

(4) 「我が国の畜産業の将来に向けた家畜育種の課題と展望」

～ 持続可能な畜産を目指したゲノム育種 ～

国立大学法人 東北大学 大学院農学研究科 動物遺伝育種学分野 准教授 上本 吉伸

1. 従来の家畜育種

家畜の育種改良の対象となる多くの形質は、増体量や乳量など、表現型が連続的な値をとる量的形質である。量的形質を対象にした家畜育種では、個体間の遺伝的な似通い度合いと表現型値との関係から、各個体の遺伝的能力である育種価を予測する。ゲノムとは、すべての遺伝情報を示す概念であり、その遺伝情報が書き込まれた物質をDNAという。ゲノム情報が明らかになってくる前は、個体間の血縁関係をもとにメンデルの法則から遺伝的な似通い度合いの期待値を求めてきた。そして、その期待値をもとに育種価を予測し、育種価を指標とした選抜を実施してきた。最良線形不偏予測 (BLUP) 法 (Henderson, 1973) は、形質に関与する個々の遺伝子の働きを総合的にとらえることで、効果の小さな多数の遺伝子 (ポリジーン) により支配されると仮定し、育種価を予測する方法である。ゲノム情報が未知の場合、BLUP法は非常に有効な遺伝的能力評価法であり、家畜育種の現場において、現在でも最も有効な手法として用いられている。

2. 家畜ゲノム情報の蓄積

1990年に開始されたヒトゲノムプロジェクト

トにより、DNAの全塩基配列 (ATGCのならば) が明らかにされ、2003年にヒトゲノムの解読宣言がなされた。そこで培われた解読技術を活用し、家畜のゲノム解読が実施され、個体間の特異的な塩基配列の違い (多型性) が塩基配列上に多数存在することが明らかとなった。このようなDNAレベルでの多型性を識別できる指標がDNAマーカーである。DNAマーカーにより、これまで未知であった遺伝子座や対立遺伝子がDNAレベルで識別可能となった。DNAマーカーの種類は、一塩基多型 (SNP) などの塩基置換を伴うものや、マイクロサテライトマーカーなどの構造多型がある。特にSNPは、個体間で一塩基のみ異なる変異であり、遺伝子上や遺伝子以外の領域などゲノム上の至るところに存在し、ウシゲノムでは、約8,400万SNPがデータベースに登録されている (HayesとDaetwyler, 2019)。

家畜育種で利用するゲノム情報は、DNAマーカーである。そのため、DNAマーカーの塩基配列上の位置や対象形質との関連性など、各種ゲノム情報を詳細に解析しデータベース化する研究が行われてきた。DNAマーカーは、目的となる形質に直接影響を与えるものとただの目印に過ぎないものがある。そのため、DNAマーカーと対象形質との関連性を調査しないとどのDNAマーカーが影響を与えるのか判断できない。特に、実際に表

現型値と関連性を示すDNAマーカーを量的形質遺伝子座 (QTL) という。家畜集団において、統計的な手法によりDNAマーカーと表現型値との関連性を調査し、QTLを特定するための研究が世界中で行われてきた。

日本では、ウシゲノムは社団法人畜産技術協会附属動物遺伝研究所、ブタでは独立行政法人農業生物資源研究所 (現：農研機構) および農林水産先端技術振興センター (STAFF、現：JATAFF) が中心となり実施してきた。ゲノム解読、DNAマーカーのデータベース化、遺伝病の原因変異の探索、QTLの探索、など日本における家畜ゲノム情報の整備は、JRA畜産振興事業がこれまでに多大な貢献をしてきたことは言うまでもなく、現在においても家畜ゲノム研究を行う上で必要不可欠な事業となっている。

3. ゲノム情報の利用

家畜ゲノム情報を育種改良へと応用することが次の課題である。DNAマーカーを家畜育種に利用するためには、対象形質に対して大きな効果をもつDNAマーカーを直接選択するマーカーアシスト選抜法と、ゲノム上の多数のDNAマーカーを同時に選抜指標とするゲノミック選抜法がある。マーカーアシスト選抜法は、QTLもしくはQTLの近傍にあるDNAマーカーを指標に、優良な対立遺伝子をもつ個体を選抜し、望ましい集団を作出する方法である。しかし、量的形質の多くが効果の小さな多数の遺伝子によって影響を受けることがゲノムレベルで明らかとなってきたことから (Yangら, 2008)、たとえ形質に関与する一部のQTLが明らかになったとしても十分な改良効果は期待できない。そのため、ゲノミック選抜が注目された。

遺伝的能力評価で用いる育種価は、実際の遺伝子座が未知であるためポリジーンを仮定している。一方、形質に関与するすべてのQTL効果の総和をゲノム育種価といい、すべてのQTLが既知の場合にのみ得られる。マーカーアシスト選抜のような特定のDNAマーカーを用いた選抜とは異なり、全ゲノムを多数の染色体断片に分割し、各染色体断片内にあるDNAマーカーをすべて用いて個体のゲノム育種価を予測することをゲノミック評価といい、この評価値を指標に選抜する手法をゲノミック選抜という。また、ゲノミック評価により得られた評価値を一般に推定ゲノム育種価という。量的形質の多くがポリジーンによって影響を受けることがゲノムレベルで明らかとなっていることから、全染色体断片を指標とすることでポリジーン効果を考慮できる。そのため、量的形質の遺伝的背景を考慮できるゲノミック選抜が有効な選抜方法として考えられた。

ゲノミック選抜は、HaleyとVisscher (1998) がその有効性を報告し、2001年にMeuwissenらにより初めて理論的な検証が行われた。ゲノミック選抜を行うためには、全染色体断片を網羅的に識別できるDNAマーカーが必要となる。近年、多数のSNPを一度に遺伝子型判定できる実験手法が開発され、DNAマーカーの中でも特にSNPが用いられるようになった。例えば、ウシ集団の場合、2008年アメリカに本社があるIllumina社より高密度SNPチップが販売された。高密度SNPチップは、マイクロアレイを用いることで一度に数万SNPの遺伝子型判定が可能である。現在、数千から数十万SNPが配置された高密度SNPチップは、ウシ集団以外にも様々な畜種で市販されている。そのため、これらの高密度SNPチップを利用することで、ゲノミック選

抜が実施可能となった。

4. ゲノミック選抜の活用

ゲノミック選抜では、SNP遺伝子型と表現型値を持った集団(ここでは資源集団という)の情報を活用し、選抜対象個体からなる集団(表現型値を持たずSNP遺伝子型のみをもった集団であり、ここでは選抜集団という)の推定ゲノム育種価を求める。推定ゲノム育種価は、BLUP法を拡張させた手法であるゲノミックBLUP (GBLUP) 法などを用いる。BLUP法では、個体間の血縁関係から得た遺伝的な似通いの期待値をもとにポリジーン効果を得ていたのに対し、GBLUP法では、遺伝的な似通いをDNAレベルで求め、ポリジーン効果を得る。ゲノム上の多数のSNPを利用することで、減数分裂時に生じる組換えを考慮することができ、その結果、個体間の似通い度合いをより詳細に得ることができる。

家畜育種において、遺伝的改良量 (=子の値 - 両親の平均値) を増加させることが最も重要である。遺伝的改良量を増加させる方法として、選抜圧の増加、育種価予測精度の向上、世代間隔の縮小がある。特に、育種価予測精度の向上および世代間隔の縮小がゲノミック選抜にて期待されている。例えば、乳用牛であるホルスタイン種において、日本では2017年2月より、ホルスタイン種の推定ゲノム育種価を家畜改良センターにて公表されている。後代検定前の候補種雄牛について推定ゲノム育種価で選抜することで、世代間隔の縮小が図られる。また、肉用牛である黒毛和種では、枝肉6形質および脂肪酸組成2形質に関する推定ゲノム育種価の評価サービスを家畜改良事業団が実施している(2021年7月現在)。後代検定用候補種雄牛を推定ゲノ

ム育種価により選抜することで、より確実に有力な種雄牛の選抜が期待できる。また、乳用牛および肉用牛において、ゲノミック評価を様々な形質や集団において応用していく研究もなされてきており、これらについてもJRA畜産振興事業が大きな貢献を果たしている。このように、現在ではゲノミック評価が現場レベルで実施されており、ゲノム情報を活用した家畜育種が実用化段階へと着実に進んでいる。

5. ゲノム育種の将来

ゲノム情報を用いた家畜育種を今後より効果的に進めるためには、①推定ゲノム育種価の予測精度向上、②胚の段階でのゲノミック選抜、③ゲノム編集の有効利用、などが今後の課題として考えられる。

①について、ゲノミック選抜をより有効に行うためには、推定ゲノム育種価の予測精度を向上させることが重要となる。推定ゲノム育種価の予測精度に影響を与える要因として、対象形質の遺伝的構成(QTL数、遺伝率など)や予測方法(予測モデル、SNP数、用いる資源集団の規模、資源・選抜集団間の遺伝的関係など)がある。特に、予測精度は、資源集団の個体数に非常に大きな影響を受ける(Daetwylerら, 2010)。そのため、従来の後代検定により得られた育種価を超える予測精度で遺伝的能力評価を行うためには、数万頭以上の大規模な資源集団が必要となる。現状で実施しているゲノミック評価は、肉用牛では枝肉形質、乳用牛では牛群検定で得られる形質のような、多数の個体で測定可能な形質が主な対象形質となっている。今後、新たな育種目標が定まった場合、この個体数の問題がゲノミック選抜において大きな課題とな

る。現在、スマート農業が生産現場の課題を解決するための手段として大きく期待されている。スマート農業は、ロボット技術やICT等の先端技術を活用し、超省力化や高品質生産等を可能にする農業であり、センサーやロボットによる自動化を行うことで、少ない人員で生産性を高めることが可能となる。畜産分野では、カメラやセンサーを活用した生体データ（繁殖機能や栄養・健康状態等）のモニタリングにより個体管理を行う方法などが実用化されてきている。ここで収集されたデータは膨大な量となるが、ビッグデータ解析により従来では得られないような新たな知見が得られる。例えば、日々の生体データを各個体で得ることができれば、その日々の変動から、個体の健康状態などこれまで知ることができなかった新たな情報を多数の個体で得ることができる。このようなカメラやセンサーなどを用いて、機械的に定量評価していく技術をハイスループットフェノタイピング法という。これらスマート農業から得られる新たな情報は、ゲノミック選抜の新規形質として大きな可能性を秘めている。

②について、HaleyとVisscher（1998）は、胚の段階でのDNAマーカーを用いた選抜を提案した。着床前の胚の段階でSNP遺伝子型判定を行い、ゲノミック選抜により高能力個体胚を選抜し、肺移植を行えば、世代間隔をより短縮化できる。また、子牛を育てる必要がないため、研究室レベルで実施できる。実際の例として、乳用牛の遺伝的改良の場合、従来の改良法の30～40倍、ゲノミック選抜の15倍以上のスピードで遺伝的改良量が得られることが期待されている（Houら, 2018）。この方法では、胚の段階でSNP遺伝子型判定をいかに高精度で行えるかが課題となる。実際には、胚盤胞期からバイオプシーにより細胞

を得てDNA抽出を行う。得られる細胞数が多いと十分なDNAが得られるが着床率が大きく減少してしまうため、実際には少量の細胞しか得ることができない。一方、少量の細胞では十分なDNAが得られないことから、一般には少量DNAをゲノム増幅し、DNA量を増やした後にSNP遺伝子型判定を行う。このとき、ゲノム増幅による塩基配列のエラーが生じるため、実際に生まれる子個体から得られた推定ゲノム育種価とは若干異なる評価値となる（Fujiiら, 2017）。したがって、高精度でのゲノム増殖法が確立されれば、胚段階でのゲノミック選抜がより現実的となる。

③について、QTL上の優良な対立遺伝子に直接人為的に改変できれば、個体を選抜する必要がなく、短期間で望ましい個体を作成できる。このように、ゲノム上の特定領域について、その特定部位で切断できる制限酵素を用いて、置換、挿入、削除を行う技術をゲノム編集という。ゲノム編集の利点として、対象となる領域を正確に改変でき、放射線や化学物質などの自然界で起こりうる塩基配列の変化と変わらないのが特徴である。一方、対象領域に似た配列が他の領域に存在している場合、その領域も編集（オフターゲット効果）してしまう可能性があることから、改変精度の向上が課題であった。2012年にJinekらは、CRISPR-Cas9という遺伝子改変法を報告し、どの種においても非常に簡単に特定領域の改変が可能となり、医学・生命科学研究に革命をもたらした。そのため、ゲノミック選抜により量的形質の改良を行いつつ、ゲノム編集技術により効果の大きなQTLの改良や遺伝病などの質的形質の改良を行うことで、より短期間に望ましい集団を作成可能となった。例えば、Jenkoら（2015）は、20世代のゲノミック選抜にゲノム編集を加えるこ

とで、最大4.12倍の選抜反応が得られることをシミュレーションにより報告している。また、Ikedaら（2017）は、黒毛和種において、虚弱子牛症候群を引き起こしているIARS異常症の原因遺伝子（IARS遺伝子）を改変する試みを報告し、オフターゲット効果なしで改変できたことを報告している。ゲノム編集は、従来の遺伝子組換えとは異なり、人為的または自然発生的に改変されたのか識別できない。そのため、人為的改変の有無の表示など、倫理上の問題が今後の課題となるが、手法自体は大きな可能性を秘めている。

6. 今後の育種目標

以上より、ゲノム情報を活用した家畜育種を行うためには、ハイスループットフェノタイプング法を活用した表現型値の測定や、胚の段階でのSNP遺伝子型判定による選抜の早期化など、ゲノミック選抜を最大限に活用しつつ、効果の大きなQTLや遺伝病・質的形質の原因変異をゲノム編集により改変することで、より効果的な育種改良が期待できる。このように、選抜システム自体はほぼ成熟してきており、各実験技術の諸問題を解決していく一方で、今後は対象形質の選定へとシフトしていくことが求められる。

家畜の育種改良は、必要とする望ましい能力をもった家畜を作り出すことにある。そのためには、「どのような能力をもつ集団を作出するのか」という目標、すなわち、育種目標を立てなければならない。次に、育種目標を達成するために改良すべき形質（目標形質）を選定する。この目標形質は、時代のニーズに限らず家畜として常に必要な能力（例えば、生産性や繁殖性など）と、時代のニーズに合わせた能力（例えば、肉用牛の脂肪交雑など）

がある。育種目標は、常に10年、20年先の市場動向や社会情勢を見越して決める必要があり、判断を誤ると大変な事態に陥る。そのため、今後の畜産の将来を見据えた育種目標と、それを達成すべき目標形質の設定を今から考える必要がある。

現在、地球温暖化や気候変動は、地球上の環境や生態系に深刻な影響を及ぼすとともに、気象災害の増加・激化により、農林水産業や農村地域の生活に甚大な被害をもたらしている。例えば、世界の平均気温は、直近で100年間に平均0.73℃上昇（気象庁HP, 2020）している。このような状況で、乳用牛では暑熱下で乳量が下がるという結果が報告されており（TaoとDahl, 2013）、地球温暖化が畜産に大きな影響を与えている。また、地球温暖化により、熱に弱い菌が高温環境に適応すれば、生体防御反応が効かず、既存の抗菌薬も効かない菌が拡大する恐れがある。現在、家畜に対する抗菌薬の添加により、薬剤耐性菌の増加が懸念されている。実施に、薬剤耐性菌による死者数は、2050年にはガンを抜いて1位となることが予測されており（Review on Antimicrobial Resistance, 2014）、薬剤耐性菌に対する対応も大きな課題となっている。

2015年9月の国連サミットにて、「誰一人取り残さない」持続可能で多様性と包摂性のある社会の実現のため、2030年を年限とする17の国際目標（SDGs）を全会一致で採択された。また、2050年までに温室効果ガスを実質ゼロとするカーボンニュートラルへの挑戦を掲げた。一方、国内では、2015年12月のパリ協定を受けて、2016年5月に閣議決定された地球温暖化対策計画では、2030年度に2013年度比で26%削減を掲げ、2020年度の臨時国会において、菅総理は2050年までに温暖効果

ガス排出を全体としてゼロにすると所信表明演説で宣言した。これにより、温室効果ガスの抜本的排出削減へ向けた取り組みが国内外で加速化している。

我が国における温室効果ガス排気量のうち、約2.8%が農林水産分野であり、そのうち、約20%が反芻家畜によるメタン排出量となっている（農林水産省HP, 2018）。一方、世界全体でみると、温室効果ガス全体の約14.5%が畜産分野由来であり、そのうち約44.1%が反芻家畜による（FAO, 2017）。このことから、特に海外では、畜産分野における温室効果ガス排出量は大きな問題となっている。これを受け、培養肉や植物由来タンパク質である植物肉などの代替肉について注目が集まっている。植物肉は大豆ビーフなど植物由来の原料に肉の味を再現した代替肉であり、培養肉は動物の細胞を培養することで肉の食感や味を再現した代替肉である。米国コンサルティング会社のATカーニーによると、世界の代替肉の食肉市場は、2040年で1兆ドル以上に達し、食肉市場の半分以上が代替肉（培養肉が約35%、植物肉が約25%）によって占められると試算されている。そのため、家畜の細胞を用いた培養肉の研究が国内外で進んでいる。2013年オランダ・マーストリヒト大学にて世界初の培養肉ハンバーグがつくられ、1個当たり研究費込みで約3500万円要していた。しかし、2020年には、米国イート・ジャスト社の培養肉チキンナゲットがシンガポール国内で販売許可され、レストランにて1皿約1800円で提供された。このように数年のうちに価格破壊が起こっていることから、培養肉をはじめとした代替肉が、近い将来に大きな市場シェアを占めていくことが予想される。

近年の家畜生産は、大規模集約化すること

で、生産性を高めコストを下げ、国際的な競争に対応してきた。一方、その弊害として、飼料を海外へ依存せざるを得ない。今後、地球温暖化により海外の飼料作物の作付け状況が大幅に減少する場合、これまでの対応は難しくなってしまう。一方、土地に立脚した環境配慮型の家畜生産は、生産性が低くコストがかかることから、従来の方法だけでは継続が困難である。また、生産性が高く、コストが低く、かつ、環境負荷も低い代替肉の台頭により、環境配慮型の家畜生産はさらに困難な状況になると予想される。一方で、牛などの反芻家畜は、ヒトの食料と競合しない草などのセルロース資源を飼料として利用でき、作物が育たない環境においても放牧生産可能である。そのため、土地資源の保全と活用の両立を図り、国土保全に係る地域産業として貢献できることから、環境配慮型の家畜生産は今後も重要となる。そのため、環境配慮下での生産性の向上が持続可能な畜産における今後の大きな課題であり、スマート農業によるコスト削減、飼料管理技術の高度化、放牧地活用や自給飼料生産技術の向上、などが重要となる。また、環境に配慮・適応した家畜育種が、重要な育種目標となり、これまでに蓄積してきた育種手法が、持続可能な畜産にも貢献できると考える。

7. 家畜育種の将来にむけた課題と展望

持続可能な畜産を目指し、環境に配慮・適応した育種目標を設定する場合、メタン削減のような長期的な環境配慮型目標とともに、温暖化下での生産性の向上にむけた目標形質（耐暑性、抗病性、飼料利用性など）のような中期的な環境適応型目標についても取り組みが必要である。これら目標については、上

記で示した育種手法を積極的に活用することでより効果的な育種が可能となる。

メタン削減における方策として、従来は特に乳用牛において、メタン削減への取り組みが行われてきていたが、その多くがルーメン内微生物制御や飼料・栄養管理などの環境要因へのアプローチであった。しかし、乳生産における様々な手法によるメタン削減の最大可能量を推定したところ、育種改良による効果が最も高いことが報告された (Knappら, 2014)。また、メタン排出量は、飼料、個体自身の遺伝的能力 (ホストジェネティクス)、ルーメン内微生物叢の違い、の3つの要因の相互作用による影響が重要であることが報告された (Roehleら, 2016)。これにより、従来考えられていなかったウシにおけるメタン排出量の遺伝性が示唆され、その育種改良に関する研究が行われ始めた。このように、従来の手法とともに、新たに考えられるようになってきたホストジェネティクスルーメン微生物叢の相互作用の解明なども大きな課題となってきている。

時代のニーズに合った目標形質が選抜対象となった場合、特定の高能力個体が選抜されることから、対象集団の遺伝的多様性を低下させる大きな要因となってしまう。これは、選抜後の集団には表現型値の斉一性が求められるため、遺伝的能力評価値で選抜する限り仕方がない。一方、時代の変化に柔軟に対応するためには、育種素材となる基礎集団の遺伝的多様性が高いことが重要となる。このような矛盾した問題を解決するためには、同一品種内に複数の分集団が存在していることが望ましい。この場合、各分集団内で特徴的な対立遺伝子頻度の変化が起こったとしても分集団間で独立していることから、全集団では対立遺伝子頻度の変化は少ない (Kimuraと

Crow, 1963)。黒毛和種においては、生産地域で分集団が構成されていたが (Hondaら, 2002)、脂肪交雑の選抜により一部の種雄牛が多く使われるようになってきたことから遺伝的多様性が危惧されている (Nomuraら, 2001)。このような問題に対応するためには、目標形質自体を多様化させることで、分集団化させていくことが望ましい。各組織が持続可能な畜産を目指し、脂肪交雑以外の新たな目標形質を設定し、独自に選抜を行えば多くの分集団が作出される。このような目標形質の多様性がひいては遺伝的多様性につながると考える。

これまでの議論からも、育種目標を設定することが非常に大事であることが理解してもらえたと思う。また、育種目標を設定し実行していくためには、これまで示した技術に精通している必要があり、統計学を駆使した統計遺伝学と直接DNAなどを扱う分子遺伝学の両分野について十分に理解して研究や改良業務を行える人材が求められる。しかし、現状では、統計遺伝学を主体とした動物遺伝育種学を教える研究室が片手で数える程に数が減ってしまっている。また、十分に理解して研究や改良業務を行える人材が不足し、対応に苦慮している組織も多く見受けられる。筆者の研究室からも様々な組織から人材供給を求められるが、それに答えきれていないのが現状である。もちろん筆者が統計遺伝学の面白さとその有用性を学生に伝えきれていないことも一因ではあるが、一度縮小した分野に必要な人材を確保し育成するには長い時間がかかることを改めて実感している。このような家畜育種を理解して研究や改良業務を行える人材育成については、筆者の課題の一つである (最も悩ましい課題ではある) が、公的機関や企業などと共同研究を通じ、実際の育

種現場での問題を肌で感じてもらえれば人材育成も達成できると信じている。そのため、産官学の強い連携はこれまで以上に重要であり、持続可能な畜産に対する育種目標の達成のみならず、人材育成という点においても重要であると考えている。また、これら事業の実施において、JRA畜産振興事業からの後押しを期待したい。代替肉など、畜産業自体の存在意義が問われる現在において、将来に向けた持続可能な取り組みが重要であり、各組織間の強い連携を期待するとともに、解決に向けたアプローチを共に実行していきたい。

<引用文献>

- Daetwyler, HDら. 2010. *Genetics* 185, 1021-1031.
- FAO. 2017. <http://www.fao.org/publications/card/en/c/I8098EN/>
- Fujii, Tら. 2017. *J. Reprod. Dev.* 63, 497-504.
- Haley, CS, Visscher, PM. 1998. *J. Dairy Sci.* 81, 85-97.
- Hayes, BJ, Daetwyler, HD. 2019. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 7, 89-102.
- Henderson, CR. 1973. In: *Proc. of the Anita. Breeding and Genet. Symp. in Honor of Dr. Jay L. Lush.* pp10-41.
- Honda, Tら. 2002 *Anim. Sci. J.* 73, 445-452.
- Hou, Zら. 2018. *J. Anim. Sci. Biotech.* 9, 90.
- Ikeda, Mら. 2017. *Sci. Rep.* 7, 17827.
- Jenko, Jら. 2015. *Genet. Sel. Evol.* 47, 1-14.
- Jinek, Mら. 2012. *Science* 337, 816-821.
- Kimura, M, Crow, JF. 1963. *Genet. Res.* 4, 399-415.
- Knapp, JRら. 2014. *J. Dairy Sci.* 97, 3231-3261.
- Meuwissen THEら. 2001. *Genetics* 157, 1819-1829.
- Nomura, Tら. 2001. *J. Anim. Sci.* 79, 366-370.
- Review on Antimicrobial Resistance, 2014. <https://amr-review.org/>
- Roehe, Rら. 2016. *PLoS Genet.* 12, e1005846.
- Tao, S, Dahl, GE. 2013. *J. Dairy Sci.* 96, 4079-4093.
- Yang, Jら. 2010. *Nat. Genet.* 42, 565-569.