

ジェノタイピングから遺伝子異常が発見される

CDN (カナダ酪農ネットワーク)

2015年7月

ある動物の遺伝子型情報を調べることは、遺伝子選抜や交配のためのジェノミック評価を下したり、ハードブック登録簿の信頼性をより高めるため親牛を確認できるという明確な利点をもたらす。ある種の個体数のため何千もの遺伝子型情報を蓄積することで、好ましくないと思われる様々な遺伝子異常を特定できるので優れた情報源となる。ある種がもつ有害遺伝子の発見は当初否定的に受けとめられたが、新たな知見によりその頻度を経年観察していく結果、特に人工授精用の種雄牛群からはいずれ根絶されるであろう。

繁殖性に影響を与えるハプロタイプ (半数体の遺伝子型)

2008年に北米で始まった遺伝子型を解析するジェノタイピングが拡大し続けたため、カナダ酪農ネットワーク (CDN) のデータベースには今や80万以上のホルスタイン種、酪農品種全体では100万を超える遺伝子型情報が集積された。この広範なDNAプロフィールデータベースに基づいて科学者たちが調査する対象は、ハプロタイプと呼ばれるDNA鎖の短い部分の配列で、親から子へ世代を超えて継承されるものである。それぞれの種で遺伝子型解析された個体数のうち、多種多様な「繁殖に影響を与えるハプロタイプ」が現在まで特定されてきた。ホルスタイン種で5個 (HH1 から HH5)、ジャージー種で2個 (JH1 と JH2)、ブラウンスイス種2個 (BH1 と BH2) それにエアースイスイ種1個 (AH1) である。それぞれの種でハプロタイプが影響を及ぼし、一般的には胎仔性致死を引き起こす。関連遺伝子が個体群にどの程度の頻度で出現するかや、現在使用中の人工授精用種雄牛の中でキャリアが占める割合によってその影響が決定される。キャリアの種雄牛をキャリアの未経産若雌牛や雌牛と交配させなければ、これらの遺伝子異常の悪影響を避けることができる。人工授精センターが提供するコンピューター交配プログラムはもっとも役に立つ。

新たなホルスタイン種ハプロタイプが発見される

最近ドイツの研究者によってホルスタイン種の新しいハプロタイプが発見された。

従来の「繁殖性に影響を与えるハプロタイプ」とは異なり、この遺伝子異常は生後何ヶ月かの子牛の生死に関わるものである。両親からこの有害遺伝子を受け継いだ子牛は、不治の慢性下痢もしくは長引く下痢を患い、他の病気も頻発する。アフェクテッド（変異型の遺伝子もつ）子牛の血液検査の結果、コレステロール欠乏症によって体組織に脂肪が正常に蓄積されないことが判明した。アフェクテッドの子牛は生後何ヶ月かで体の蓄えを使い尽くし死に至るのだ。

この新たに発見された遺伝子異常の責任遺伝子を特定するにあたり、ドイツの科学者たちは遺伝パターンと第11染色体上にある遺伝子座決定を明らかにした。特定の遺伝子の場所は未だ特定されていない一方で、ハプロタイプと呼ばれるSNPスニップス（一塩基多型）の短いシリーズが、キャリア動物の遺伝型に必ず現れることが確認された。キャリア動物の血統分析の結果、全て1991年生まれのモーリン・ストームにたどり着くことがわかった。最高齢で良く使われた遺伝子型解析済みの種雄牛である。

このストームの人気ゆえに関連遺伝子が世界中のホルスタインに広まってしまった。ストーム自身がキャリアであり、彼の傑出した子孫の中にもキャリアがいるので、ドイツでこの遺伝子異常が発見されたのも説明がつく。この遺伝子異常の悪影響で子牛が早死するが、両親からこの遺伝子を継承した子牛にのみ発症する（すなわちストームの子孫同士を交配した場合）。そのため発見まで数世代かかってしまう。

複雑化させる要因

この遺伝子異常を発見するための正確な遺伝子検査が確立されていないので、ある動物にとって残念ながら、キャリアか否かを決定するのは困難になる可能性がある。ストームとキャリアの子孫に確認されたハプロタイプはウイロウホルム・マーク・アンソニー（1975年生まれ）にも存在するが、マーク・アンソニーにはこの有害遺伝子がない。マーク・アンソニーの種雄牛であるフェアリー・ロイヤル・マークはストームの母方の曾祖父に当たりそこから共通ハプロタイプが出現している。フェアリー・ロイヤル・マークからのストームまでの3世代の遺伝子伝達のどこかで突然変異がおこり遺伝子異常を引き起こしたのは明らかだ。正確な遺伝子を特定できない中、唯一キャリアを特定する方法は規定したハプロタイプを使用することである。しかしながらこの場合、ストームとマーク・アンソニー両方の血統を持つ牛が規定されたハプロタイプを持つ可能性があり、誤って責任

遺伝子のキャリアと判断される可能性があるのだ。表1のリストの人工授精用種雄牛はこの有害遺伝子のキャリアであり、現在までカナダに5000頭以上の登録娘牛がいる。

これらの種雄牛の血統をもつ牛はキャリアの可能性があり、遺伝子型解析をすることでキャリアか否かがわかる。

表1：カナダ産で5000頭以上の娘牛が登録されているHCDキャリア種雄牛		
Maughlin Storm (HOCANM5457798)との関係		
息子牛	孫雄牛	曾孫雄牛
PURSUIT SEPTEMBER STORM	BRAEDALE GOLDWYN	GILLETTE WINDBROOK
COMESTAR STORMATIC	GILLETTE FINAL CUT	COMESTAR LAUTHORITY
HARTLINE TITANIC-ET	DUDOC MR BURNS *	GILLETTE STANLEYCUP
LADONO PARK TALENT-IMP-ET	KERNDT STALLION	LIRR DREW DEMPSEY
		COMESTAR LAVANGUARD
		GOLDEN-OAKS ST ALEXANDER-ET
		GILLETTE WINDHAMMER

*Dudoc Mr Burns は Storm からの有害遺伝子をもつハプロタイプと Mark Anthony からのハプロタイプをもっている。そのため後代の遺伝子型解析を行ったが、有害遺伝子のキャリアである確証は出なかった。

キャリア確率値

「繁殖に影響を与えるハプロタイプ」を最初に発見以来、CDN（カナダ酪農ネットワーク）はデータベースで全ての動物の「キャリア確率値」を算出し公表してきた。CDNのホームページでは、種に関わらずハプロタイプ・キャリア確率値を各動物の「遺伝評価サマリー」ページからのリンクで“血統”欄に示している。99%の確率が示されるとその動物はキャリアと予想され、ハプロタイプ分析結果に基づきキャリアではないとする確率が1%となる。遺伝子型解析をしていない動物はその親牛と血縁個体の確率値によって1%から99%の予想キャリア確率値となる。

北米ではこの新らたに発見されたホルスタイン種のハプロタイプをHCD（Haplotype Associated with Cholesterol Deficiency コレステロール欠乏症に関連するハプロタイプ）と名付けられるであろう。既存の遺伝子型解析情報と血統分析により有害ハプロタイプの出所を追跡することによって、CDNはHCDのキャリア確率値を割り当てる方法論を開発した。ストームとマーク・アンソニー両方の血統をもつある一部の遺伝子型解析済みの動物にとっては適切にキャリアか否かを特定される戦略となる。しかし一方他の一部の動物にとってCDNが公表する1%から99%までのキャリア確率値では識別不可能である。

要約

ジェノミック評価と血統の完全性に加え、ある一定の種の遺伝子型を何千も蓄積した結果、新たな遺伝子異常の発見につながった。ドイツの科学者たちは新たな「コレステロール欠乏症に関連するハプロタイプ」(HCD)をホルスタイン種に発見した。その源は最高齢の遺伝子型解析された種雄牛であるモーリン・ストームまで遡る。

キャリア判別する正確な遺伝子テストが存在しない中、現在のハプロタイプ分析では、ストームとウイロウホルム・マーク・アンソニー両方の血筋をひくと、誤ってキャリア判定されてしまう動物が存在する。CDN で使用する HCD キャリア確率値の算出方法論(キャリア確率 99%からフリー確率 1%)は上記のような問題を削減するためハプロタイプテストと血統分析を組み合わせて行っている。今やこの有害な遺伝子異常が周知されたので、業界の取り組みが容易に行われ、キャリア動物同士の交配の頻度が下がり、その結果同型接合体の子牛が生後何ヶ月で死亡する頻度を下げることができる。

この遺伝子異常の発見は、子牛も含め全ての動物の死因と日時を生産者が DHI に報告することの価値と重要性を併せて示唆するものである。

著者： CDN 部長 Brian Van Doormaal

CDN 業界渉外コーディネーター Lynsay Beavers