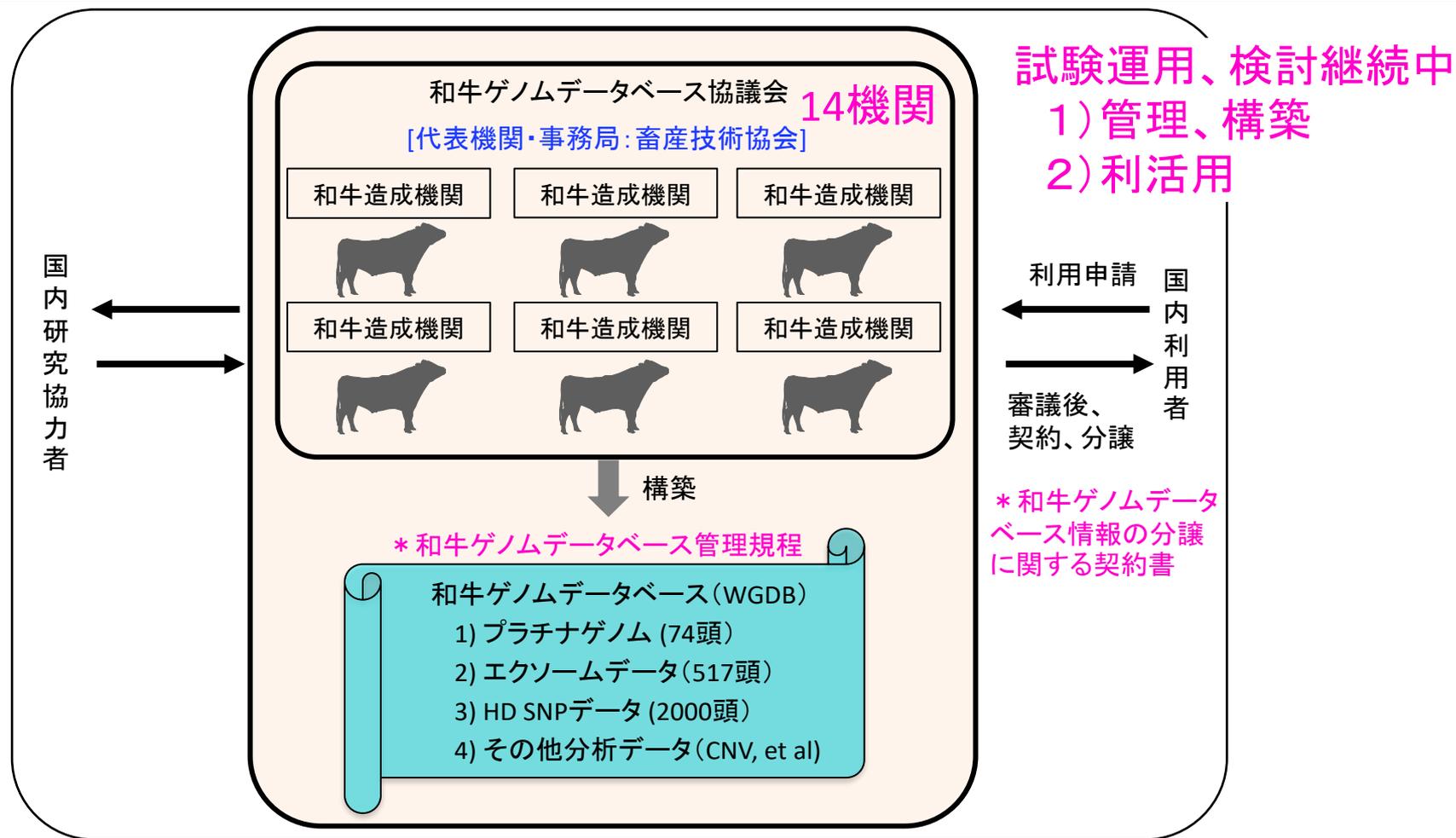
公共データベース  
(フリーアクセス)

閉鎖型  
研究支援型  
データベース

和牛研究者グループ(管理規程)  
「国内で保護しつつ、研究者が研究できるように整備する」



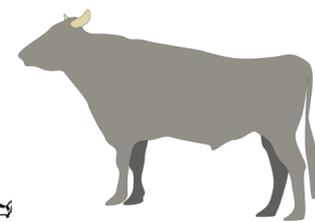
- ・ 研究成果物を「人類の知」として公開
- ・ 国内産業を保護



- 1) 遺伝性疾患の原因変異を迅速な特定、排除
- 2) 和牛ゲノム情報の保護、利活用

和牛の持続的な生産・育種改良

# 和牛ゲノムネットワーク

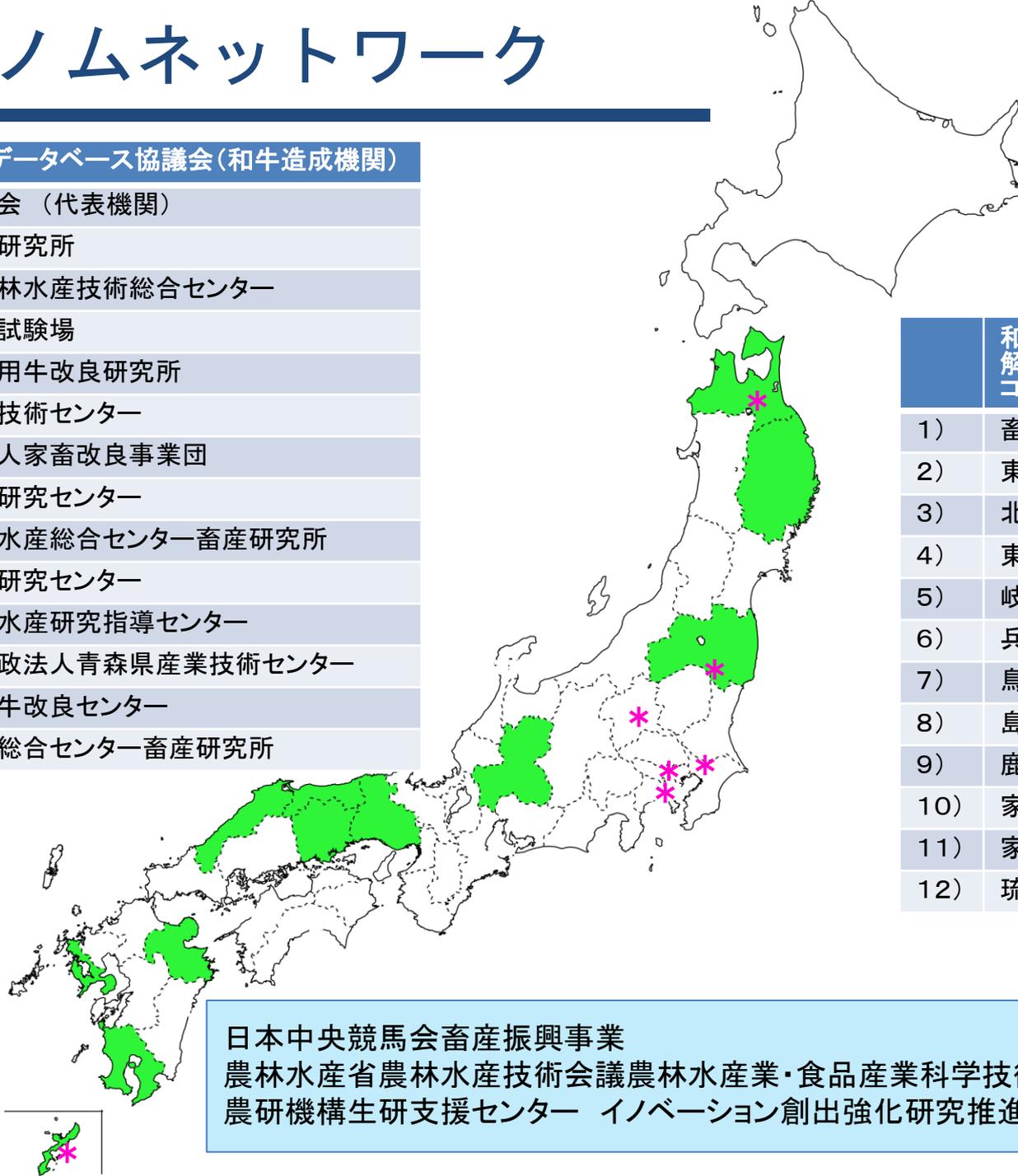


## 和牛ゲノムデータベース協議会(和牛造成機関)

- 1) 畜産技術協会 (代表機関)
- 2) 岐阜県畜産研究所
- 3) 兵庫県立農林水産技術総合センター
- 4) 鳥取県畜産試験場
- 5) 鹿児島県肉用牛改良研究所
- 6) 島根県畜産技術センター
- 7) 一般社団法人家畜改良事業団
- 8) 沖縄県畜産研究センター
- 9) 岡山県農林水産総合センター畜産研究所
- 10) 岩手県農業研究センター
- 11) 大分県農林水産研究指導センター
- 12) 地方独立行政法人青森県産業技術センター
- 13) 長崎県肉用牛改良センター
- 14) 福島県農業総合センター畜産研究所

## 和牛生産阻害因子 解明プラットフォーム コンソーシアム

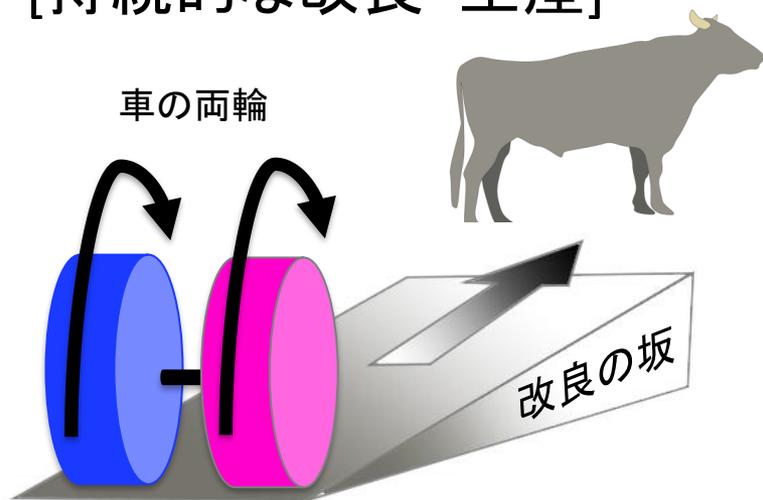
- 1) 畜産技術協会 \*
- 2) 東京大学 \*
- 3) 北里大学 \*
- 4) 東京農業大学 \*
- 5) 岐阜県
- 6) 兵庫県
- 7) 鳥取県
- 8) 島根県
- 9) 鹿児島県
- 10) 家畜改良事業団 \*
- 11) 家畜改良センター \*
- 12) 琉球大学 \*



日本中央競馬会畜産振興事業  
 農林水産省農林水産技術会議農林水産業・食品産業科学技術研究推進委託事業  
 農研機構生研支援センター イノベーション創出強化研究推進事業

# 現在：WGDBの強化、「生産の質」を下げる疾患も取り組む

## [持続的な改良・生産]



- 1) 育種改良 (ゲノム選抜)    2) 遺伝的不良形質制御 (WGDB)



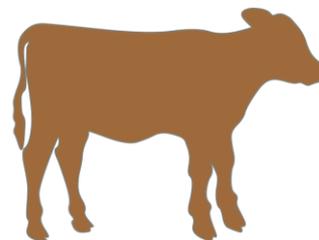
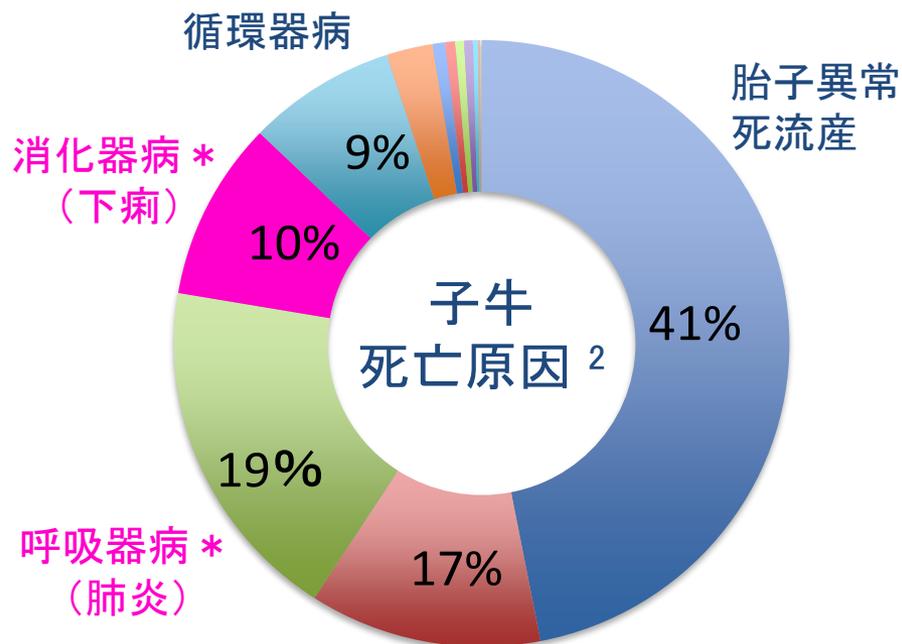
- 1) 迅速、確実に有害変異を特定  
2) DNA診断法の開発



- 1) 和牛の生産性の向上  
2) 和牛の増頭、輸出拡大に寄与

## 「生産の質」を下げる疾患

\* 病傷事故の95% (加療後、死亡)



新生子異常 \* 生後5ヶ月まで  
(19,172 死亡子牛/年<sup>1</sup>)  
1 令和元年家畜改良センター  
2 平成30年度農業災害補償制度家畜共済統計表

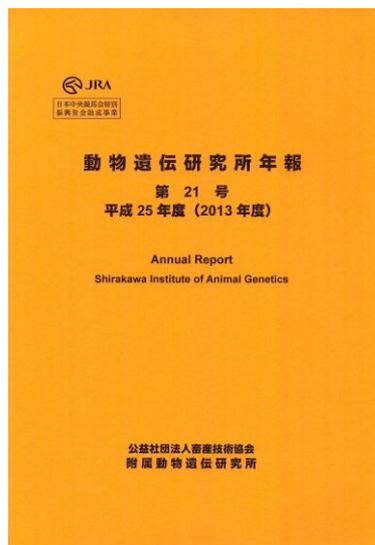
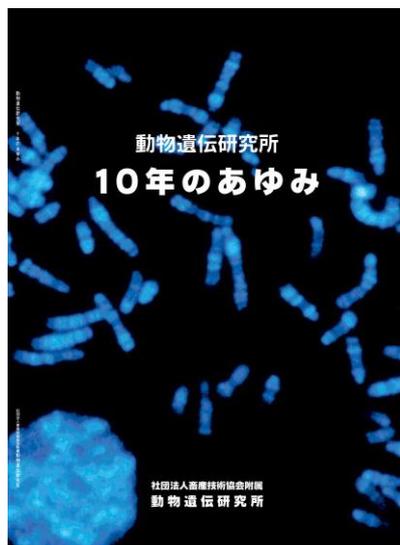
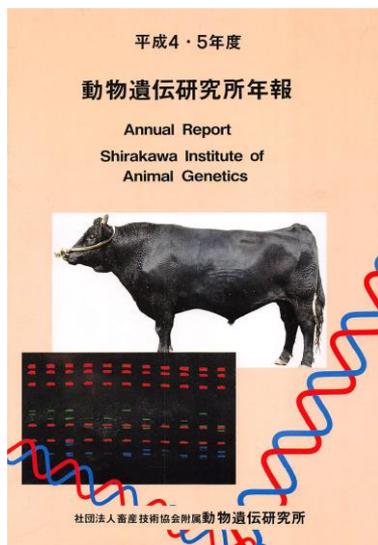
# 和牛ゲノムデータベース（WGDB）へ至る経緯

---

- 1) ウシのゲノムツールの開発の経緯（杉本所長）
- 2) 和牛ゲノムデータベース（WGDB）
  - ・ 活用（2例）
  - ・ 管理（和牛ゲノムデータベース協議会）
- 3) ウシのゲノムツールの今後

# 和牛のゲノム解析の将来

## 動物遺伝研究所年報



- 1) 和牛ゲノムデータベース完成
- 2) 疾患情報の自動・高度な集積 (表現型値の収集体制)
- 3) ゲノム情報から疾患予測 (未診断疾患、解析困難疾患)
- 4) リスク交配の自動排除

平成5年(1993)

平成15年(2003)

平成25年(2013)

令和5年(2023)

1年

10年

20年

30年~

マーカー開発  
連鎖・物理地図

参照ゲノム

WGDB

1) 和牛のゲノムシーケンス

2) ゲノム解析技術の将来(速く、安く、多く、正確)  
簡便に

鈴木 穰先生

先行するヒトでの経験  
近未来が見れる