〔ミニレビュー〕

家畜育種における DNA マーカーおよび遺伝子情報の利用法

西尾元秀・広岡博之

京都大学大学院農学研究科応用生物科学専攻畜産資源学研究室、〒 606-8502 京都市左京区北白川追分町

Methods to utilize information on markers and genes in animal breeding

Motohide NISHIO, Hiroyuki HIROOKA

Laboratory of Animal Husbandry Resources, Graduate School of Agriculture, Kyoto University

1. はじめに

近年、分子生物学や統計遺伝学の発達によって家畜の重要な形質に関与する遺伝子の染色体上での位置や効果が同定されてきている。例として、豚ではストレスと肉質に関わる halothane 遺伝子 (Apple ら 2005)、乳牛では泌乳形質に関わる casein、DGAT1 遺伝子 (Printenberg ら 2003; Grisart ら 2002) が報告されている。さらに、肉牛では霜降りに関わる DNA マーカーが同定されつつある (Hetzel 2003)。育種現場および生産現場において、特定の遺伝子座における家畜の遺伝子型情報の利用は、家畜の正確な遺伝的評価および遺伝的改良の推進を可能にする。それゆえ、家畜の遺伝子情報を有効に利用する方法論を確立することは非常に重要である。

一般に、育種家および生産者にとっての家畜の価値は、家畜の望ましい遺伝子が後代にどれだけ受け継がれるかで決まる。特定の家畜の遺伝子型情報が明らかになれば、その家畜からの後代への遺伝子の流れおよび将来における目的遺伝子の発現量（ここでの遺伝子の発現量とは、注目した遺伝子において、家畜集団中で発揮される経済効果を意味している）を計算することによって、その家畜の利用によって得られる利益が予測できる。現在では、discounted gene flow 法を用いて遺伝子型情報が明らかになった場合の家畜の価値を予測する研究がいくつか報告されている (Wood ら 2004; Kearney ら 2005; Nishio ら 2008a, b)。

家畜の経済的な形質は量的形質であることが多く、量的形質の場合、複数の効果の異なる量的形質遺伝子座 (QTL) が関与しており、全ての QTL の効果を明らかにすることは現在では困難であると考えられる。そのため、効果の大きい主要な QTL の効果は遺伝子型判定によって推定し、ポリジーンと呼ばれる効果の小さな QTL の効果は表現型情報によって推定する方法が考

案されてきた (Dekkers と van Arendonk 1998)。

最近では、ヒト、マウス、ウシなどで全ゲノムが解読され、ゲノムワイドにおける一塩基多型 (SNPs) の情報が蓄積されてきている。Meuwissen ら (2001) はゲノムワイドでの高密度 DNA マーカーとして多型マーカーを利用し、量的形質において個体の遺伝的能力を予測する方法論を確立した。この方法論は従来の選抜手法に比べて選抜の正確度が非常に高まるのに加え、選抜に要するコストも低いことから、画期的な方法論であるといえる (Schaeffer 2006)。

本稿では、まず、DNA マーカーについて解説し、その後、有用性が高いと考えられるダイレクトマーカーを育種に利用した上記の 3 つの研究分野を紹介する。

2. DNA マーカーの種類と比較

個体の遺伝的な能力または遺伝子型を DNA マーカーによって判定する研究が従来から行われてきた。DNA マーカーは大きく 3 種類に分類することができ、集団レベルで QTL と連鎖平衡になっているが、家系内で連鎖不平衡になっている linkage equilibrium (LE) マーカー、集団レベルで QTL と連鎖不平衡になっている linkage disequilibrium (LD) マーカー、マーカーが QTL 内に位置している direct (D) マーカーが存在する。本節では、これら 3 つのマーカーを比較し、それぞれの有用性について検討することにする。なお、3 つのマーカーの比較は表 1 にまとめられている。

連絡先：西尾元秀

京都大学大学院農学研究科応用生物科学専攻畜産資源学研究室
〒 606-8502 京都市左京区北白川追分町
(email: mtnishio@kais.kyoto-u.ac.jp)

表 1. Linkage equilibrium (LE) マーカー、linkage disequilibrium (LD) マーカー、ダイレクト (D) マーカーの比較

比較項目	マーカー間の関係
マーカーの検出しやすさ	LE > LD > D
遺伝的能力の評価に必要なデータ数	LE > LD > D
遺伝的改良量	LE < LD < D
実用性	LE < LD < D

2-1. DNA マーカーの探索

LE マーカーはゲノム全体を対象として、品種間交雑による家系または品種内の多数の半きょうだい家系を用いた QTL 解析によって探索することができる。ゲノムスキャンによって効果の大きい QTL を検出する際には、マーカーの間隔が 15 ～ 50cM あれば十分である (Darvasi と Soller 1994)。LD マーカーの探索では集団レベルでマーカーと QTL の間に存在する連鎖不平衡を検出する必要がある。集団の出来上がってきた歴史によって連鎖不平衡の程度は異なるが、一般的にその程度は品種間交雑家系や品種内家系に比べて低く、ゲノム全体で QTL 解析をするには 1 ～ 2cM ごとにマーカーを設定しなければならない (Farnir ら 2000)。D マーカーは効果を持つ遺伝子を同定しなければいけないので、検出がもっとも困難である。

2-2. 遺伝的能力の評価および遺伝的改良量

LE マーカーを用いた遺伝的能力の評価においては、家系によってマーカーと QTL の連鎖相が異なるので、家系ごとのマーカーの効果が異なる。そのため、選抜候補個体の表現型情報やマーカー情報だけでなく、血縁の情報も必要になる。ここで必要になる血縁の情報の量はマーカーと QTL の組換えの程度に依存する。一方、LD マーカーや D マーカーではマーカーの効果が事前に分かっているもしくは表現型情報とマーカー情報からマーカーの効果を推定できるので、選抜の際には選抜候補個体のマーカー型を判定するだけで遺伝的能力の評価を行うことが可能である。

DNA マーカーの情報を基に選抜を行うことを marker assisted selection (MAS) と言い、LE マーカーを用いた LE-MAS、LD マーカーを用いた LD-MAS、D マーカーを用いた Gene-MAS (GAS) が存在する。現在ではこれら 3 種類のマーカーを用いた MAS が適用されつつある (Dekkers 2004)。例えば、Plastow ら (2003) は豚の採食、成長、肉質、繁殖形質に対して LD-MAS および GAS を用いている。また、LE-MAS を基にした

乳牛の遺伝的評価プログラムがフランス (Boichard ら 2002) とドイツ (Bennewitz ら 2003) で行われている。

Villanueva ら (2002) は集団内の個体の全ての表現型情報およびマーカー情報が明らかになっているとき、LE-MAS による遺伝的改良量は GAS よりも低くなると報告している。LE- マーカーでは集団全体にわたってマーカーと QTL の関係を保持できるほどの強い連鎖をマーカーと QTL の間に構築することができず、家系内でのマーカーの効果しか推定できないため、実用性は乏しい。一方、LD-MAS、GAS では共に集団全体にわたる表現型情報およびマーカー情報を用いることができるが、LD マーカーはマーカーと QTL の連鎖が必ずしも維持されるわけではないので、正確性は GAS に比べて少し劣る。Hayes ら (2001) は連鎖の程度をより強固なものにするにはマーカーの数を増やすことで対応できるが、マーカーの数が増えると推定すべき効果の増加によって正確性が減少することを報告している。ただし、この問題は解析すべき個体数を増やすことで解決できる。

2-3. 実用性

現在では、様々な生物で全ゲノム配列が明らかになっており、多数の一塩基多型 (SNPs) の検出により、ゲノム全体に 1cM 間隔でマーカーを配置することが可能となっている (Shaeffer 2006)。このようなゲノム全体をカバーする密なマーカーを利用することで、2-1. で説明したように検出が困難であった LD マーカーや D マーカーの検出が容易になる。また、マーカーの間隔が 1cM 程度であれば、マーカー間に QTL が存在しても連鎖がほとんど起こらないと考えられるので、高密度 LD マーカーは D マーカーと同様に扱うことができる。経済的な側面からみても、SNPs をタイピングするコストは非常に安価になってきており、高密度 LD マーカーや D マーカーの実用性は非常に高いと考えられる。

3. Discounted gene flow 法

Discounted gene flow 法は乳肉兼用種における乳形質と屠肉形質の発現頻度と発現時期のずれを補正するために McClintock と Cunningham (1974) によって開発された手法である。その後、Danell ら (1976) や Willton と Danell (1981) によって複雑な条件に適用できるように発展した。さらに、Van Vleck と Everett (1976) は乳牛、Amer (1999) は羊の育種プログラムに discounted gene flow 法を適用している。他方、Hill (1974) はマルコフ連鎖に基づいて遺伝子の流れを表すことを目的とした discounted gene flow 法を発表した。この方法論は乳牛 (Groen 1990; Dekkers 1994)、肉牛 (Hirooka と Groen 1999; Kahi と Hirooka 2005)、豚 (Wolfova と Nitter 2004) の育種プログラムにおいて経済価値を算出する際に広く用いられている。一般に、McClintock と Cunningham (1974) の方法は世代アプローチ、Hill (1974) の方法は年次アプローチと呼ばれており、Brascamp (1978) は後者の年次アプローチのほうが計算しやすく、適用範囲も広いと述べている。本稿では、まず Hill (1974) の discounted gene flow 法による特定の家畜の価値の算出法を解説し、その後、遺伝子型情報を利用するために改良された方法を紹介することにする。

3-1. Hill (1974) の discounted gene flow 法

特定の家畜の価値を算出するには、将来、その家畜の遺伝子が後代において累積でどのくらい発現するかで決まる。後代での遺伝子の発現量を予測するには、まず遺伝子の流れを計算する必要がある。Hill (1974) は遺伝子の流れを豚の集団を想定して計算している。その豚の集団では、繁殖期が6ヶ月毎で、雄は12ヶ月齢でのみ、雌では12ヶ月齢と18ヶ月齢で後代を残す。ただし、12ヶ月齢と18ヶ月齢の産子数は同じものとする。ここで、簡略化のため6ヶ月を単位として年齢を計算することを仮定し、時間 t における年齢クラス i の遺伝子を $m_t(i)$ とすると

$$\begin{aligned} m_t(1) &= \frac{1}{2}m_{t-1}(2) + \frac{1}{4}m_{t-1}(4) + \frac{1}{4}m_{t-1}(5) \\ m_t(2) &= m_{t-1}(1) \\ m_t(3) &= \frac{1}{2}m_{t-1}(2) + \frac{1}{4}m_{t-1}(4) + \frac{1}{4}m_{t-1}(5) \\ m_t(4) &= m_{t-1}(3) \\ m_t(5) &= m_{t-1}(4) \end{aligned} \quad [2.1]$$

となる。ここで、 $i = 1 \sim 2$ は雄の1歳齢および2歳齢

の年齢クラス、 $i = 3 \sim 5$ は雌の1、2および3歳齢の年齢クラスを表す。最初の式では時間 t に生まれた新生児は2歳齢の父豚から半分の遺伝子を、2歳齢と3歳齢の母豚からそれぞれ4分の1の遺伝子を受け取っていることを表わしており、2つめの式では時間 t における2歳齢の雄の遺伝子は時間 $t-1$ に1歳齢であった雄に由来することを表している。また、1つめおよび3つめの式は繁殖による遺伝子の流れを、2、4および5つめの式は加齢による遺伝子の流れを表している。時間 t における遺伝子の頻度ベクトルを $\mathbf{m}_t$ 、遺伝子の流れを行列 $\mathbf{P}$ とすると上記の5つの式は、

$$\mathbf{m}_t = \mathbf{P} \mathbf{m}_{t-1} \quad [2.2]$$

と表記できる。ここで行列 $\mathbf{P}$ の成分は、

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} 0 & \frac{1}{2} & 0 & \frac{1}{4} & \frac{1}{4} \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{2} & 0 & \frac{1}{4} & \frac{1}{4} \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

となる。行列 $\mathbf{P}$ はマルコフ連鎖の遷移行列で、4つのブロックはそれぞれ

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} \text{父} \rightarrow \text{息子} & \text{母} \rightarrow \text{息子} \\ \text{父} \rightarrow \text{娘} & \text{母} \rightarrow \text{娘} \end{pmatrix}$$

といった親から子への遺伝子の流れを表している。

いま、実際に1歳齢の雄の遺伝子が時間と共にどのように後代に拡散していくかを計算してみる。この場合、時間0における遺伝子の頻度は

$$\mathbf{m}_0 = (1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0)$$

である。20年後の遺伝子の頻度は式 [2.2] を用いて、

$$\mathbf{m}_{20} = \mathbf{P} \mathbf{m}_{19} = \mathbf{P}^2 \mathbf{m}_{18} = \cdots = \mathbf{P}^{20} \mathbf{m}_0 = \begin{pmatrix} 0 & \frac{1}{2} & 0 & \frac{1}{4} & \frac{1}{4} \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{2} & 0 & \frac{1}{4} & \frac{1}{4} \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}^{20} \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.222 \\ 0.222 \\ 0.222 \\ 0.222 \\ 0.222 \end{pmatrix}$$

と求められる。この計算から20年後、雄および雌の全ての年齢クラスに0.222ずつ遺伝子が拡散することが分かる。このようにしてある年次のある年齢クラスの遺伝子が将来、集団にどのように拡散し

ていくかを予測することができる。

次に、遺伝子の流れを考慮することによって、目的の遺伝子が累積で発現した量を求めることができる。一般に、累積での発現量は累積割引発現量（CDE）という指標が用いられる。CDE は遺伝子の頻度ベクトル $\mathbf{m}_t$ を用いて、

$$CDE = \sum_{t=1}^T \mathbf{h}' \mathbf{m}_t \left(\frac{1}{1+r} \right)^t \quad [2.3]$$

と表される。ここで、 $\mathbf{h}$ は形質の発現頻度を表す incident ベクトル、 r は割引率である。Incident ベクトルは年齢内の家畜の割合、年齢クラスの発現量の相対的な水準を考慮して設定される（Groen 1990）。割引率は将来での遺伝子発現の価値を現在の価値に補正するためのもので、金利、インフレ率の影響を考慮して設定される。発現毎の経済的価値を表す経済的重み付け値を CDE に掛けることで、特定の家畜の遺伝子によってもたらされる利益を算出することで、その家畜の価値を評価することができる。

3-2. 遺伝子型情報を利用した discounted gene flow 法

3-1. で述べたように、従来の discounted gene flow 法では遺伝子の流れを計算する際、親の遺伝子は子供に必ず半分受け継がれると仮定している。しかし、遺伝子型の発現を考えると、必ずしも親の遺伝子型の半分が子供で発現するとは限らない。子供の遺伝子型は一方の親の遺伝子型だけでなく、交配相手の遺伝子型も考慮する必要がある。Wood ら（2004）は肉牛で肉質に関与する劣性遺伝子に注目し、劣性ホモ型の種雄牛を用いたときに後代で劣性ホモ型がどれだけ発現するかを計算することによって、劣性ホモ型の種雄牛の価値を評価している。また、Kearney ら（2005）は乳牛で死産を引き起こす complex vertebral malformation (CVM) と乳質に関わる β -カゼインを取り上げ、同様の評価を行っている。これらの研究は遺伝子型の発現量を計算できるように、世代アプローチである McClintock と Cunningham（1974）の discounted gene flow 法を改良したものである。他方、Nishio ら（2008a、2008b）は年次アプローチである Hill（1974）の discounted gene flow 法を改良し、和牛において肉質や病気に関わる特定の遺伝子型を持つ種雄牛の評価を行った。本節では、特定の遺伝子型の発現量を計算するために Nishio ら（2008a、2008b）が開発した discounted gene flow 法の改良手法を解説する。

Nishio ら（2008a）は遺伝子型の流れを計算するため

に、遺伝子の流れを表す行列 $\mathbf{P}$ を遺伝子型の流れを表すように改良した。具体的には、行列 $\mathbf{P}$ は 3.1 で示したように 4 つの繁殖過程で構成されているが、この 4 つの各繁殖過程に遺伝子型の流れを組み込むことで遺伝子型の流れを計算できるようにしている。それぞれの繁殖過程において遺伝子型の流れを表す部分行列を $\mathbf{P}_{mm}$ 、 $\mathbf{P}_{mf}$ 、 $\mathbf{P}_{fm}$ 、 $\mathbf{P}_{ff}$ とおくと、行列 $\mathbf{P}$ は

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} \mathbf{P}_{mm} & \mathbf{P}_{fm} \\ \mathbf{P}_{mf} & \mathbf{P}_{ff} \end{pmatrix}$$

と表記できる。彼らの研究では、2 対立の遺伝子座（ A と a ）を仮定しているので、遺伝子型の流れは 9 通り存在し、部分行列 $\mathbf{P}_{mm}$ は

$$\mathbf{P}_{mm} = \begin{pmatrix} aa \rightarrow aa & Aa \rightarrow aa & AA \rightarrow aa \\ aa \rightarrow Aa & Aa \rightarrow Aa & AA \rightarrow Aa \\ aa \rightarrow AA & Aa \rightarrow AA & AA \rightarrow AA \end{pmatrix}$$

となり、他の 3 つの部分行列も同様である。

遺伝子型の流れは対象にしている親の遺伝子型と交配相手の遺伝子型頻度から算出することができる。例えば、遺伝子型 Aa の父親から遺伝子型 aa の息子が生まれる条件付き確率（ $\text{Prob}(O_{aa} | S_{Aa})$ ）は以下のよう求めることができる。

$$\begin{aligned} \text{Prob}(O_{aa,t} | S_{Aa}) &= \sum_{k=1}^3 \text{Prob}(O_{aa,t} | S_{Aa}, D_k) s_{Aa,t-1} d_{k,t-1} \\ &= \text{Prob}(O_{aa,t} | S_{Aa}, D_{aa}) s_{Aa,t-1} d_{aa,t-1} + \text{Prob}(O_{aa,t} | S_{Aa}, D_{Aa}) s_{Aa,t-1} d_{Aa,t-1} \\ &\quad + \text{Prob}(O_{aa,t} | S_{Aa}, D_{AA}) s_{Aa,t-1} d_{AA,t-1} \end{aligned}$$

ここで、 s_j は父親の遺伝子が j である確率、 d_k は母親の遺伝子が k である確率、 $\text{Prob}(O_{i,t} | S_j, D_k)$ は時間 t において父親の遺伝子型が j で、母親の遺伝子型が k のとき子供の遺伝子型が i になる確率を表す。いま、父親の遺伝子型は全て Aa であるので、 $s_{Aa,t-1}$ の値は 1 である。また、時間 t における雌の対立遺伝子 a の頻度を $q_{f,t}$ とすると $d_{aa,t-1}$ 、 $d_{Aa,t-1}$ 、 $d_{AA,t-1}$ の値はそれぞれ $q_{f,t-1}^2$ 、 $2 q_{f,t-1} (1 - q_{f,t-1})$ 、 $(1 - q_{f,t-1})^2$ となるので、遺伝子型 Aa の父親から遺伝子型 aa の息子が生まれる条件付き確率（ $\text{Prob}(O_{aa} | S_{Aa})$ ）は

$$\text{Prob}(O_{aa,t} | S_{Aa}) = \frac{1}{2} \times 1 \times q_{f,t-1}^2 + \frac{1}{4} \times 1 \times 2 q_{f,t-1} (1 - q_{f,t-1}) + 0 \times 1 \times (1 - q_{f,t-1})^2 = \frac{1}{2} q_{f,t-1}$$

と計算できる。同様にして、他の 8 つの遺伝子型経路も求めることができる（表 2）。

表 2. 遺伝子型経路の割合

遺伝子型経路	経路の割合	
	P_{mm}, P_{mf}	P_{fm}, P_{ff}
$aa \rightarrow aa$	$q_{f,t}$	$q_{m,t}$
$aa \rightarrow Aa$	$1-q_{f,t}$	$1-q_{m,t}$
$aa \rightarrow AA$	0	0
$Aa \rightarrow aa$	$q_{f,t}/2$	$q_{m,t}/2$
$Aa \rightarrow Aa$	1/2	1/2
$Aa \rightarrow AA$	$(1-q_{f,t})/2$	$(1-q_{m,t})/2$
$AA \rightarrow aa$	0	0
$AA \rightarrow Aa$	$q_{f,t}$	$q_{m,t}$
$AA \rightarrow AA$	$1-q_{f,t}$	$1-q_{m,t}$

$q_{m,t}$ は時間 t における雄の対立遺伝子 a の頻度を表す

いま、3.1 での Hill (1974) の例における父親から息子の経路 (P_{mm}) に当てはめてみると

$$P_{mm} = \begin{pmatrix} 0 & \frac{1}{2} \times \text{Prob}(O_{aa,t} | S_{aa}) & 0 & \frac{1}{2} \times \text{Prob}(O_{aa,t} | S_{Aa}) & 0 & \frac{1}{2} \times \text{Prob}(O_{aa,t} | S_{AA}) \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{2} \times \text{Prob}(O_{Aa,t} | S_{aa}) & 0 & \frac{1}{2} \times \text{Prob}(O_{Aa,t} | S_{Aa}) & 0 & \frac{1}{2} \times \text{Prob}(O_{Aa,t} | S_{AA}) \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{2} \times \text{Prob}(O_{AA,t} | S_{aa}) & 0 & \frac{1}{2} \times \text{Prob}(O_{AA,t} | S_{Aa}) & 0 & \frac{1}{2} \times \text{Prob}(O_{AA,t} | S_{AA}) \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

となる。具体的な数値例として、雄および雌の対立遺伝子 a の頻度を 0.5 とすると ($q_{m,t}=0.5$, $q_{f,t}=0.5$)、

$$P_{mm} = \begin{pmatrix} 0 & 0.25 & 0 & 0.125 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.25 & 0 & 0.25 & 0 & 0.25 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.125 & 0 & 0.25 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

と計算できる。

Nishio ら (2008a) は拡張した discounted gene flow 法を和牛の肉質に適用し、肉質に関わる遺伝子が明らかになった場合、望ましい遺伝子型の種雄牛を用いることで期待される利益を算出した。ここで、肉質に関わる遺伝子は 2 対立の劣性遺伝子 (A と a) とし、 a は A に対して劣性であり、遺伝子型 aa の個体はそれ以外の遺伝子型の個体よりも BMS ナンバーが 1 単位上昇すると仮定した。ここで、BMS ナンバーが 1 単位上昇することによって得られる利益は 45,159 円である

(Hirooka と Sasaki 1997) とした。種雄牛を遺伝子型判定することによって得られる利益を検討するため、遺伝子型 aa と Aa の種雄牛を集団に導入したとき、最初に導入した種雄牛によって 30 年後にどれだけ利益が得られるかを比較した (図 1)。遺伝子型 aa , Aa の種雄牛を用いることによって得られる利益は遺伝子型が分からない種雄牛を用いた場合との比較によって算出し、集団のサイズを 1000 頭とした。この結果から、初期の対立遺伝子 a の頻度によって導入した種雄牛の遺伝子型の影響が大きく異なることが明らかになった。

図 1. 初期の対立遺伝子 a の頻度を変化させたときに特定遺伝子型の種雄牛の導入によって得られる利益。集団のサイズを 1,000 頭とした。

さらに、Nishio ら (2008b) は病気のケースにも discounted gene flow 法を適用し、特定遺伝子型の種雄牛を集団に導入することで生じる損失を検討した。病気としては和牛におけるクロードイン 16 欠損症、バンド 3 欠損症を取り上げた。クロードイン 16 欠損症は遺伝性の腎機能不全であり、生後 1 年程度までに死亡することが多い。バンド 3 欠損症では発症した生後約 1 週齢までの幼牛は重篤な溶血性貧血症を示す。これらの病気はともに劣性遺伝子で、劣性の対立遺伝子の頻度はクロードイン 16 欠損症で 0.1、バンド 3 欠損症で 0.04 である (家畜改良事業団 2001)。上記の肉質のケースと同様に集団のサイズを 1,000 頭と仮定すると、遺伝子型 Aa の種雄牛を用いたことによって生じる損失はクロードイン 16 欠損症で 14,220,000 円、バンド 3 欠損症で 9,282,000 円となった。ここで、劣性ホモ型の個体は生まれてすぐに死亡すると仮定し、死亡による損失額は子牛の生産価格から算出している。

遺伝子型の発現量を計算できるように discounted gene flow 法を拡張した研究はどれも 1 遺伝子座しか考慮されていないが、複数の遺伝子座になっても遺伝子型の流れを表す部分行列を拡張することで対応できる。また、世代アプローチを改良した Wood ら (2004)、Kearney ら (2005) の方法では、特定の遺伝子型の流

れにのみ注目して計算しているが、本節で解説した Nishio ら (2008a) の方法では全ての遺伝子型の流れを同時に計算できることから、より汎用性が高いと考えられる。

4. 遺伝子型情報を取り入れた最適化選抜

量的遺伝子座 (QTL) に関する情報が明らかになるにつれ、選抜を行う際にその QTL 情報を有効に活用するための方法が研究されてきている。一般に、短、中期的に見ると、遺伝子型情報と表現型情報を組み合わせて選抜を行うことは従来の表現型情報のみの選抜に比べて遺伝的改良量を向上させると結論付けられている (De Koning と Weller 1994 ; Lande と Thompson 1990)。しかし、Gibson (1994) は長期的に見ると、遺伝子型情報を取り入れた選抜は表現型情報のみの選抜よりも遺伝的改良量が減少すると報告している。また、van Arendonk ら (1994) は遺伝子型情報と表現型情報を最適に用いるための選抜基準を開発したが、これは短期的な選抜では最適化されているものの、長期的な選抜を最適化するものではなかった (Gibson 1994)。

Pong-Wong と Wooliams (1998) は選抜による主効果を持つ遺伝子とポリジーンの連鎖不平衡を考慮して遺伝子型情報を用いた選抜に関する研究を行っているおり、同様の結果が得られている。遺伝子型情報を用いた選抜では、主効果をもつ遺伝子の改良量は大きい、ポリジーンの改良量が小さいために遺伝子型情報を用いた長期的に見ると遺伝的改良量が小さくなる (Larzul ら 1997)。この問題を解決するため、Dekkers と van Arendonk (1998) は最適制御理論に基づいて遺伝子型情報と表現型情報を用いた長期的な選抜を最適化する方法を開発した。本節では、Dekkers と van Arendonk (1998) の方法を中心に解説する。

選抜の対象とする量的形質は相加的な効果を持つ 1

つの主要な遺伝子と相加的な効果を持つポリジーンから構成されており、主要な遺伝子は 2 対立遺伝子 (A と a) で、 t 世代におけるそれぞれの対立遺伝子の頻度を p_t , $1-p_t$ と仮定する。また、3 つの遺伝子型 AA , Aa , aa をそれぞれ $m = 1, 2, 3$ で表記し、それらの効果を $g_1 = a$, $g_2 = 0$, $g_3 = -a$ としている。このような仮定の下で、世代 t における集団の平均の育種価は $\bar{G}_t = a(2p_t - 1) + \bar{A}_t$ となる。ここで、 $\bar{A}_t$ は世代 t におけるポリジーンの効果を表している。一般に、世代 t において主要な遺伝子の遺伝子型効果 (g_m) と個体 i について表現型情報から推定されたポリジーンの効果 ($\hat{A}_{imt}$) を組み合わせた選抜を考えたとき、個体 i の選抜基準は

$$I_{imt} = b_{mt}(g_m + \bar{A}_{mt} - \bar{A}_{2t}) + \hat{A}_{imt}$$

となる。ここで、 I_{imt} は世代 t において遺伝子型が m である個体 i についての選抜基準、 b_{mt} は世代 t における遺伝子型 m の平均値に対する重み付け値、 $\bar{A}_{mt}$ は世代 t における遺伝子型 m の個体が持つ平均のポリジーン効果を表す。 $\bar{A}_{mt} - \bar{A}_{2t}$ は連鎖不平衡の程度を表しており、連鎖不平衡を考慮しない場合は $I_{imt} = b_{mt}g_m + \hat{A}_{imt}$ となる。

選抜基準 I_{imt} を基にした切断型選抜では、平均が $b_m(g_m + \bar{A}_{mt} - \bar{A}_{2t})$ 、標準偏差が σ_{mt} の正規分布で選抜を行うことになる。 σ_{mt} はポリジーン効果の推定値 ($\hat{A}_{imt}$) の標準偏差であり、ここでは σ_{mt} の値は一定だと仮定している ($\sigma_{mt} = \sigma$)。選抜に用いた情報は表 3 でまとめられている。いま、遺伝子型は 3 つ存在するので、それぞれの遺伝子型別の分布を求めることができる。長期的な選抜を考えると、Dekkers と van Arendonk (1998) は各世代での遺伝子型の重み付け値 (b_{mt}) を最適化することによって世代 0 から T までの累積の遺伝的改良量を最大にした。このとき、最大化すべき目

表 3. 世代 t における遺伝子型情報を基にした選抜に用いた指標

遺伝子型	遺伝子型頻度	平均の遺伝子型値	ポリジーンの効果
AA	p_t^2	$b_{1t}(a + \bar{A}_{1t} - \bar{A}_{2t})$	$\hat{A}_{1it}$
Aa	$2p_t(1-p_t)$	0	$\hat{A}_{2it}$
aa	$(1-p_t)^2$	$b_{3t}(-a + \bar{A}_{3t} - \bar{A}_{2t})$	$\hat{A}_{3it}$

p_t は世代 t における対立遺伝子 A の頻度、 b_{mt} は世代 t における遺伝子型 m の平均値に対する重み付け値、 $\bar{A}_{mt}$ は世代 t における遺伝子型 m の個体が持つ平均のポリジーン効果、 $\hat{A}_{imt}$ は遺伝子型 m の個体 i について表現型情報から推定されたポリジーンの効果を表す。

的関数は $\overline{G}_T = a(2pt - 1) + \overline{A}_T$ である。ただし、最適化に関して以下のような制約式を考慮する必要がある。

$$f_{1t}p_t^2 + f_{2t}2p_t(1-p_t) + f_{3t}(1-p_t)^2 = Q$$

$$p_{t+1} = \frac{1}{Q} \{ f_{1t}p_t^2 + f_{2t}p_t(1-p_t) \}$$

$$\overline{A}_{t+1} = \overline{A}_t + \frac{\sigma}{Q} \{ p_t^2 f_{1t}i_{1t} + 2p_t(1-p_t)f_{2t}i_{2t} + (1-p_t)^2 f_{3t}i_{3t} \}$$

Q は世代ごとに選抜される個体数を、 f_{mt} は遺伝子型 m の集団から選抜される割合を、 $i_{m,t}$ は f_{mt} に対応する選抜強度を表している。1つめの式はそれぞれの遺伝子型から選抜された個体の合計が常に一定 (Q) であるという制約に基づく。2つめの式は選抜の結果、世代の経過に伴って変化する対立遺伝子の頻度を表しており、3つめの式は選抜による1世代当たりのポリジーンの改良量を表している。このように3つの制約式の下で、目的関数を最適化しなければならないので、Dekkers と van Arendonk (1998) はこの問題を解決するにあたり、制限付きの最適化を解く一般的な方法であるラグランジュの未定乗数法を用いている。

Dekkers と van Arendonk (1998) の結果では、遺伝子型情報を最適に用いることで、長期的な選抜においても表現型のみの選抜よりも大きな遺伝的改良量が得られている。本節の解説では、主要な遺伝子とポリジーンの連鎖不平衡を考慮していないが、Dekkers と van Arendonk (1998) は連鎖不平衡が存在する場合も考慮しており、連鎖不平衡を考慮した場合でも、表現型情報のみの選抜より大きな遺伝的改良量が得られている。これらの結果から、長期的な選抜において遺伝子型情報を用いた選抜が表現型情報のみの選抜に比べて改良量が良くない理由に連鎖不平衡が関わっていないことが分かる。むしろ、遺伝子情報を用いた最適な選抜法では遺伝子型の重み付け値が世代ごとに大きく異なっていることから、遺伝子型情報の重要度の変化が大きく関与していることが分かる。この方法論は、遺伝子座は1つで、遺伝子の効果が相加的である場合にしか適用できないが、後に、Chakraborty ら (2002) は遺伝子座が複数存在し、遺伝子の効果が非相加的である場合でも適用できるように拡張している。これらの研究では、ランダム交配や世代が分離した集団を仮定しているので、非ランダム交配や世代の重複を考慮できるように改良していく余地があると考えられる。

5. ゲノムワイドでの高密度マーカーを用いた遺伝的能力の予測

DNA マーカーを用いた QTL マッピングによって QTL の効果や染色体上での位置の推定が行われており、それらの情報は量的形質に関する遺伝的能力を評価する際に利用することができる。近年では、様々な生物種でゲノムの塩基配列が明らかになっており、ヒトでは一塩基多型 (SNPs) が数百万といった単位で発見されている (Halushka ら 1999)。SNPs はゲノムワイドに高密度に分布しており、QTL の近傍に数多くの SNPs が存在し、それらの SNPs と QTL は強く連鎖していると考えられる。Meuwissen ら (2001) は、SNPs を想定したゲノムワイドでの高密度 DNA マーカーを利用し、ゲノム全体で全ての QTL の効果を取り込んで遺伝的能力を評価するシミュレーション研究を行った。本節では、Meuwissen ら (2001) の方法を中心に、ゲノムワイドでの遺伝的能力の予測法について解説する。

5.1. 最小自乗法による推定

Meuwissen ら (2001) の研究では、マーカーが各染色体で 1cM ごとに分布しており、それらのマーカー間に1つの QTL が存在していると仮定している。このような条件下で QTL の効果は、QTL の両隣に存在する2つのマーカーのハプロタイプの効果とみなすことができる。最小自乗法では、まず 1cM の染色体セグメントごとに以下の式で単回帰分析を行うことにより、効果のあるハプロタイプを探索する。

$$y = \mu \mathbf{1}_n + \mathbf{X}_i \mathbf{g}_i + \mathbf{e}$$

ここで、 y は表現型値のデータのベクトル、 μ は集団平均、 $\mathbf{1}_n$ は n 個の成分が1のベクトル、 $\mathbf{g}_i$ は i 番目の染色体セグメントのハプロタイプの効果のベクトル、 $\mathbf{X}_i$ は i 番目の染色体セグメントについての計画行列、 $\mathbf{e}$ は残差のベクトルを表す。次に、上記の回帰分析で効果があると推測された全てのハプロタイプの効果の大きさを以下の式を用いた重回帰分析によって同時に推定する。ただし、最初の単回帰分析で選ばれなかったハプロタイプの効果は全て0として計算されている。

$$y = \mu \mathbf{1}_n + \sum_i \mathbf{X}_i \mathbf{g}_i + \mathbf{e}$$

最小自乗法を用いた推定法には2つの問題点がある。1つめには、推定すべきハプロタイプの数が増える表現型の

データの数を上回ってしまうと最小自乗法を用いることができないということである。2つめには、単回帰分析により選ばれたハプロタイプを基にその効果を重回帰分析で推定していることから、ハプロタイプの効果を過大推定している可能性があるということである。

5.2. BLUP 法による推定

BLUP 法による育種価の推定では、以下のモデルを用いた混合モデル方程式を解くことによってハプロタイプの効果の推定が行われる。

$$y = \mu \mathbf{1}_n + \sum_i \mathbf{X}_i \mathbf{g}_i + \mathbf{e}$$

ただし、BLUP 法による分析を行う上では、ハプロタイプの相対的遺伝分散 (σ_g^2) が既知である必要がある。Meuwissen ら (2001) の研究では、QTL の効果が Hayes と Goddard (2001) によって求められたガンマ分布に従うと仮定されており、その条件の下で遺伝的浮動と突然変異を考慮して (σ_g^2) の値を算出している。ここで、BLUP 法による推定では全てのハプロタイプにおいて (σ_g^2) の値が等しいと仮定している。

5.3. ベイズ法による推定

ハプロタイプごとの効果と遺伝分散を算出するため Meuwissen ら (2001) はベイズ法を用いている。この方法では、2つのレベルでモデルを構築している。1つめのモデルはデータレベルのもので、

$$y = \mu \mathbf{1}_n + \sum_i \mathbf{X}_i \mathbf{g}_i + \mathbf{e}$$

で表される。このモデルはハプロタイプごとの遺伝分散が異なった値をとるという点以外では 5.2. で説明した BLUP 法のモデルと同じである。そして、もう1つのモデルはハプロタイプの遺伝分散のモデルである。Meuwissen ら (2001) は、 i 番目の染色体セグメントの遺伝分散の事前分布を $\sigma_{gi}^2 \sim \chi^{-2}(\nu, S)$ という逆カイ二乗分布に設定した。 ν は自由度の数、 S はスケールパラメータであり、彼らは $\nu = 4.012$ 、 $S = 0.002$ という値を採用している。これらの値は Hayes と Goddard (2001) が示した QTL の効果から期待される遺伝分散の分布に近づくために選ばれたものである。このような σ_{gi}^2 の事前分布を基に、ハプロタイプの効果 ($\mathbf{g}_i$) が与えられれば、 σ_{gi}^2 の条件付き事後分布 $P(\sigma_{gi}^2 | \mathbf{g}_i)$ はスケールパラメータが $S + \mathbf{g}_i' \mathbf{g}_i$ 、自由度の数が $\nu + n_i$ の逆カイ二乗分布に従う。ここで、 n_i は i 番目の染色体セグメントのハプロタイプ効果の数を表している。た

だし、 $\mathbf{g}_i$ の値は未知なので、 σ_{gi}^2 の事後分布を直接計算することはできない。そこで、Meuwissen ら (2001) はギブスサンプリングにより、ハプロタイプの効果および遺伝分散を求めている。

ギブスサンプリングとは、マルコフ連鎖モンテカルロ法 (MCMC) の一種であり、未知パラメータを条件付き事後分布から一つずつサンプリングして更新してゆくことで、パラメータの周辺事後分布に従ったサンプルを得る方法である。ここでは、以下の手順でギブスサンプリングを実行している。(1) ハプロタイプの効果 $\mathbf{g}_i$ および平均値 μ の初期値を与える。(2) 与えられた $\mathbf{g}_i$ の初期値から σ_{gi}^2 の条件付き事後分布 $P(\sigma_{gi}^2 | \mathbf{g}_i)$ を用いて σ_{gi}^2 を求める。(3) 誤差 $\mathbf{e}$ を $\mathbf{e} = \mathbf{y} - \mathbf{X}\mathbf{g} - \mathbf{1}_n \mu$ から求め、この $\mathbf{e}$ の値を基に誤差の分散 σ_e^2 を $\chi^{-2}(n - 2, \mathbf{e}'\mathbf{e})$ から算出する。(4) 更新された σ_{gi}^2 、 $\mathbf{g}_i$ の値を用いて作成された正規分布から平均値 μ をサンプリングする。(5) 更新された μ 、 σ_e^2 、 σ_{gi}^2 の値を用いて作成された正規分布から $\mathbf{g}_i$ をサンプリングする。(6) (2) から (5) の操作を繰り返す。

上記の方法を Meuwissen ら (2001) はベイズ法 A と名づけているが、この方法では σ_{gi}^2 が 0 という値をとることはできない。実際には、ほとんどの σ_{gi}^2 は 0 であると考えられるので、Meuwissen ら (2001) は一定の確率で σ_{gi}^2 が 0 になることを考慮したベイズ法 B も同時に開発している。Meuwissen ら (2001) は 5.1. から 5.3. の方法で得られた育種価がどのくらい正確に評価できているかをシミュレーションでの真の育種価と比較することによって調べている (表 4)。結果は、最小自乗法に比べて、BLUP 法、ベイズ法 A、B ではより正確に育種価が評価されていた。その中でも特に、ベイズ法 B が一番優れていることが示されていた。

表 4. 予測育種価 (EBV) と真の育種価 (TBV) の比較 (Meuwissen ら 2001 より)

	$r_{TBV,EBV} + SE$	$b_{TBV,EBV} + SE$
最小自乗法	0.318 ± 0.018	0.285 ± 0.024
BLUP法	0.732 ± 0.030	0.896 ± 0.045
ベイズ法A	0.798	0.827
ベイズ法B	0.848 ± 0.012	0.946 ± 0.018

$r_{TBV,EBV}$ = 予測育種価と真の育種価の相関
 $b_{TBV,EBV}$ = 予測育種価に対する真の育種価の回帰係数

Meuwissen ら (2001) の方法は、QTL の探索ではなく、DNA マーカーで直接家畜の遺伝的能力を評価し、選抜するためのものである。それに対して、Xu (2003) は Meuwissen ら (2001) の方法を参考にして、ゲノムワイドでの QTL マッピング法を提唱した。これらの研究

では、QTL の効果は相加的效果だけでなく、優性効果もモデルに取り込まれていたが、QTL 間の相互作用は考慮されていなかった。Xu と Jia (2007) は QTL のエピスタシス効果を取り入れて分析できるように、また、Meuwissen と Goddard (2004) は複数の形質に効果を持つ QTL を考慮できるように改良している。エピスタシス効果の推定には計算量がかなり大きくなるので、最近では、コンピュータの計算負荷を小さくするために経験ベイズ法を用いた方法論が提唱されている (Xu 2007)。ゲノムワイドでのマーカーを用いた遺伝的能力評価の有用性を示した例として、Shaeffer (2006) は乳牛を対象に Meuwissen ら (2001) の方法を適用した場合を想定し、遺伝的改良量が 2.17 倍に増加し、選抜に関わるコストを 92% もカットできると述べている。さらに、Calus ら (2008) はシミュレーションデータを Meuwissen と Goddard (2004) の方法を用いて分析し、育種価の評価に関して高い正確度を得ている。近交の側面からみても高密度 DNA マーカーを用いたゲノムワイドでの遺伝的能力の予測法は優れている。一般に、選抜候補個体の育種価は父親の育種価、母親の育種価およびメンデルアンサンプリング効果の 3 要素に分けることができる。従来から家畜の能力評価に用いられている BLUP 法では、メンデルアンサンプリング効果を推定することができず、同じ半きょうだいから多くの個体が選抜されることになり、近交度が上昇する。特に、選抜強度が大きいほどまたは遺伝率が低いほどこの傾向は顕著になる。一方、Daetwyler (2007) はゲノムワイドでの予測法では、メンデルアンサンプリング効果を DNA マーカーで捉えることができるので、BLUP 法に比べ、遺伝的能力のための選抜がなされても近交度の上昇量は低いと報告している。

5.4. 他のゲノムワイドでの予測法

上記で解説した方法とは異なり、機械学習という手法を用いたゲノムワイドの SNPs から形質に関する SNPs の検出法が研究されている。機械学習とは、自然に行っている学習能力と同様の機能をコンピュータで実現させるための技術・手法のことである。Long ら (2007) の研究では、フィルター (filter)、ラッパー (wrapper) という 2 段階のステップでプロイラーの早期の死亡に関わる SNPs を検出している。まず、フィルター段階では、早期の死亡の分布の情報を訓練データから予測し、その情報を大きく変化させる SNPs を効果のある SNPs として選ぶ。次に、ラッパー段階では、単純ベイズ分類器を用いて選ばれた SNPs の効果を最

適にするように分類する。Long ら (2007) はこの方法によって早期の死亡に有意な効果を持つ SNPs の検出に成功している。

他方、Dekkers (2007) はゲノムワイドでのマーカー選抜による遺伝的改良量を選抜指数を用いて予測する方法を確立した。選抜指数を用いることによる利点としては、DNA マーカーの利用を決定論的に評価および最適化できるようになり、計算に必要な時間が短縮されることが挙げられる。

6. おわりに

以上のように、本稿では、遺伝子を含めた DNA マーカーの情報をを用いて家畜の評価や選抜を行う方法について述べてきた。育種分野では、マーカーの遺伝子型から表現型を直接予測する方法を開発することが主流であるが、形質に関与する遺伝子から表現型に至るまでの機構については考慮されていない。一方、バイオインフォマティクスの分野では、ゲノム配列だけでなく、転写産物やタンパク質の発現様式を解析することで、遺伝子から表現型に至る機構を解明する研究が盛んに行われている。遺伝子の配列情報だけではなく、バイオインフォマティクスの分野で得られている遺伝子ネットワークなどの知見を育種の分野に活用することでより正確な遺伝的能力の評価が行えるようになるかもしれない。

引用文献

- Amer PR. 1999. Economic accounting of numbers of expressions and delays in sheep genetic improvement. *New Zealand Journal of Agricultural Research*, 42: 325-336.
- Apple JK, Kegley EB, Maxwell CV Jr, Rakes LK, Galloway D, Wistuba TJ. 2005. Effects of dietary magnesium and short-duration transportation on stress response, postmortem muscle metabolism, and meat quality of finishing swine. *Journal of Animal Science*, 83: 1633-1645.
- Boichard D, Fritz S, Rossignol MN, Boscher MY, Malafosse A, Colleau JJ. 2002. Implementation of marker-assisted selection in French dairy cattle. In *Proceedings of the 7th World Congress of Genetics Applied to Livestock Production*. Electronic communication 22-03. Montpellier, France.
- Bennewitz J, Reinsch J, Szyda J, Reinhardt F, Kuhn C, Schwerin M, Erhardt G, Weimann C, Kalm E. 2003.

- Marker-assisted selection in German Holstein dairy cattle breeding: outline of the program and marker-assisted breeding value estimation. In Book of Abstracts of the 54th Annual Meeting of the European Association for Animal Production (ed. Y. van der Honing). p5. Wageningen Academic Publishers. Wageningen, The Netherlands.
- Brascamp EW. 1978. Methods on economic optimization of animal breeding plans. Research Institute for Animal Husbandry, Report B-134.
- Chakraborty R, Moreau L, Dekkers JCM. 2002. A method to optimize selection on multiple identified quantitative trait loci. *Genetics Selection Evolution*, 34: 145-170.
- Calus MPL, Meuwissen THE, de Doos APW, Veerkamp RF. 2008. Accuracy of genomic selection using different methods to define haplotypes. *Genetics*, 178: 553-561.
- Daetwyler HD, Villanueva B, Bijma P, Woolliams JA. Inbreeding in genome-wide selection. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 124: 369-376.
- Danell O, Ronningen K, Strom H, Andersson K, Sundgren P-E. 1976. An extension of the discounted gene flow method with example in pig breeding. *Acta Agriculturae Scand*, 26: 203-210.
- Darvasi A, Soller M. 1994. Optimum spacing of genetic markers for determining linkage between marker loci and quantitative trait loci. *Theoretical and Applied Genetics*, 89: 351-357.
- Dekkers JCM. 1994. Optimal breeding strategies for calving ease. *Journal of Dairy Science*, 77(11): 3441-3453.
- Dekkers JCM, van Arendonk JAM. 1998. Optimizing selection for quantitative traits with information on an identified locus in outbred populations. *Genetical Research*, 71: 257-275.
- Dekkers JCM. 2004. Commercial application of marker- and gene-assisted selection in livestock: Strategies and lessons. *Journal of Animal Science*, 82 E-Suppl: E313-328.
- Dekkers JCM. 2007. Prediction of response to marker-assisted and genomic selection using selection index theory. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 124: 331-341.
- De Koning GJ, Weller JI. 1994. Efficiency of direct selection on quantitative trait loci for a two-trait breeding objective. *Theoretical and Applied Genetics*, 88: 669-677.
- Farnir F, Coppieters W, Arranz JJ, Berzi P, Cambisano N, Bernard G, Karim L, Marcq F, Moreau L, Mni M, Nezer C, Simon P, Vanmanshoven P, Wagenaar D, Georges M. 2000. Extensive genome-wide linkage disequilibrium in cattle. *Genome Research*, 10: 220-227.
- Gibson JP. 1994. Short-term gain at the expense of long-term response with selection of identified loci. *Proceedings of the 5th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, 21: 201-204. Guelph.
- Grisart B, Coppieters W, Farnir F, Karim L, Ford C, Cambisano N, Mni M, Reid S, Spelman R, Georges M, Snell R. 2002. Positional candidate cloning of a QTL in dairy cattle: Identification of a missense mutation in the bovine DGAT1 gene with major effect on milk yield and composition. *Genome Research*, 12: 222-231.
- Groen AF. 1990. Influences of production circumstances on the economic revenue of cattle breeding programmes. *Animal Production*, 51: 469-480.
- Halushka MK, Ke La Chapelle A, Kaitila I, Sistonen P. 1999. Patterns of single nucleotide polymorphisms in candidate genes for blood-pressure homeostasis. *Nature Genetics*, 2: 204-211.
- Hayes BJ, Bowman PJ, Goddard ME. 2001. Linkage disequilibrium and accuracy of predicting breeding values from marker haplotypes. In *Proceedings of the 14th Conference of the Association for Advancement of Animal Breeding and Genetics*, 269-272. Queenstown. New Zealand.
- Hayes BJ, Goddard ME. 2001. The distribution of effects of genes affecting quantitative traits in livestock. *Genetics Selection Evolution*, 33(3): 209-229.
- Hetzel J. 2003. Gene STAR markers-Delivering productivity to the beef industry. In *Beef Improvement Federation 8th Genetic Prediction Workshop Molecular Approaches to Genetic Improvement*. Kansas City, MO, 30-34.
- Hill WG. 1974. Prediction and evaluation of response to selection with overlapping generations. *Animal Production*, 18: 117-139.
- Hirooka H, Groen AF. 1999. Effect of production circumstances on expected responses for growth and carcass traits to selection of bulls in Japan. *Journal of Animal Science*, 77: 1135-1143.
- Hirooka H, Sasaki S. 1998. Derivation of economic weights for carcass traits in Japanese Black cattle from field

- records. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 115: 27-37.
- Kahi AK, Hirooka H. 2005. Genetic and economic evaluation of Japanese Black (Wagyu) cattle breeding schemes. *Journal of Animal Science*, 83: 2021-2032.
- 家畜改良事業団. 2001. 遺伝性疾患遺伝子型検査状況.
- Kearney JK, Amer PR, Villanueva B. 2005. Cumulative discounted expressions of sire genotypes for the complex vertebral malformation and β -casein loci in commercial dairy herd. *Journal of Dairy Science*, 88: 4426-4433.
- Lande R, Thompson R. 1990. Efficiency of marker-assisted selection in the improvement of quantitative traits. *Genetics*, 124: 743-756.
- Larzul C, Manfredi E, Elsen JM. 1997. Potential gain from including major gene information in breeding value estimation. *Genetics Selection Evolution*, 29: 161-184.
- Long N, Gianola D, Rosa GJM, Weigel KA, Avendano S. 2007. Machine learning classification procedure for selecting SNPs in genomic selection: application to early mortality in broilers. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 124: 377-389.
- McClintock AE, Cunningham EP. 1974. Selection for dual purpose cattle populations: defining the breeding objective. *Animal Production*, 18: 237-247.
- Muewissen THE, Goddard ME. 2004. Mapping multiple QTL using linkage disequilibrium and linkage analysis information and multitrait data. *Genetics Selection Evolution*, 36: 261-279.
- Muewissen THE, Hayes BJ, Goddard ME. 2001. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*, 157: 1819-1829.
- Nishio M, Kahi AK, Hirooka H. 2008. Accounting for numbers of expressions of specific genotypes using a modified gene-flow method. *Livestock Science*, 114: 241-250.
- Nishio M, Kahi AK, Hirooka H. 2008. Economic implications of using Japanese Black sires carrying recessive genes associated with genetic defects. *Animal*, 2(7): 1013-1018.
- Plastow G, Sasaki S, Yu T-P, Deeb N, Prall G, Siggins K, Wilson E. 2003. Practical application of DNA markers for genetic improvement. In *Proceedings of the 28th Annual Meeting of the National Swine Improvement Federation*. Ames, 151-154. Iowa State University.
- Pong-Wong R, Woolliams JA. 1998. Response to mass selection when an identified major gene is segregating. *Genetics Selection Evolution*, 30: 313-337.
- Prinzenberg EM, Weimann C, Brandt H, Bennewitz J, Kalm E, Schwerin M, Erhardt G. 2003. Polymorphism of the *CSN1S1* promoter: Linkage mapping, intragenic haplotypes, and effects on milk production traits. *Journal of Dairy Science*, 86: 2696-2705.
- Schaeffer LR. 2006. Strategy for applying genome-wide selection in dairy cattle. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 123: 218-223.
- Van Arendonk JAM, Bovenhuis H, Van Der Beek S, Groen AF. 1994. Detection and exploitation of markers linked to quantitative traits in farm animals. *Proceedings of the 5th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, 21: 237-240. Guelph.
- Van Vleck LD, Everett RW. 1976. Genetic value of sexed semen to produce dairy heifers. *Journal of Dairy Science*, 59: 1802-1807.
- Villanueva B, Pong-Wong R, Woolliams JA. 2002. Marker assisted selection with optimised contributions of candidates for selection. *Genetics Selection Evolution*, 34: 679-703.
- Willton JW, Danell O. 1981. Discounted expressions of traits in beef crossbreeding programs. *Acta Agriculturae Scand*, 31: 207.
- Wolfova M, Nitter G. 2004. Relative economic weights of maternal versus direct traits in breeding schemes. *Livestock Production Science*, 88: 117-127.
- Wood BJ, van der Werf JHJ, Parnell PE. 2004. Valuing DNA marker tested bulls for commercial beef production. *Australian Journal of Agricultural Research*, 55: 825-831.
- Xu S. 2003. Estimating polygenic effects using markers of the entire genome. *Genetics*, 163: 789-801.
- Xu S. 2007. An empirical bayes method for estimating epistatic effects of quantitative trait loci. *Biometrics*, 63: 513-521.
- Xu S, Jia Z. 2007. Genomewide analysis of epistatic effects for quantitative traits in Barley. *Genetics*, 175: 1955-1963.