〔ミニレビュー〕

家畜の育種価推定の変遷 － 選抜指数法からゲノム選抜法まで －

広岡博之

京都大学農学研究科、〒 606-8502 京都市左京区北白川追分町

Evolution of breeding value estimation -From index selection to genomic selection-

Hiroyuki Hirooka

Graduate School of Agriculture, Kyoto University, Kitashirakawa, Sakyo-ku, Kyoto 606-8502

1. はじめに

家畜育種の目的は、次世代を残すための親として、遺伝的能力の高い個体を選抜することである。したがって、遺伝的能力の高い個体をいかに正確に把握し、選抜するかが、実用的な視点から見れば、家畜の育種の鍵といえる。

家畜育種学が学問として成立する以前は、家畜の選抜は、まず理想的な家畜の姿をイメージし、次にその方向に家畜を改良するという方法がとられていたが、1940年代に Hazel (1943) によって選抜指数の概念が家畜の改良に導入されてから、科学的な家畜の改良が始まった。選抜指数法における重要な考え方の一つが、家畜の遺伝的能力を育種価 (breeding value) という尺度で表し、その尺度をもとに家畜を選抜するという点であった。その後、この選抜指数法を発展させて、家畜の表現型値と血統情報をすべて利用して正確な育種価を推定する BLUP 法が、Henderson (1963,1973) によって開発され、その BLUP 法が、1970年代から80年代にかけて、人工授精の普及とコンピュータの急速な進歩に伴って、乳牛を中心に、特に先進国の育種場で広く応用されるようになった。

21世紀に入って、ヒトゲノムプロジェクトの成功によって、家畜のゲノム解析も急速に進展し、現在では、数万の1塩基多型 (SNP) マーカーが利用できるようなになっている。このような情報を利用するためには、その家畜種での全ゲノムシーケンスの完了が前提となるが、それによって、近年、そのような SNP 情報を取り込んだゲノム選抜法が開発され (Meuwissen ら 2001)、理論面と応用面で盛んに研究されている。2010年8月、ドイツのライプチヒで開催された第9回世界家畜育種学会 (WCGALP) では、発表演題 846 報告の

うち、実に276報告がゲノム選抜法に関するものであった (Habier 2010)。

わが国においても、最近、乳牛や肉牛においてゲノム選抜法 (ゲノミック選抜法とも呼ぶ) に関する関心が高まり、SNP 情報を蓄積しようとする試みが始まりつつある。また、本誌のミニレビューにおいても欧米におけるゲノム選抜法の現状が紹介されている (富樫 2009)。近い将来、このような SNP 情報を用いたゲノム選抜がわが国でも実用化されることはまちがいないが、ゲノム選抜法の理論を正しく理解し、実用化するためには、家畜育種学の分野で長く研究されてきた線形混合モデルと育種価推定の理論を学ぶ必要がある。

そこで本稿では、選抜指数の理論からゲノム選抜法の理論までの研究の発展の歴史を、線形混合モデルの理論を軸に解説することにする。なお、ゲノム選抜の理論は、1980年代から家畜育種学の分野で用いられるようになったベイズ統計学によるところが大きいが、本稿では、内容の理解を容易にするためにベイズ統計学に関わる部分はあえて触れず、線形混合モデルを基礎とする研究に焦点を当てて述べて行くことにする。

2. 選抜指数法

Hazel (1943) によって家畜育種の分野に導入された選抜指数の概念は、複数の形質を統合して総合育種価を求める方法と考えられがちであるが、もう一つに、単一の形質に関して異なる血縁個体からの情報を統合

連絡先：広岡博之
現所属：京都大学農学研究科
〒 606-8502 京都市左京区北白川追分町
(email:hirooka@kais.kyoto-u.ac.jp)

する方法とする考え方がある。この方法は、家系選抜法 (family selection method) と呼ばれることもあるが、例えば、ある形質に関して、個体 i とその父と母の表現型値をそれぞれ y_1 、 y_2 、 y_3 とすれば、

$$I_i = \hat{a}_i = b_1(y_1 - \mu_1) + b_2(y_2 - \mu_2) + b_3(y_3 - \mu_3) \quad (1)$$
となる。ここで、 $\hat{a}_i$ は個体 i の育種価の推定値、 b_1 、 b_2 、 b_3 は、各々の測定値に付加される重み付け値で、 μ_1 、 μ_2 、 μ_3 は同じグループの個体の平均能力である。この選抜指数式の重み付け係数のベクトル $\mathbf{b}$ は一般的には、

$$\mathbf{b} = \mathbf{P}^{-1} \mathbf{G} \quad (2)$$

と求められる。ここで、 $\mathbf{P}$ は表現型値の分散・共分散行列、 $\mathbf{G}$ は表現型値と育種価の共分散行列である。

以上から選抜指数式 (1) は、単一形質の場合、育種価の推定値のベクトル ($\hat{\mathbf{a}}$) となるので

$$\mathbf{I} = \hat{\mathbf{a}} = \mathbf{b}'(\mathbf{y} - \boldsymbol{\mu}) = (\mathbf{P}^{-1} \mathbf{G})'(\mathbf{y} - \boldsymbol{\mu}) = \mathbf{G} \mathbf{P}^{-1}(\mathbf{y} - \boldsymbol{\mu}) \quad (3)$$

と求められる。この選抜指数法は、Henderson によって BLUP 法が開発される以前は、家畜の育種価推定に幅広く利用されていたが、母数効果が補正できない点や複雑な血縁関係を考慮できない点などの問題があった。このような問題点を一挙に解決したのが、次に述べる BLUP 法である。

3. BLUP 法

BLUP 法が世の中に広く知られるようになったのは、Lush 教授のための記念講演集で書かれた Henderson (1973) の論文によってである。いま、表現型値のベクトル $\mathbf{y}$ が混合モデル

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}\mathbf{u} + \mathbf{e} \quad (4)$$

で表されるものとする。ここで、 $\boldsymbol{\beta}$ は母数効果のベクトル、 $\mathbf{u}$ は変量効果 (アニマルモデルを仮定すれば、個体の効果)、 $\mathbf{e}$ は残差のベクトル、 $\mathbf{X}$ は母数効果の計画行列、 $\mathbf{Z}$ は変量効果の計画行列である。さらに、このモデルは、

$$E(\mathbf{y}) = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}, E(\mathbf{u}) = E(\mathbf{e}) = \mathbf{0}$$

$$\text{var} \begin{pmatrix} \mathbf{u} \\ \mathbf{e} \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{G} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{R} \end{bmatrix}$$

が仮定されている。ここで、 E は期待値、 var は分散を表し、 $\mathbf{G}$ と $\mathbf{R}$ はそれぞれ変量効果および残差の分散共分散行列である。この時、変量効果 $\mathbf{u}$ の BLUP 値は、対象家畜の育種価であり、したがって

$$\hat{\mathbf{a}} = \text{BLUP}(\mathbf{u}) = \mathbf{G}\mathbf{Z}'\mathbf{V}^{-1}(\mathbf{y} - \mathbf{X}\hat{\boldsymbol{\beta}}) \quad (5)$$

で表される (Henderson 1984, p44-45; Mrode 2005, p41,

p303-304; 佐々木 2007, p41)。ここで、 $\mathbf{V}$ は表現型値の分散を表し、

$$\text{var}(\mathbf{y}) = \mathbf{V} = \text{var}(\mathbf{Z}\mathbf{u} + \mathbf{e}) = \mathbf{Z}\mathbf{G}\mathbf{Z}' + \mathbf{R} \quad (6)$$

である。上記の式 (5) は、 $\mathbf{Z}\mathbf{G}$ は $\mathbf{y}$ と $\mathbf{u}$ の共分散行列 ($\text{cov}(\mathbf{y}, \mathbf{u}) = \text{cov}(\mathbf{Z}\mathbf{u} + \mathbf{e}, \mathbf{u}) = \mathbf{Z}\mathbf{G}$) なので、母数効果が既知あるいはゼロでかつ $\mathbf{Z} = \mathbf{I}$ であれば、上式 (3) の選抜指数式と一致する。

さらに、Henderson (1973) は、次に示す混合モデル方程式を解くことで、母数効果と変量効果を同時に求められることを証明した。

$$\begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{X} & \mathbf{X}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{Z} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{X} & \mathbf{Z}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{Z} + \mathbf{G}^{-1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{\boldsymbol{\beta}} \\ \hat{\mathbf{u}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{y} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{y} \end{bmatrix} \quad (7)$$

この混合モデル方程式と式 (5) との関係については、他で詳しく解説されている (Mrode 2005, p304-305; 佐々木 2007, p36-42) ので、ここでは述べないが、BLUP 値がこの混合モデル方程式を解くことによって導くことができることを示した点は、Henderson の功績の中でも最も重要なものの一つであろう。さらに、式 (7) の 2 列目の関係より、

$$(\mathbf{Z}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{Z} + \mathbf{G}^{-1})\hat{\mathbf{u}} = \mathbf{Z}'\mathbf{R}^{-1}(\mathbf{y} - \mathbf{X}\hat{\boldsymbol{\beta}}) \quad (8)$$

$$\hat{\mathbf{u}} = (\mathbf{Z}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{Z} + \mathbf{G}^{-1})^{-1}\mathbf{Z}'\mathbf{R}^{-1}(\mathbf{y} - \mathbf{X}\hat{\boldsymbol{\beta}}) \quad (9)$$

となる。

BLUP 法のもう一つの優れている点は、血統情報から得られた分子血縁行列 ($\mathbf{A}$) を求め、上記の混合モデル方程式に組み込むことで、複雑な血縁関係を考慮できるようにした点である。いま、とはそれぞれ変量効果と残差の分散とすると、前の式 (7) の遺伝分散共分散行列 $\mathbf{G}$ は、 $\mathbf{G} = \mathbf{A}\sigma_u^2$ 誤差分散共分散行列 $\mathbf{R}$ は $\mathbf{R} = \mathbf{I}\sigma_e^2$ となるので、式 (7) の両辺に $\mathbf{R}$ を乗じれば、

$$\begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{X} & \mathbf{X}'\mathbf{Z} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{X} & \mathbf{Z}'\mathbf{Z} + \mathbf{A}^{-1}\frac{\sigma_e^2}{\sigma_u^2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{\boldsymbol{\beta}} \\ \hat{\mathbf{u}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{y} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{y} \end{bmatrix} \quad (10)$$

が得られる。なお、遺伝率を h^2 とすると、分散比 σ_e^2/σ_u^2 は $(1-h^2)/h^2$ と求められ、遺伝率が分かれば、分散比を得ることができる。

4. BLUP 法の限界

少なくとも今から 10 年前までは、育種価の推定方法としては BLUP 法が最良であると考えられ、主たる先進国では、乳牛やその他の畜種の育種価の推定には、BLUP 法が用いられてきた。実際、わが国でも、乳牛や肉牛の育種の現場では、すでに BLUP 法が取り入れ

られ、乳牛の泌乳形質や肉牛の枝肉形質の改良に大きく貢献している。

しかしながら、これまでの BLUP 法においては、遺伝子はすべて無数のポリジーンから成り立っているという暗黙の仮定があり、また BLUP 値に基づく選抜では、より血縁関係の近い個体が選抜されやすく、その結果、近交が上昇しやすいことが知られている (Calus 2010)。さらに、BLUP 法のもう一つの問題点として、メンデルの分離効果が考慮できない点が挙げられる (Daetwyler ら 2007)。すなわち、たとえば父母が同一の全きょうだいは、少なくとも BLUP 法の分子血縁行列からは区別できないことになる。しかし、次に述べる遺伝子情報を利用すればそのような点が克服できるため、育種価予測の精度は向上することとなる。

5. マーカーアシスト選抜

1980 年代の後半から 1990 年代には分子生物学の飛躍的進歩に伴って、多数の DNA レベルのマーカーが特定された。このような場合、もし、ある既存のマーカーの近傍に QTL が位置し、両者が強く連鎖しているならば、その QTL の対立遺伝子と当該のマーカー座の対立遺伝子は同時に分離するため、マーカー型の相違が QTL の相違に反映されると考えられ、その結果、マーカーの型に基づいて選抜を行えば、QTL の望ましい型が選抜され、表現型値の向上も期待できる。Fernando と Grossman (1989) は、BLUP 法にマーカー情報を取り込む方法を最初に提示した。この方法においては、マーカー情報を取り込んだ育種価予測のモデルは、

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}\mathbf{u} + \mathbf{W}\mathbf{v} + \mathbf{e} \quad (11)$$

と表される。ここで、 $\mathbf{y}$ は表現型値のベクトル、 $\mathbf{X}$ 、 $\boldsymbol{\beta}$ 、 $\mathbf{Z}$ 、 $\mathbf{u}$ は、式 (4) と同様で、 $\mathbf{v}$ は QTL の対立遺伝子の変量効果ベクトル、 $\mathbf{W}$ はその計画行列である。このモデルの混合モデル方程式は、

$$\begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{X} & \mathbf{X}'\mathbf{Z} & \mathbf{X}'\mathbf{W} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{X} & \mathbf{Z}'\mathbf{Z} + \mathbf{A}^{-1} \frac{\sigma_e^2}{\sigma_u^2} & \mathbf{Z}'\mathbf{W} \\ \mathbf{W}'\mathbf{X} & \mathbf{W}'\mathbf{Z} & \mathbf{W}'\mathbf{W} + \mathbf{G}_v^{-1} \frac{\sigma_e^2}{\sigma_v^2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{\boldsymbol{\beta}} \\ \hat{\mathbf{u}} \\ \hat{\mathbf{v}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{y} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{y} \\ \mathbf{W}'\mathbf{y} \end{bmatrix} \quad (12)$$

である。なお、 σ_v^2 は既知の QTL の分散、 $\mathbf{G}_v$ はマーカーによって特定される QTL に関する配偶子関係行列である。

このモデルの開発者である Fernando と Grossman (1989) は、単一マーカーと連鎖した QTL について理論を構築したが、その後、Goddard (1992)、Meuwissen と Goddard (1996)、Saito と Iwaisaki (1997) などさまざまな研究者によって、2 個以上のマーカーを仮定した場合やハプロタイプを想定した場合などさまざまな条件下での理論が構築され、また配偶子関係行列 $\mathbf{G}_v$ の計算方法も、分子血縁行列と同様の方法を用いた Fernando と Grossman (1989) の方法や再帰法に基づく van Arendonk ら (1994) の方法などが報告されている。しかしながら、これらの方法は利用できるマーカーの数が限られ、また組み換え率など正確な遺伝子地図が確立されていなければ得られないパラメータが必要であったため、実際の家畜育種の現場で応用されることはほとんどなかった。

6. ゲノム選抜法

21 世紀に入って、ゲノム全体をほぼ等間隔に詳細にカバーする 1 塩基多型マーカー (SNP) の利用が可能になり、特にイルミナ社が 50kSNP パネルを開発したこと (van Tassell ら 2008) が、乳牛における SNP 情報を利用したゲノム選抜法の研究を大きく発展させ、現在、欧米の国々においてゲノム選抜法の育種システムへの導入が始まりつつある。SNP のようなゲノム上に高密度に配置されたマーカーを用いると、QTL とそれに近接したマーカーとの間には組み換えの生じる確率が低くなり、連鎖不平衡が成立することから、これらのマーカー情報をモデルに加えることで、育種価推定の正確度が向上できると考えられている。

まだ SNP の利用が一般的でなかった時代に、高密度マーカーの利用を前提としたゲノム選抜法の理論を Genetics 誌において発表された Meuwissen ら (2001) の論文は、その後のゲノム選抜法に関する理論研究と応用研究の基礎として大いに貢献した。この論文においては、表現型値とマーカーハプロタイプの情報から BLUP 法および 2 種類のベイズ法 (ベイズ A とベイズ B として知られている) を用いて、遺伝子効果の総計としての育種価 (ゲノム育種価と呼ぶ) を推定する方法が示された。

すべての SNP マーカーが等しく遺伝分散に寄与すると仮定したゲノム選抜法においては、ゲノム育種価を得るための数学モデルは、従来の BLUP 法と同様に

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}\mathbf{u} + \mathbf{e} \quad (13)$$

と表される。ただし、この式の計画行列 $\mathbf{Z}$ は、各マーカーの効果を示す行列で表され、一方のホモが 0、ヘテロ

が1、他方のホモが2の数値が割り当てられ、また u は SNP の変量効果となる。いま、 u の分散成分が既知で、母数効果が推定できるものとする、Henderson の方法によって、

$$\hat{u} = (Z'R^{-1}Z + I \frac{\sigma_e^2}{\sigma_u^2})^{-1} Z'R^{-1} (y - X\hat{\beta}) \quad (14)$$

が得られる。なお、この式は、前の式 (9) と一致している。ゲノム選抜法においては、個々のマーカー効果そのものよりも、マーカー効果の合計 $\hat{a} = Z\hat{u}$ が重要なので、

$$\hat{a} = Z\hat{u} = Z(Z'R^{-1}Z + I \frac{\sigma_e^2}{\sigma_u^2})^{-1} Z'R^{-1} (y - X\hat{\beta}) \quad (15)$$

となる (VanRaden 2008)。なお、ハーディワインベルグ平衡と QTL 間の連鎖平衡を仮定すると、マーカー効果の合計、すなわちトータルな遺伝分散は

$$\sigma_a^2 = 2 \sum p_i (1 - p_i) \sigma_u^2 \quad (16)$$

となる。ここで、 p_i は i 番目の SNP の対立遺伝子の頻度である。VanRaden (2008) は、 n 個体、 m 個の遺伝子座からなる行列 M (i 番目の個体の j 番目のマーカーが 11 の時、 $m_{ij} = -1$; 12 の時、 $m_{ij} = 0$; 22 の時、 $m_{ij} = 1$ とする) を定義し、次にマーカー効果の平均がゼロとなるように、 $2(p_i - 0.5)$ となる行列 P を M 行列の列から差し引いて Z 行列を設定し、その Z 行列からゲノム関係行列 G を導いた (VanRaden 2008)。

$$G = \frac{Z'Z}{2 \sum p_i (1 - p_i)} = \frac{(M - P)(M - P)'}{2 \sum p_i (1 - p_i)} \quad (17)$$

ゲノム選抜法においては、このゲノム関係行列 G が重要である。ゲノム関係行列は、従来の BLUP 法における分子血縁行列 A と比べて、メンデルの分離効果も考慮できている点で優れており、育種価推定の正確度を向上できると考えられている。VanRaden (2008) や Strandén と Garrick (2009) は、式 (15) の $\hat{a}$ を、 Z 行列を用いず G 行列を用いて直接求める方法を提示している。

$$\hat{a} = G(G + R \frac{\sigma_e^2}{\sigma_u^2})^{-1} (y - X\hat{\beta}) \quad (18)$$

この方法は、前の式 (15) に比べて、 G や ZZ' の逆行列を求める必要がなく、計算の負荷を大幅に軽減でき

るメリットがある。

現在、アメリカの乳牛育種においては、第1にアニマルモデルによる従来型の育種価の推定を行い、第2に小規模な集団 (テスト集団) において遺伝子タイピングされた個体からの遺伝子効果を推定し、第3にそれらを選抜指数によって結びつけるという3段階の過程からゲノム育種価を推定する方法が採用されている (VanRaden ら 2009)。この方法は、現在、アメリカの乳牛育種で実際に採用されつつある方法であるが、このような3段階の方法では、それぞれのステップで仮定すべきパラメータがあり、しかもゲノム情報と従来の育種価を統合する際にも正確度のロスやバイアスが生じる恐れがあると指摘されている (Miszta ら 2009)。このような問題に対して、最近、ジョージア大学のグループが、遺伝子型情報を持つ個体と持たない個体の両方を用い、表現型値、血統情報、ゲノム情報を一挙に用いて分析する方法を開発した (Legarra ら 2009; Miszta ら 2009; Aguilar ら 2010)。この方法は、端的に言えば、従来の分子血縁行列 A に、遺伝子タイピングの情報を持つ個体に関するゲノム関係行列 G を組み込んで、育種価の精度を上げようとする方法と考えることができる。Miszta ら (2009) は、従来の分子血縁行列の一部をゲノム関係行列に代え、さらに分子血縁行列 (A) と、遺伝子型情報を持つ個体に関してゲノム関係行列から分子血縁行列を差し引いた行列 (第2項) の和で表される新しい関係行列

$$H = \begin{bmatrix} A_{11} & A_{12} \\ A_{21} & G \end{bmatrix} = A + \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & G - A_{22} \end{bmatrix} \quad (19)$$

を定義した。ここで、1、2 はそれぞれ血縁情報と SNP 情報を持っていない個体と持っている個体を表す。したがって、すべての個体が SNP 情報を持っている場合には、 $H = G$ となり、他方、SNP 情報を持っている個体がまったくいない場合には、 $H = A$ となる。このように H 行列が求められれば、混合モデル方程式

$$\begin{bmatrix} X'X & X'Z \\ Z'X & Z'Z + H^{-1} \frac{\sigma_e^2}{\sigma_u^2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{\beta} \\ \hat{u} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} X'y \\ Z'y \end{bmatrix} \quad (20)$$

を解くことで、変量効果 $\hat{u}$ を推定することが可能になる。なお、この場合 $\hat{u}$ は SNP 効果とポリジーン効果の和の育種価と考えることができる (Christensen と Lund 2010)。さらに、Aguilar ら (2010) は、 H 行列の逆行列は、

$$\mathbf{H}^{-1} = \mathbf{A}^{-1} + \begin{bmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{G}^{-1} - \mathbf{A}_{22}^{-1} \end{bmatrix} \quad (21)$$

から求められることを証明し、さらに、 $\mathbf{G}$ 行列が非正則行列で逆行列が求められないような場合には、VanRaden (2008) は

$$\mathbf{G} = 0.95\mathbf{G}_b + 0.05\mathbf{A}_{22} \quad (22)$$

と遺伝子タイピングを行った個体のゲノム関係行列 $\mathbf{G}_b$ と分子血縁行列 ($\mathbf{A}_{22}$) に重み付けを行って、逆行列を求める方法を提示している。しかし、本稿では、ゲノム関係行列は、vanRaden (2008) の一つの方法に基づいて求めたもので、この行列をいかに求めるかについては、まだまだ議論のあるところである。

7. おわりに

今まさに、ゲノム選抜法の理論と応用に関する研究が、家畜育種学の中心となっている。ゲノム選抜法を最初に提唱した Meuwissen は、2001 年当時は、まだ議論の中心がマーカーアシスト選抜においていかに遺伝子のタイピングのコストを低減するかであったため、高密度マーカーを前提とした自分の研究はクレージー (crazy) に見えたかもしれないが、その後の信じられないようなタイピング技術の進歩が、家畜についてのゲノム選抜を可能にしたと回想している (Meuwissen 2007)。新しい遺伝子情報の利用と新しい研究ツールの開発は、家畜育種学に新しい進展をもたらし、2010 年 8 月、ドイツのライプチヒで開催された第 9 回世界家畜育種学会 (WCGALP) では、参加人数が空前の 59 カ国から 1370 人を数え、活発な議論と交流が行われ、大いに盛り上がった。

思い起こせば、BLUP 法が理論的に確立され、先進国の育種の現場でルーチンワークとして定着した 20 年前には、分子遺伝学の急速な進歩も手伝って、世界的に家畜育種学の役割が終わったかのように受け取られ、家畜育種学研究者は比喩的に絶滅危惧種になるとまで言われた。わが国においても、そのような認識が広がり、この 20 年間はまさに家畜育種学研究者には苦難の時代であったように思われる。ところが、この数年間に数万の SNP 情報が利用できるようになり、そのような情報を育種の現場でいかに用いるかに研究の焦点が移ってきたため、家畜育種学研究者のもつ手法の重要性が急速に高まってきた。

本稿では、このような新しい遺伝子情報を用いるための理論的背景を知るために、線形混合モデルを中心

に家畜の育種価推定の変遷をまとめることを試みた。線形混合モデルの考え方は、半世紀近く前に家畜育種の分野で始まったもので (Searle 1971)、長い研究の歴史に支えられている。さらに最近の遺伝子情報を利用する家畜育種の理論の基礎は、この線形混合モデルの方法によっているところ大である。ゲノム選抜法の研究はまさに始まったばかりで、またそのポテンシャルは無限に広がっている。本研究が、新しく家畜育種学の分野に参画してきた若い研究者の一助になれば幸いである。

参考文献

- Aguilar I, Misztal I, Johnson DL, Legarra A, Tsuruta S, Lawlor TJ. 2010. Hot topic: A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. *Journal of Dairy Science*, 93:743-752.
- Calus MPL. 2010. Genomic breeding value prediction: methods and procedures. *Animal*, 4:157-164.
- Christensen OF, Lund MS. 2010. Genomic prediction when some animals are not genotyped. *Genetics, Selection, Evolution*, 42:2.
- Daetwyler HD, Villanueva B, Bijma P, Woolliams JA. 2007. Inbreeding in genome-wide selection. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 124:369-376.
- Fernando RL, Grossman M. 1989. Marker assisted selection using best linear unbiased prediction. *Genetics, Selection, Evolution*, 21:467-477.
- Goddard ME. 1992. A mixed model for analyses of data on multiple genetic markers. *Theoretical Applied Genetics*, 83:878-886.
- Habier D. 2010. More than a third of the WCGALP presentations on genomic selection. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 127:336-337.
- Hazel LN. 1943. The genetic basis for constructing selection. *Genetics*, 28:476-490.
- Henderson CR. 1963. Selection index and expected genetic advance. In: *Statistics and Plant Breeding*. (Hanson WD, Robinson HF eds) 141-163. National Academy of Science. National Research Council. Washington DC.
- Henderson CR. 1973. Sire evaluation and genetic trends. In: *Proceedings of Animal Breeding and Genetics Symposium in Honour of J. L. Lush*. 10-14. American Society of Animal Science. Blackburgh. Champaign. Illinois.

- Henderson CR. 1984. Applications of Linear Models in Animal Breeding. 44-45. University of Guelph Press, Guelph, Canada.
- Legarra A, Aguilar I, Misztal I. 2009. A relationship matrix including full pedigree and genetic information. *Journal of Dairy Science*, 92:4656-4663.
- Meuwissen T. 2007. Genomic selection: marker assisted selection on a genome wide scale. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 124:321-322.
- Meuwissen THE, Goddard ME. 1996. The use of marker haplotypes in animal breeding schemes. *Genetics, Selection, Evolution*, 28:161-176.
- Meuwissen THE, Hayes BJ, Goddard ME. 2001. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*, 157:1819-1829.
- Misztal I, Legarra A, Aguilar I. 2009. Computing procedures for genetic evaluation including phenotypic, full pedigree, and genomic information. *Journal of Dairy Science*, 92:4648-4655.
- Mrode RA. 2005. Linear Models for the Prediction of Animal Breeding. 2nd Ed. 303-304. CABI Publisher, UK.
- Saito S, Iwaisaki H. 1997. A reduced animal model approach to predicting total additive genetic merit for marker assisted selection. *Genetics, Selection, Evolution*, 29:25-34.
- Searle SR. 1971. Linear Models. John Wiley and Sons Inc. New York, USA.
- 佐々木義之編. 2007. 変量効果とBLUP法. 36-42. 京都大学学術出版会, 京都.
- Stranden I, Garrick DJ. 2009. Technical Note: Derivation of equivalent computing algorithms for genomic predictions and reliabilities. *Journal of Dairy Science*, 92:2971-2973.
- 富樫研治. 2009. ゲノム選抜法. 動物遺伝育種研究, 37:21-28.
- Van Arendonk JAM, Tier B, Kinghorn BP. 1994. Use of multiple genetic markers in prediction of breeding values. *Genetics*, 137:319-329.
- VanRaden PM. 2008. Efficient methods to compute genomic predictions. *Journal of Dairy Science*, 91:4414-4423.
- VanRaden PM, Van Tassell CP, Wiggins GR, Sonstegard TS, Schnabel RD, Taylor JF, Schenkel FS. 2009. Invited review: Reliability of genomic predictions for North American Holstein bulls. *Journal of Dairy Science*, 92:16-24.
- Van Tassell CP, Smith TPL, Matulimalli LK, Taylor JF, Schnabel RD, Lawley CT, Handenschild CD, Moor SS, Warren WC, Sonstegard TS. 2008. SNP discovery and allele frequency estimation by deep sequencing of reduced representation library. *Nature Methods*, 5:247-252.