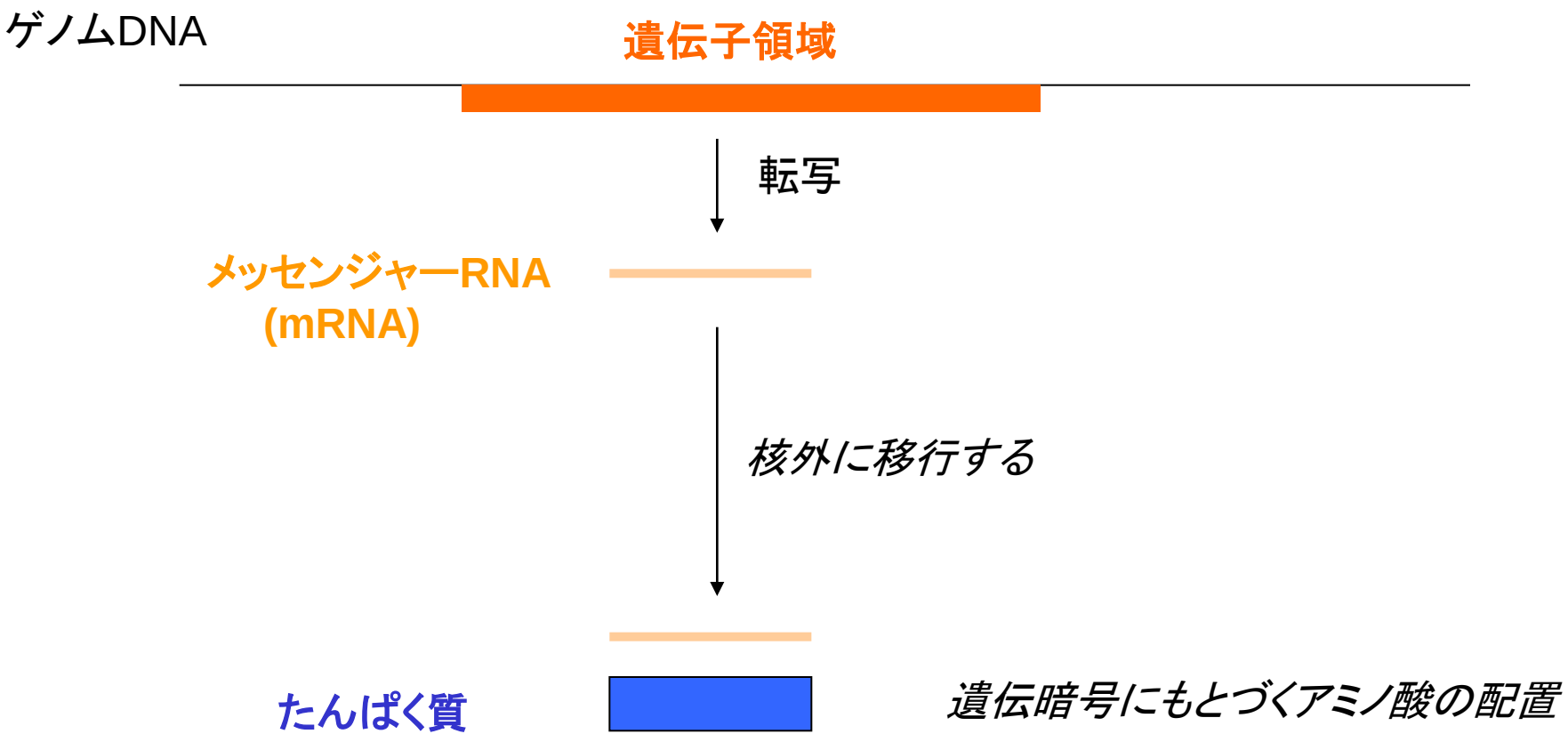
遺伝子の特性

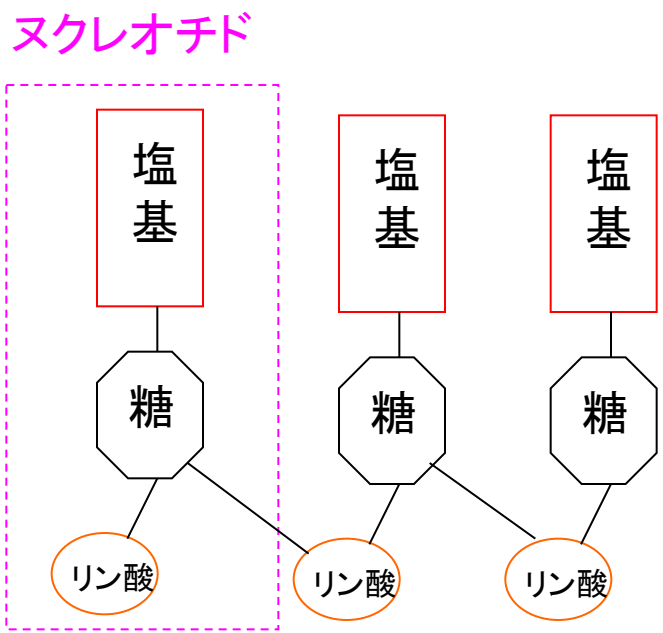
- 遺伝子は遺伝情報を蓄えて、細胞から細胞、世代から世代へ受渡しをする
- 遺伝子は細胞分裂ごとに自己複製する
- 遺伝情報は細胞で解読されて、複雑な生体内反応を通して表現型に影響を与える
- 遺伝子複製時の誤りもそのまま伝えられる

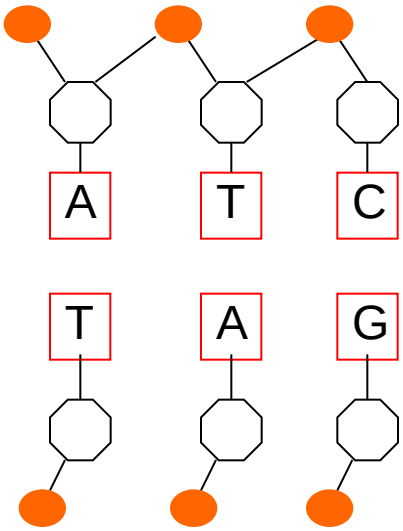
分子生物学のセントラルドグマ



DNAの構造

- DNA（デオキシリボ核酸）は糖（デオキシリボース）、塩基、リン酸が結合したヌクレオチドからできている
- ヌクレオチドがつながって線状の１本鎖DNAができている
- 通常のDNAは２重らせん構造の２本鎖DNAとして存在している
- 互いのDNA鎖は相補的な塩基対を構成している



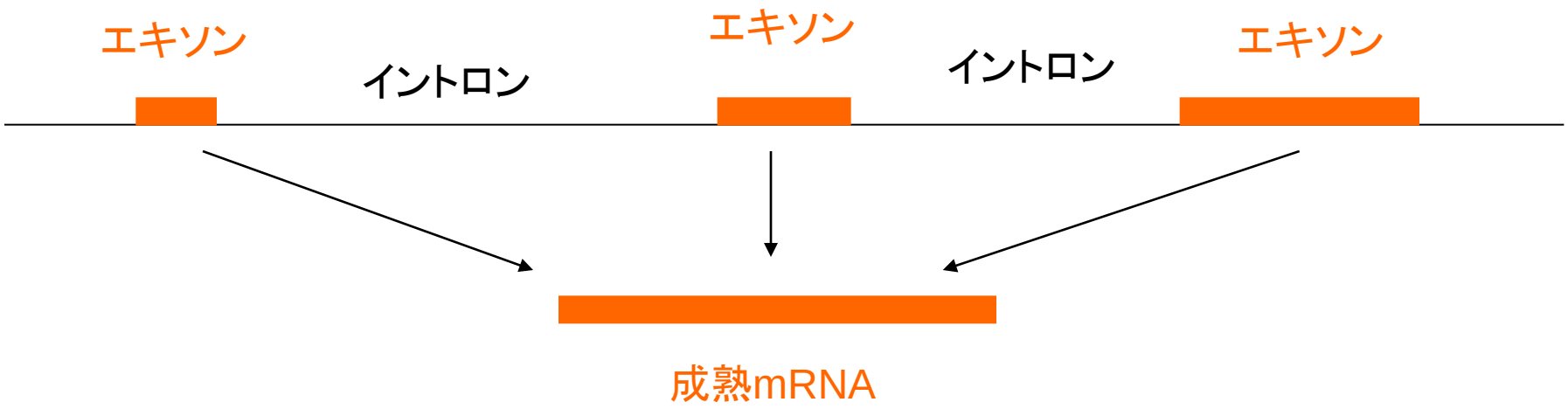


塩基は4種類

A　アデニン
T　チミン
G　グアニン
C　シトシン

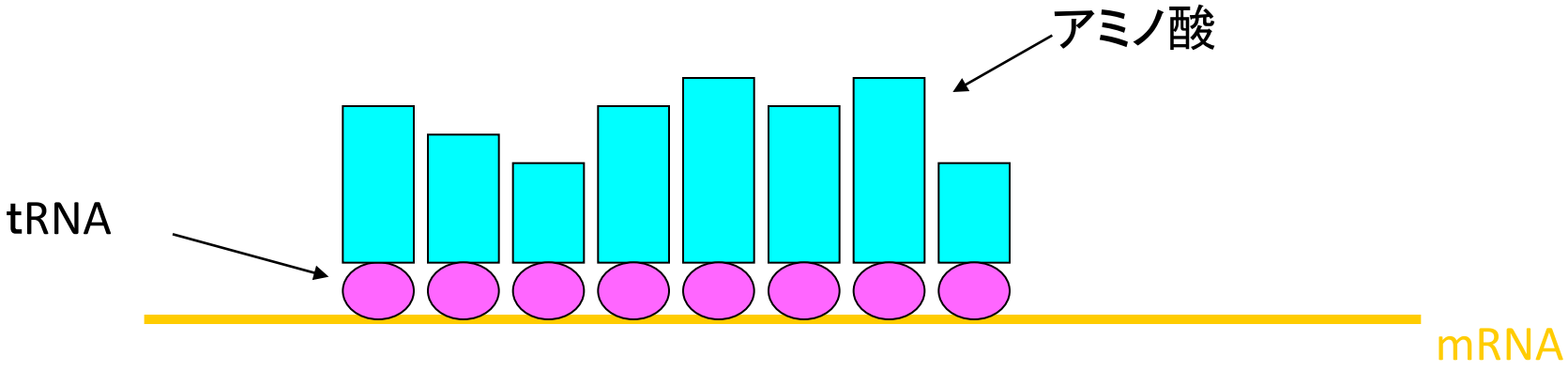
転写

- DNAは相補的な(C⇔G,A⇔T)塩基配列のメッセンジャーRNA(mRNA)に転写される（ただしRNAではTのかわりにウラシル(U)を使う）
- 真核生物では最初に長いRNAに転写され、次にイントロン部分が切り離される（スプライシング）



翻訳

- mRNAは核外に移行し、リボソームでアミノ酸に翻訳される
- 特異的なアミノ酸と結合した転移RNA(tRNA)がmRNAの暗号にそって並んでいく
- アミノ酸がmRNAの暗号の順序で結合 する
- 他の酵素によって一部を切断されたり、他のタンパク質と結合したり、金属原子を取り込んだり、自らを折り畳んだりして成熟したタンパク質になる



翻訳後修飾

- mRNAの遺伝暗号がアミノ酸配列に翻訳された段階ではタンパク質としては未成熟
- 翻訳後、不要なアミノ酸が切り取られることがある
- アミノ酸の配列はその物理化学的性質によって折りたたまれ特異な立体構造をとる（フォールディング）
- フォールディング時に金属イオンや糖鎖などが付加されることを翻訳後修飾と呼ぶ

ゲノム解析の目標

- ゲノム
  - 生体内の全遺伝子（DNA)
- ゲノム解析
  - ゲノムの全塩基配列を解明
- トランスクリプトーム解析
  - 細胞（組織）の全mRNAを解明
- プロテオーム解析
  - 細胞（組織）の全タンパク質を解明
- 最終的には
  - 遺伝子と各形質との関連性を解明
  - 育種・改良、医学・薬学などへの応用

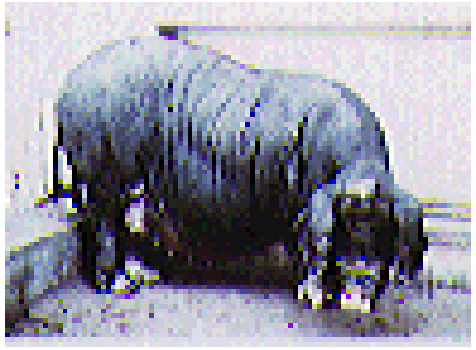
何故、最初にゲノム解析をするのか？

- 基本的にすべての生体の設計図がDNAに書かれているはずだから
- タンパク質の構造がわかる
  - DNA－＞mRNA－＞アミノ酸配列－＞タンパク質
- DNAという同一の物質を扱えばよい
  - 化学的性質がおなじ
  - DNAは基本的には安定

DNAマーカーの開発

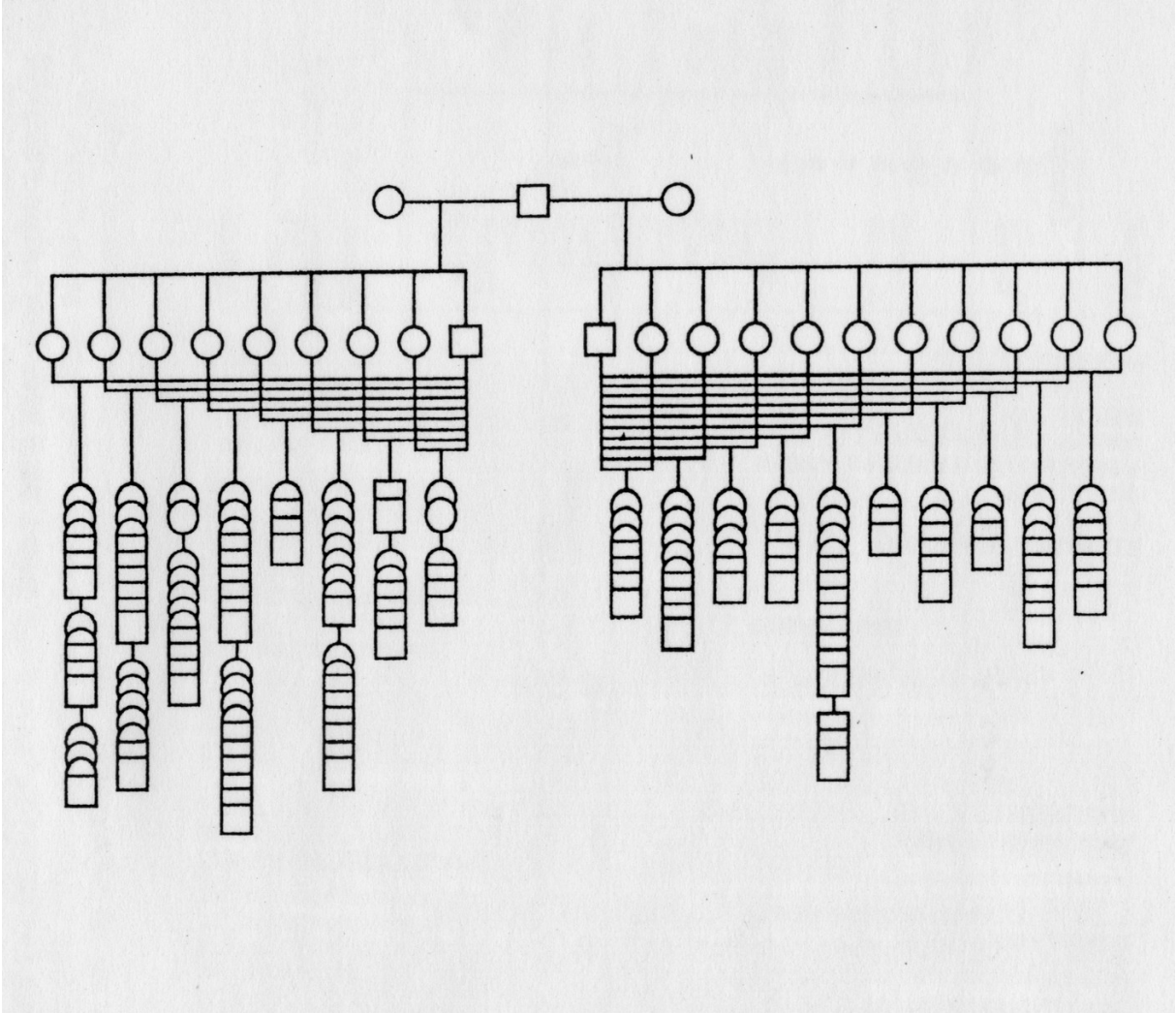
- DNAマーカーは染色体上の一里塚、三角点
  - 最初の第1歩
- マイクロサテライトや1塩基置換、を使う
  - マイクロサテライト
    - ……cacacacacacacac……
  - 1塩基置換
    - ……c……
    - ……t……
- *cf* 質的形質（毛色etc.）

畜産試験場のF2交雑家系



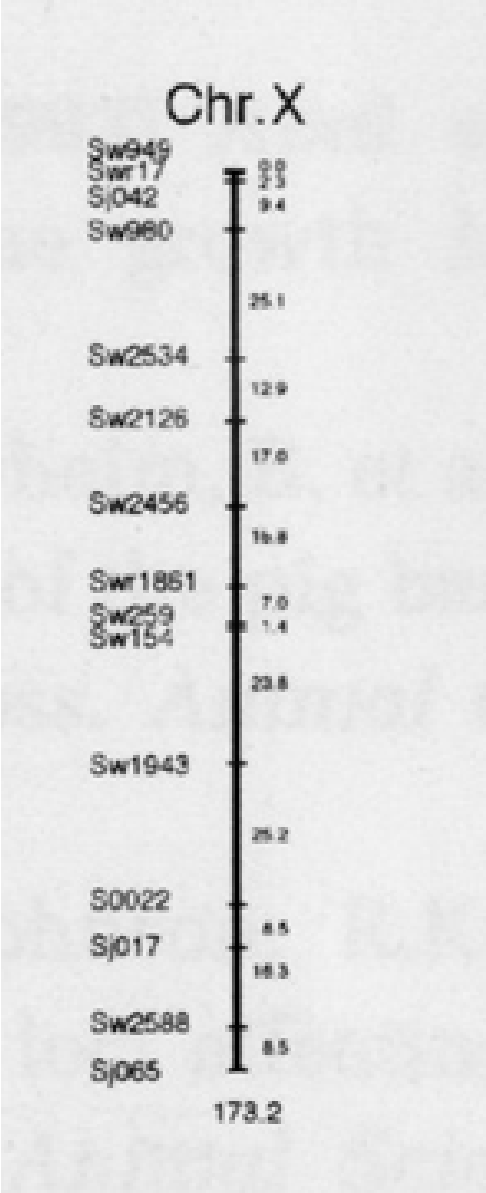
- 親世代　　ゲッチンゲン　雄１　　梅山豚　雌２
  - 繁殖性　　悪い　　良い
  - 成熟サイズ　　非常に小さい　　小さい
- F1世代　雄２　雌８、１０（同腹）
- F2世代　３６６頭
- F3世代
- N2（戻し交雑）世代　１４１頭

畜産試験場　実験家系

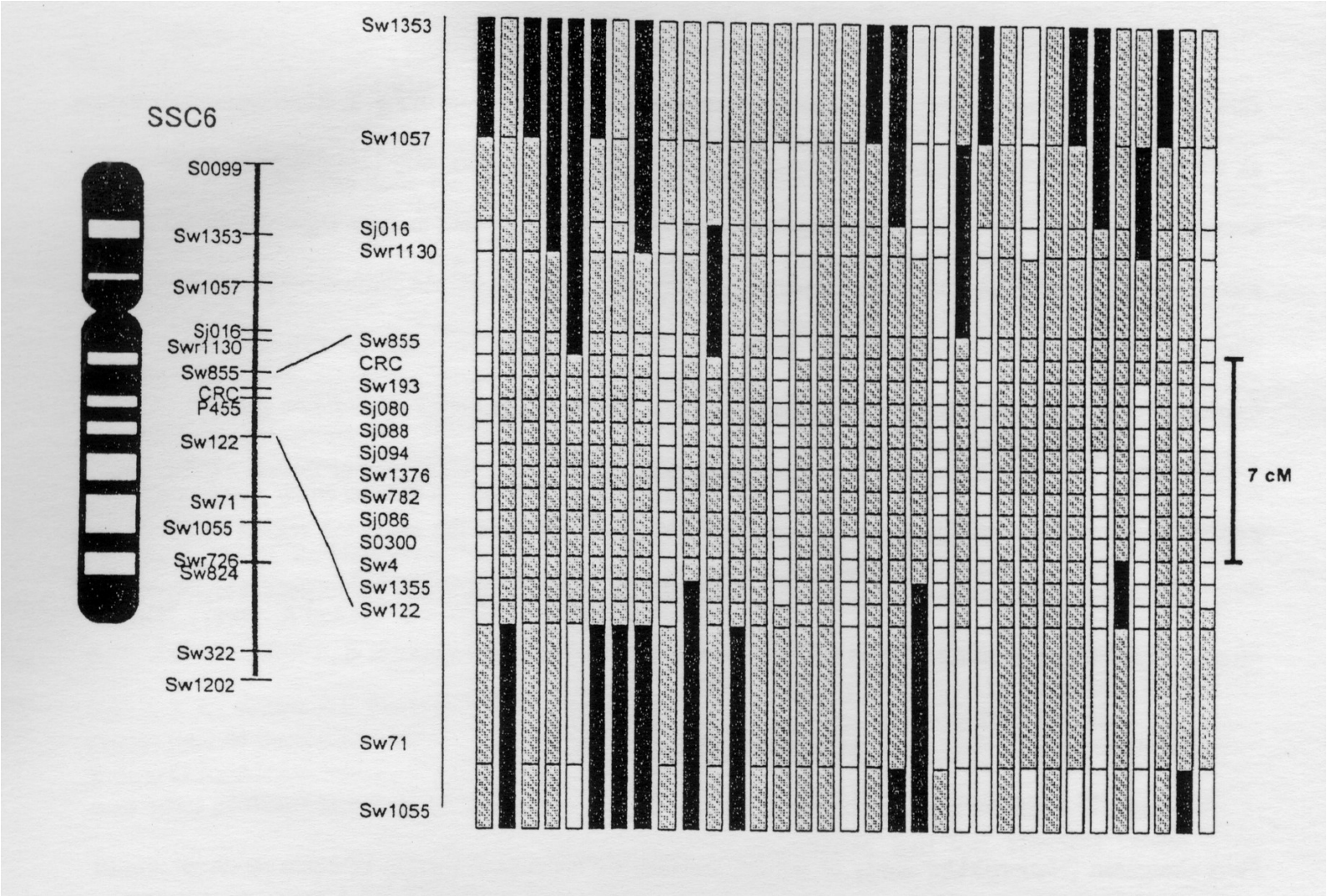


連鎖地図

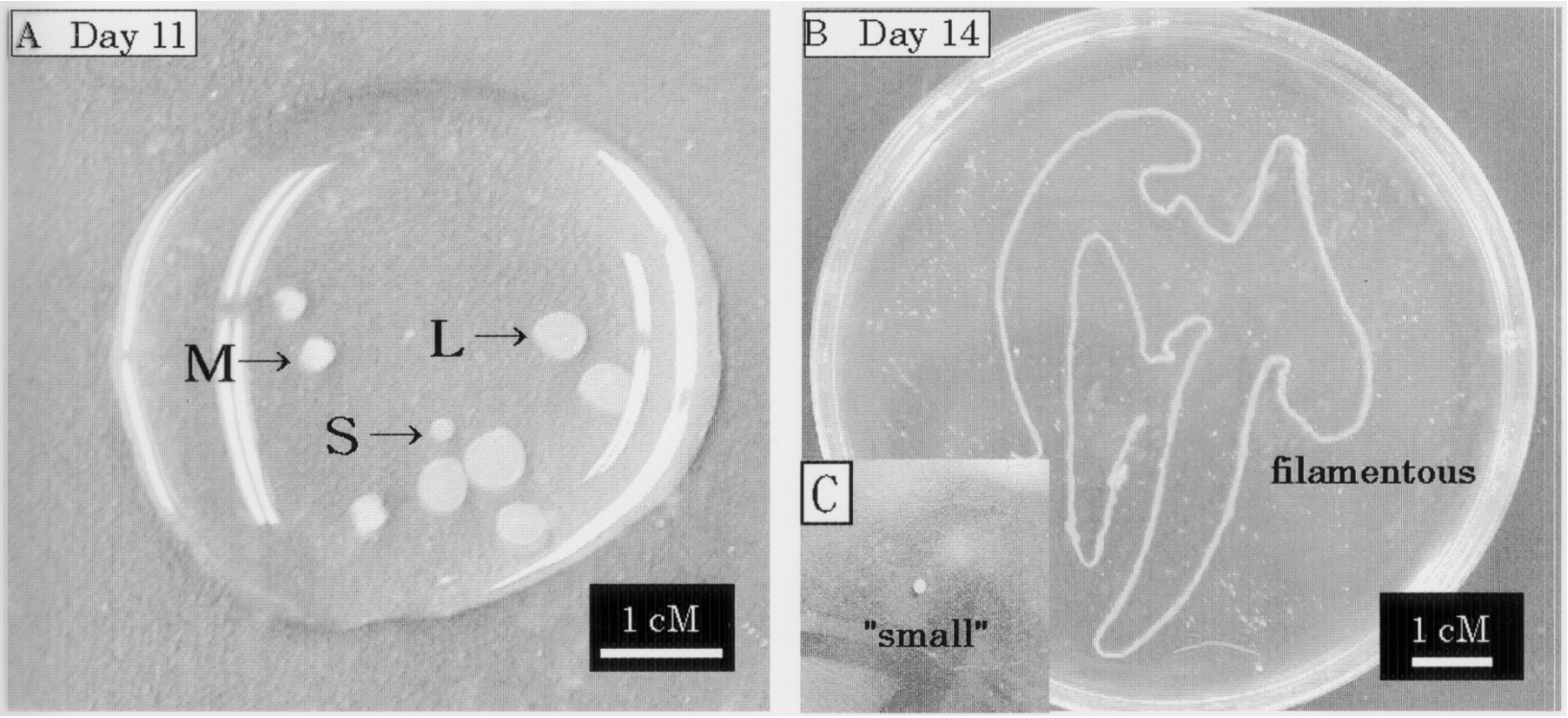
- DNAマーカーなどを染色体上にマッピングした地図
- マーカー間の遺伝連鎖関係からマーカー間の距離を算出
- 総当たりのマーカー間距離から順序を求める
- 実験的な手法で一部のマーカーの染色体を決める



繁殖障害に関与する染色体領域



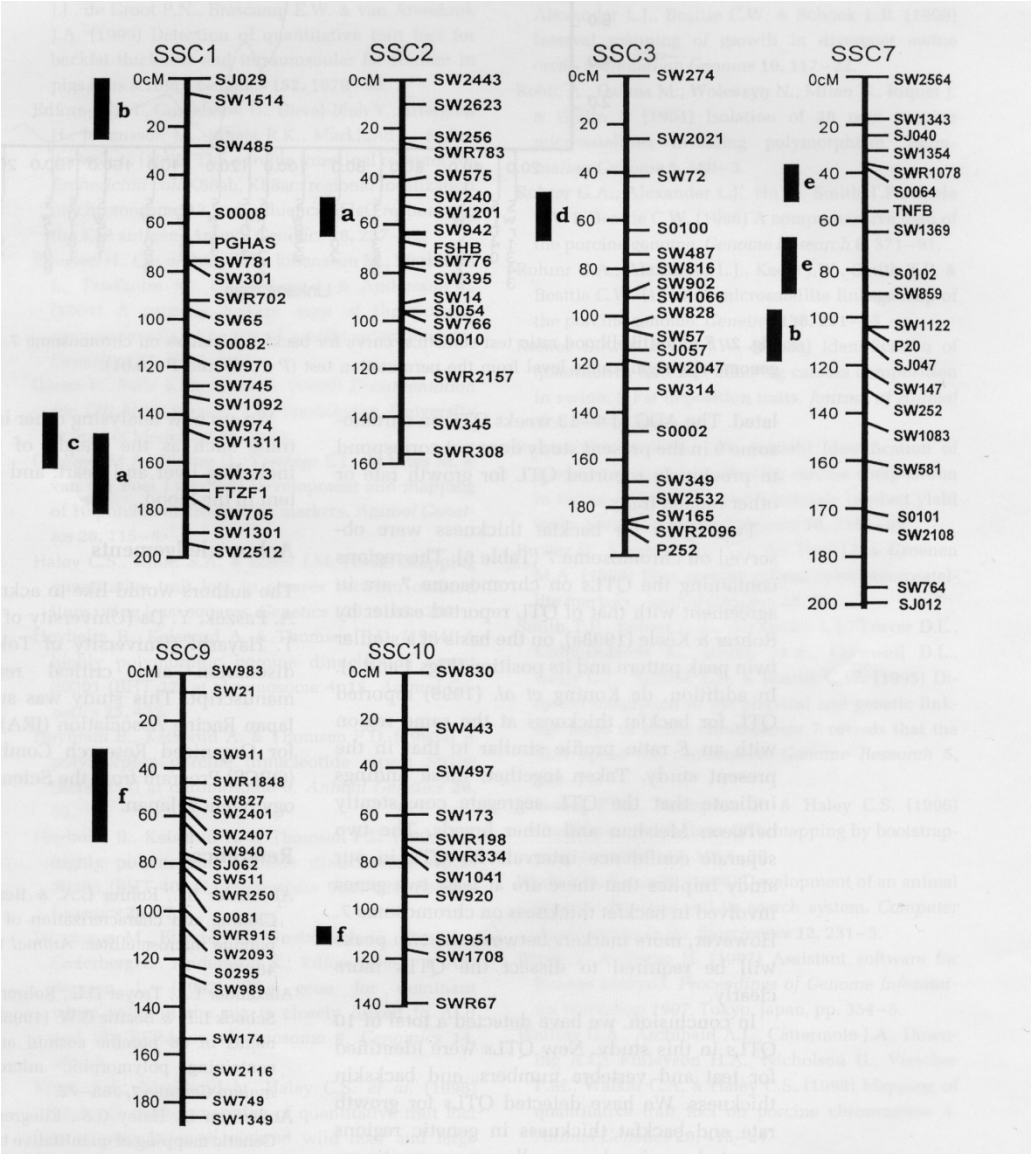
繁殖障害遺伝子座と胚の着床



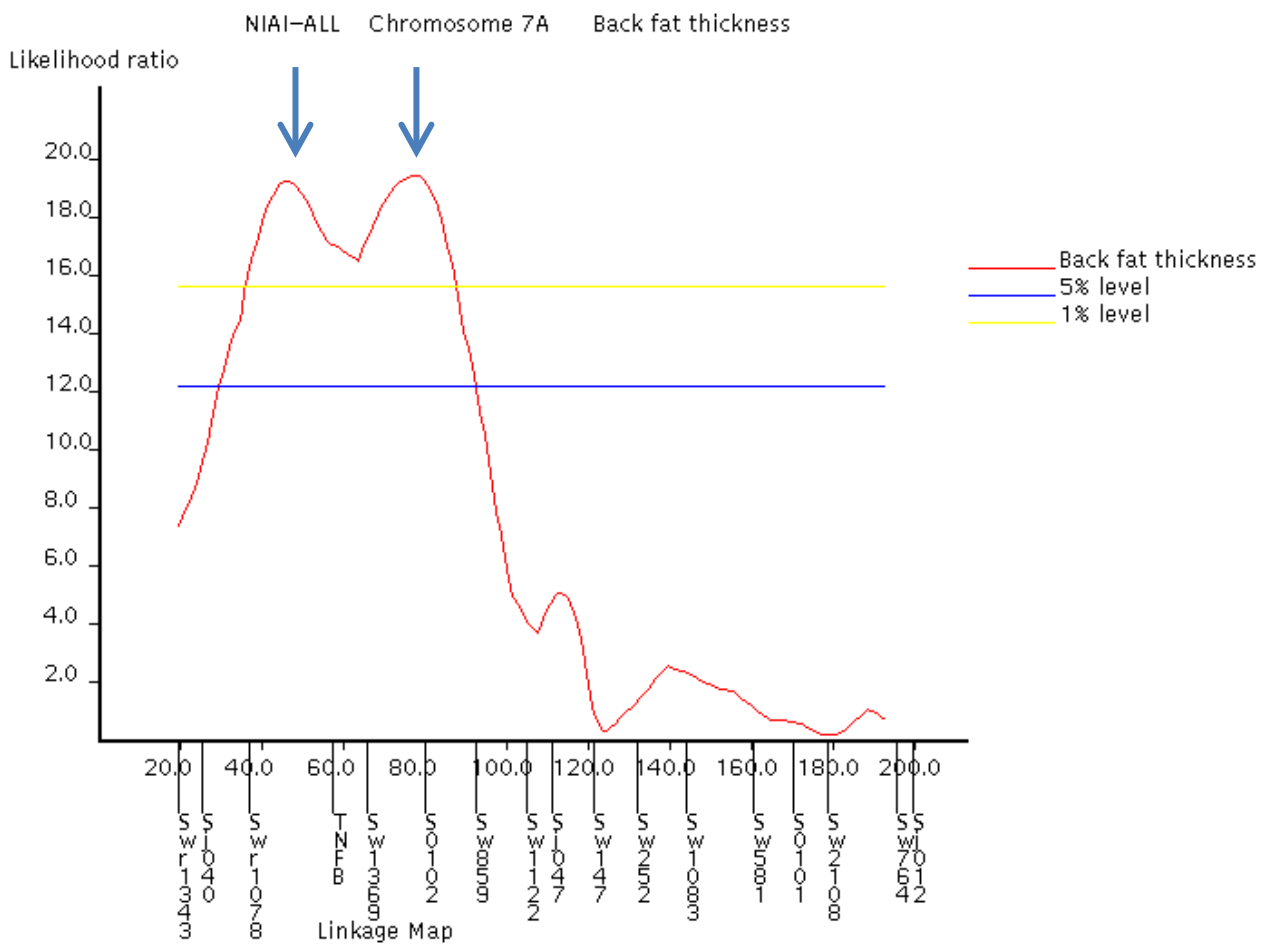
QTL解析

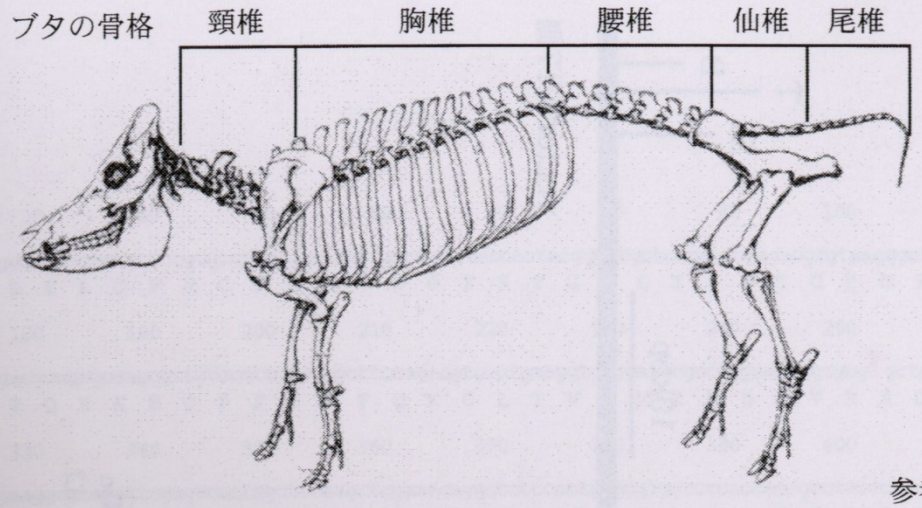
- QTL
  - 量的形質に関連する遺伝子座
  - ほとんどの経済形質は量的形質
- QTL解析
  - 連鎖地図と形質値のデータから算出
  - その形質に関連する遺伝子が存在する場所を予測

QTL解析結果の概要


SSC1
0cM
SJ029
SW1514
SW485
S0008
PGHAS
SW781
SW301
SWR702
SW65
S0082
SW970
SW745
SW1092
SW974
SW1311
SW373
FTZF1
SW705
SW1301
SW2512
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
a
b
c
SSC2
0cM
SW2443
SW2623
SW256
SWR783
SW575
SW240
SW1201
SW942
FSHB
SW776
SW395
SW14
SJ054
SW766
S0010
SWR2157
SW345
SWR308
20
40
60
80
100
120
140
160
a
SSC3
0cM
SW274
SW2021
SW72
S0100
SW487
SW816
SW902
SW1066
SW828
SW57
SJ057
SW2047
SW314
S0002
SW349
SW2532
SW165
SWR2096
P252
20
40
60
80
100
120
140
160
180
d
SSC7
0cM
SW2564
SW1343
SJ040
SW1354
SWR1078
S0064
TNFB
SW1369
S0102
SW859
SW1122
P20
SJ047
SW147
SW252
SW1083
SW581
S0101
SW2108
SW764
SJ012
20
40
60
80
100
120
140
160
170
180
200
e
e
b
SSC9
0cM
SW983
SW21
SW911
SWR1848
SW827
SW2401
SW2407
SW940
SJ062
SW511
SWR250
S0081
SWR915
SW2093
S0295
SW989
SW174
SW2116
SW749
SW1349
20
40
60
80
100
120
140
160
180
f
SSC10
0cM
SW830
SW443
SW497
SW173
SWR198
SWR334
SW1041
SW920
SW951
SW1708
SWR67
20
40
60
80
100
120
140
f

背脂肪厚（畜試家系、第7染色体）





参考資料２より改変

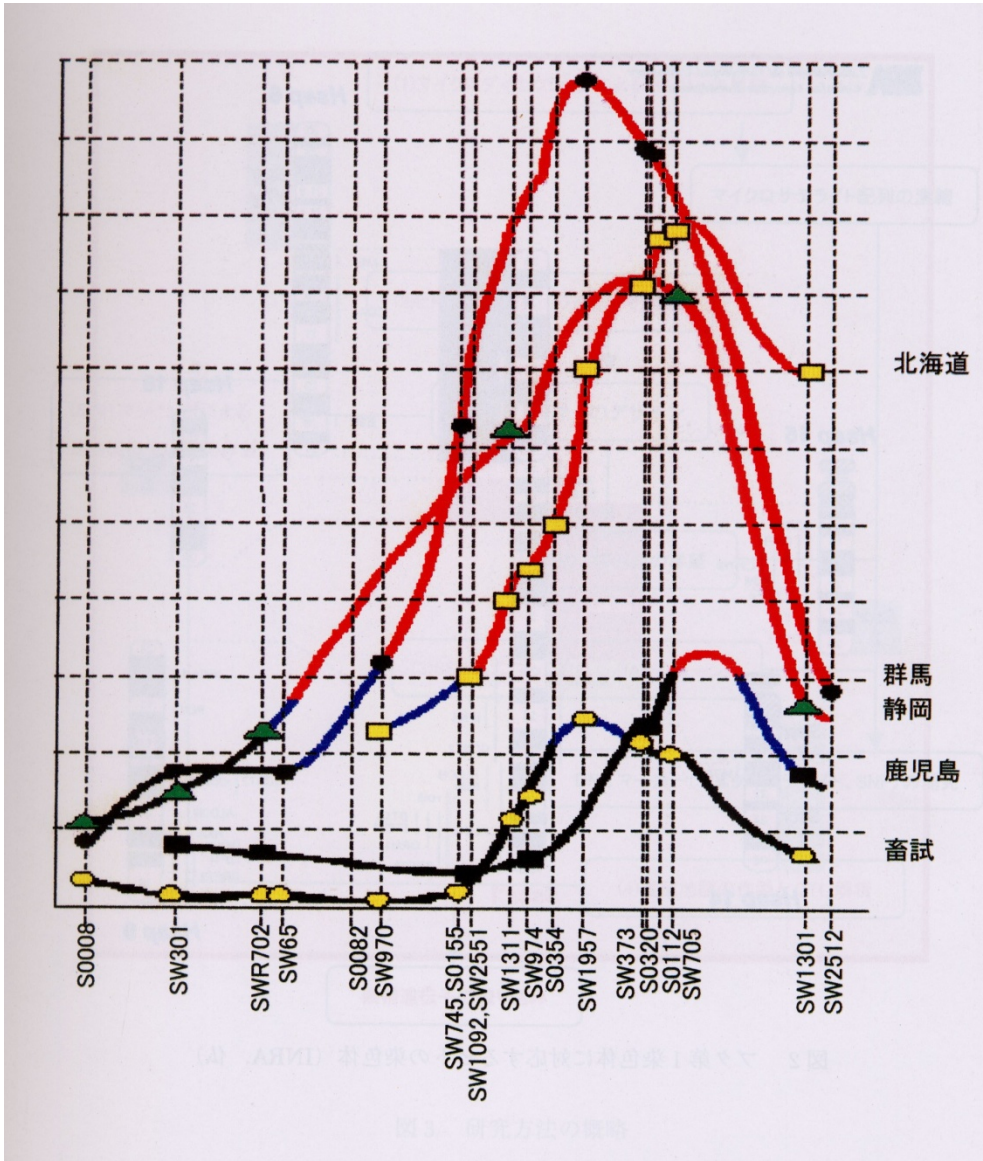
頸椎・・・Cervical vertebrae(C)	7	
胸椎・・・Thoracic vertebrae(T)	14～16	(まれに13または17)
腰椎・・・Lumbar vertebrae(L)	6	(まれに5または7)
仙椎・・・Sacral vertebrae(S)	4	
尾椎・・・Caudal vertebrae(Ca)	20～23	

QTL解析に用いた椎骨数・・・・・胸椎＋腰椎
幅19～21個

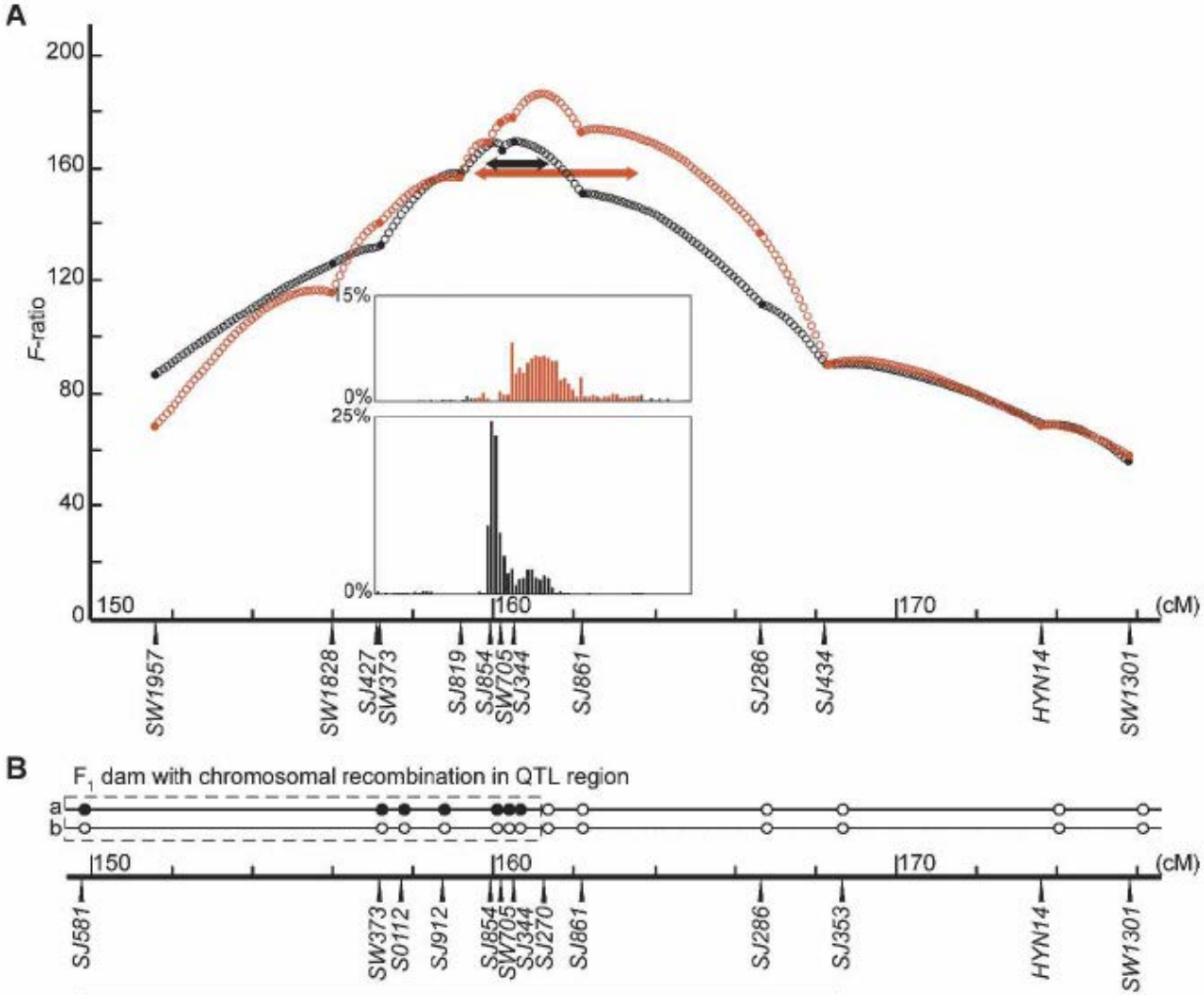
・ブタの胸椎＋腰椎の数は品種間により差があり、19～24個
・21、22個が最も多い
・改良が遅れている品種ほど数が少ない
・イノシシでは常に19個

図１　椎骨数について

５家系における椎骨数のQTL位置



ブタ1番染色体の椎骨数QTLのファインマッピング



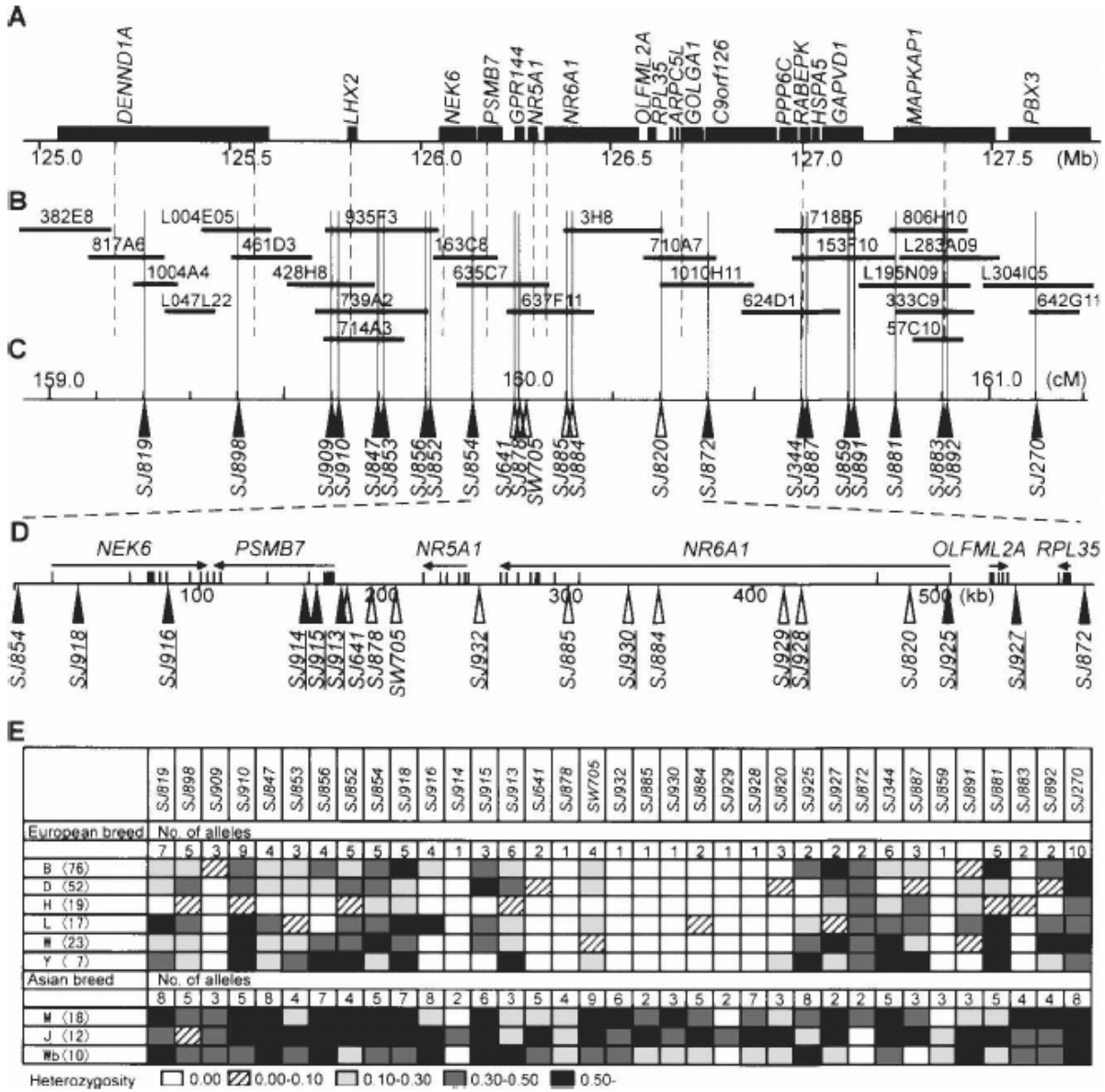
Average number of vertebrae in F_2 progeny (± SE)

a; 20.50 ± 0.27 (n = 8) b; 19.70 ± 0.21 (n = 10) p = 0.015

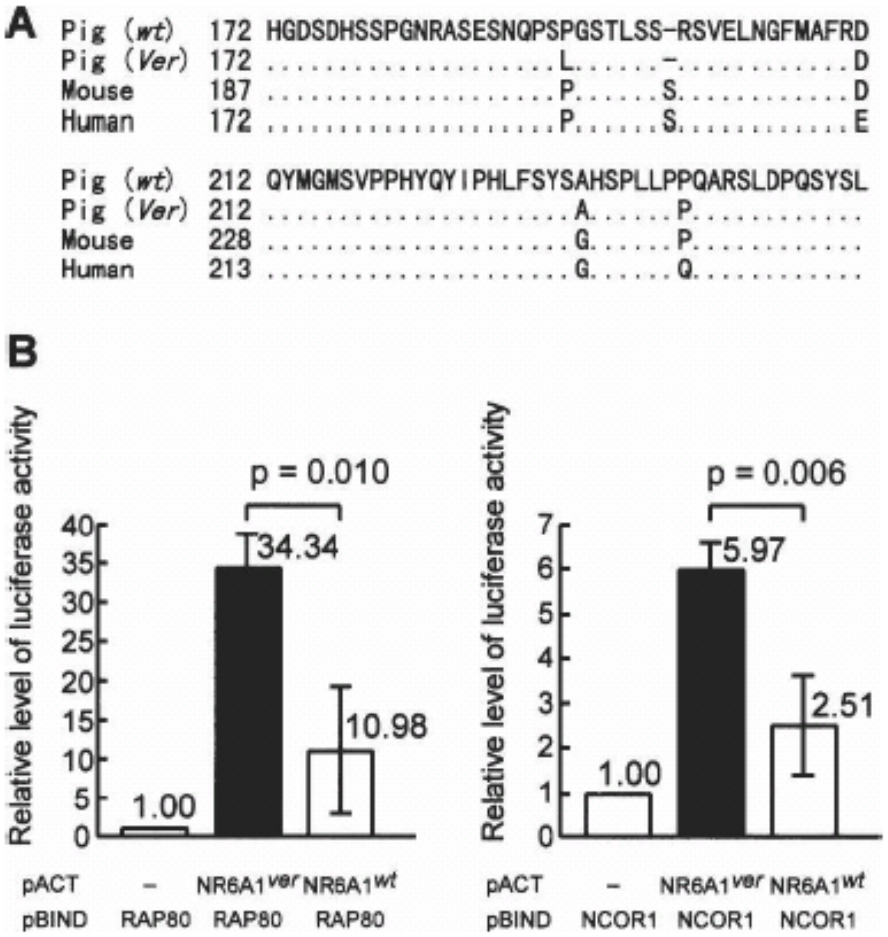
Corrected with QTL effect from F_1 sire (*Ver* = *wt* + 0.57)

a; 20.14 ± 0.23 (n = 8) b; 19.53 ± 0.17 (n = 10) p = 0.021

ブタ椎骨数QTL領域のゲノム構造と遺伝的変異



NR6A1のアミノ酸配列変異による RAP80 とNCOR1の発現量の変化



マウスED10.5胚での*Nr6a1*のmRNAの発現

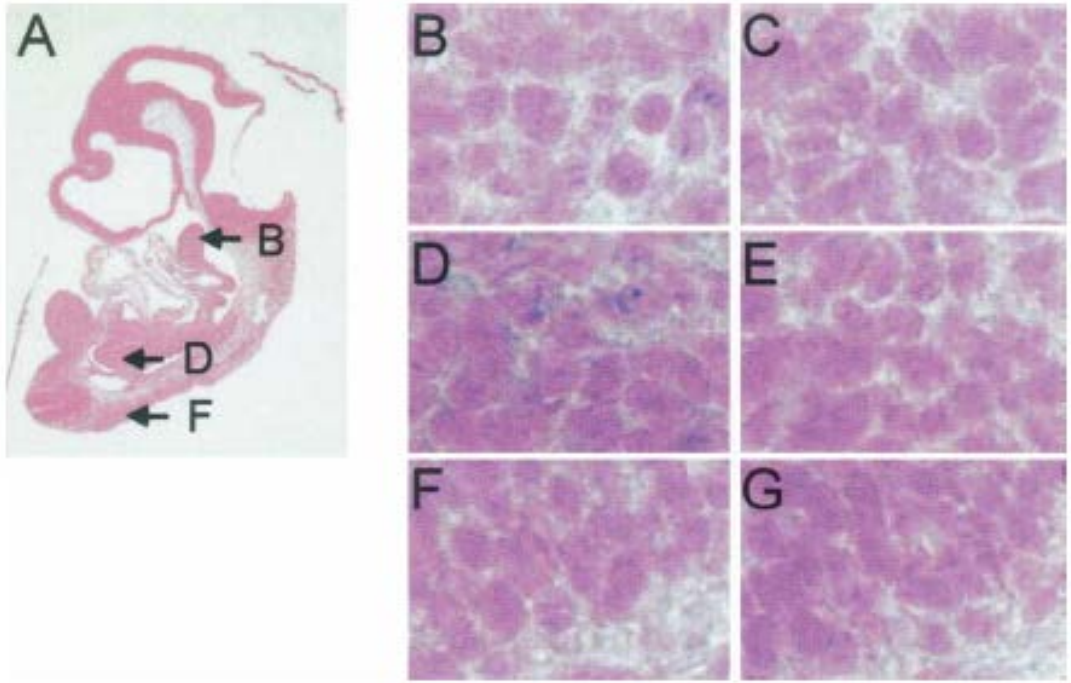


Figure 4. Expression of *Nr6a1* mRNA in embryonic day (ED)10.5 mouse embryos. Sense (*A,B,D,F*) and antisense (*C,E,G*) probe for *Nr6a1* mRNA were hybridized to sections of ED10.5 mouse embryos. Faint signals for *Nr6a1* mRNA were detected with antisense probe in the mandibular component of the first branchial arch (*B*), lung bud (*D*), and somites (*F*). No signals were detected in these tissues with sense probe (*C,E,G*). Lines with characters in the *left* image (*A*) indicate the positions of tissues in which signals were detected.

マウスED10.5胚における Nr6a1タンパクの発現

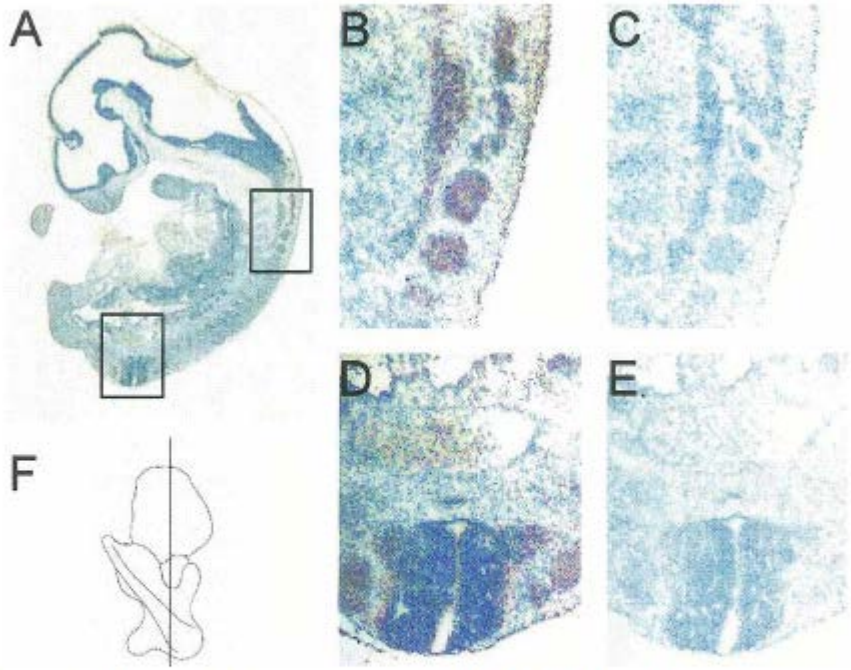


Figure 5. Immunohistochemical study of Nr6a1 protein in embryonic day (ED)10.5 mouse embryos. Frozen sections of ED10.5 mouse embryos were fixed by ethanol and incubated either with rabbit anti-Nr6a1 antibodies (*A,B,D*) or with rabbit IgG isolated from preimmune sera (*C,E*). Signals were present in somites on both sides of the notochord. The vertical line in the sketch (*F*) indicates the location of the sections, and the photomicrographs at *right* (*B,D*) are magnified images of the boxed regions at *left* (*A*).

ブタ7番染色体の椎骨数のQTL

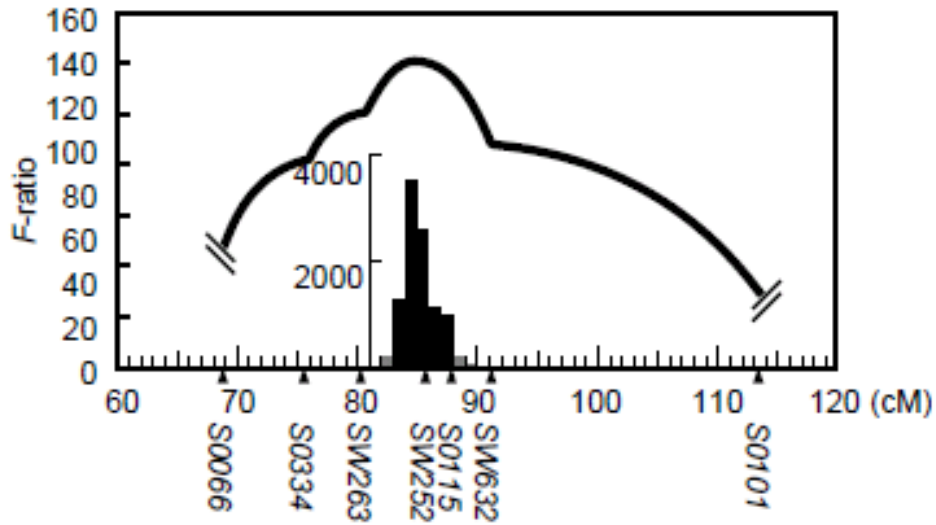
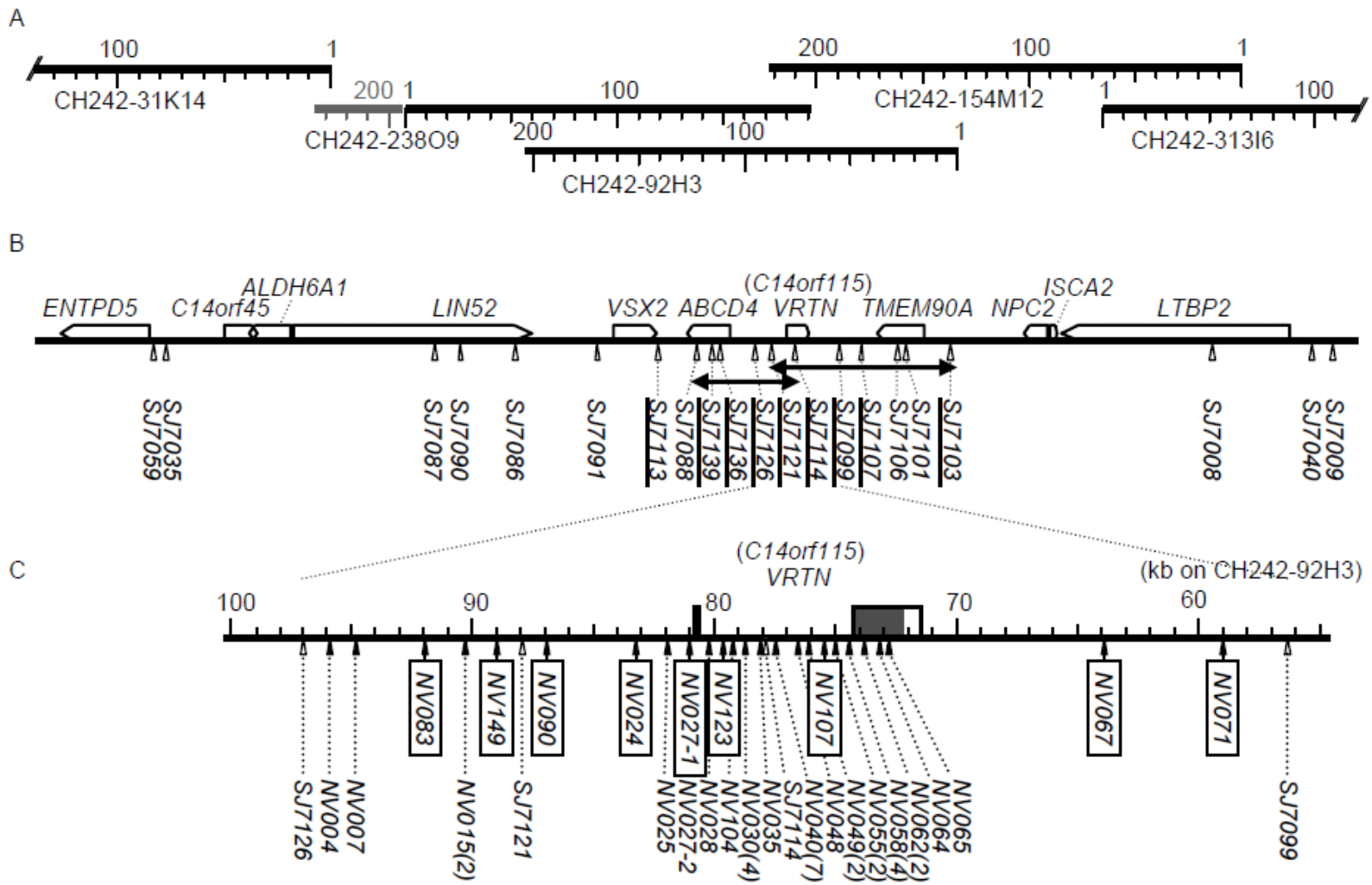
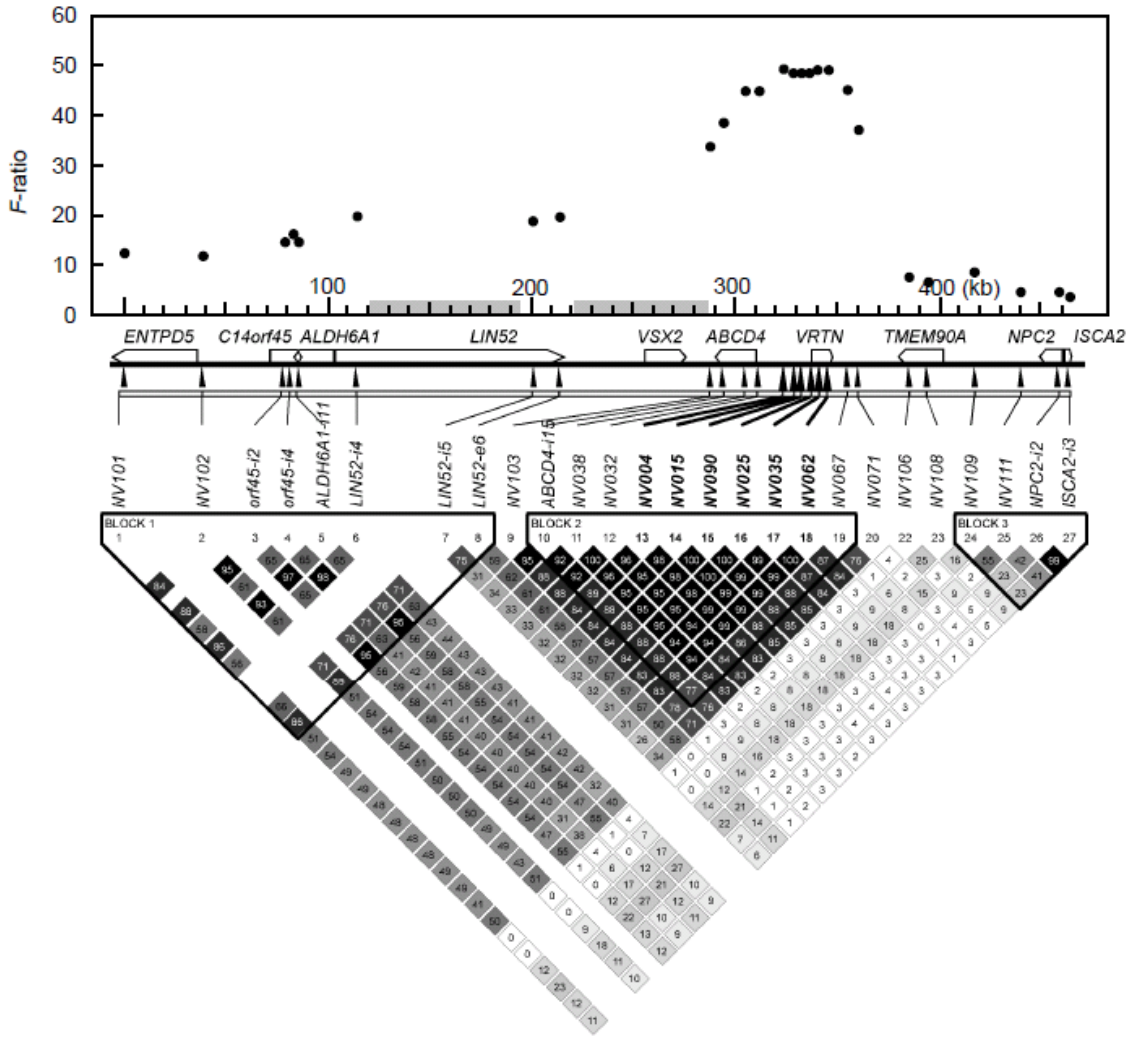


Figure 1 Interval mapping of the QTL for number of vertebrae on SSC7. A QTL analysis was performed in a JD family consisting of a Duroc sire, five Chinese Jinhua dams, six F_1 sires, 21 F_1 dams, and 528 F_2 progeny. Plots of the *F*-ratio for interval mapping analysis are shown. The 95% confidence interval was analyzed with 10,000 repeats of bootstrap samples by QTL Express software and is indicated in the inset bar graphs. Black bars mean that the regions were included within 95% of samples. The 95% confidence interval for this QTL was from 83 cM to 88 cM on *SSC7*, between markers *SW263* and *S0115*. In this analysis, a linkage map constructed by using the JD family was used.

ブタ7番染色体の
椎骨数のQTL領域のゲノム構造



ブタ7番染色体上の椎骨数のQTL領域における連鎖不平衡分析



ブタ7番染色体上の椎骨数のQTLの効果とヘテロ個体におけるVRTN遺伝子のアリル発現

Table 2 Summary of QTL effect in meat animals

	Total number of vertebrae					
	20	21	22	23		
QTL	Number of individuals				Total	Average
Q/Q		21	31	2	54	21.65
Q/wt	3	88	21	1	113	21.18
wt/wt	14	16	2		32	20.63
	17	125	54	3	199	21.22

	No. of thoracic vertebrae				No. of lumbar vertebrae			
	14	15	16		5	6	7	
QTL	No. of individuals			Average	No. of individuals			Average
Q/Q		12	42	15.78	11	39	4	5.87
Q/wt	1	78	34	15.29	21	84	8	5.89
wt/wt	14	16	2	14.63	6	20	6	6.00
	15	106	78	15.32	38	143	18	5.90

QTL type was judged with *NV090*.

Table 4 Expression of *VRTN* alleles in heterozygous embryos of pigs

	Expression rate (%)	
Embryonic day	**Q**	**wt**
8.0 [a] sample 1	98.9	1.1
sample 2	96.5	3.5
8.5 [a] sample 1	67.0	33.0
sample 2	49.7	50.3
10.0 (3 embryos)	54.5 ± 3.7	45.5 ± 3.7
12.0 (3 embryos)	100.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
14.0 (3 embryos)	100.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0

[a] Each sample contained five embryos.

多数のQTLの発見（ウシ14番染色体）

Int. J. Biol. Sci. 2008, 4

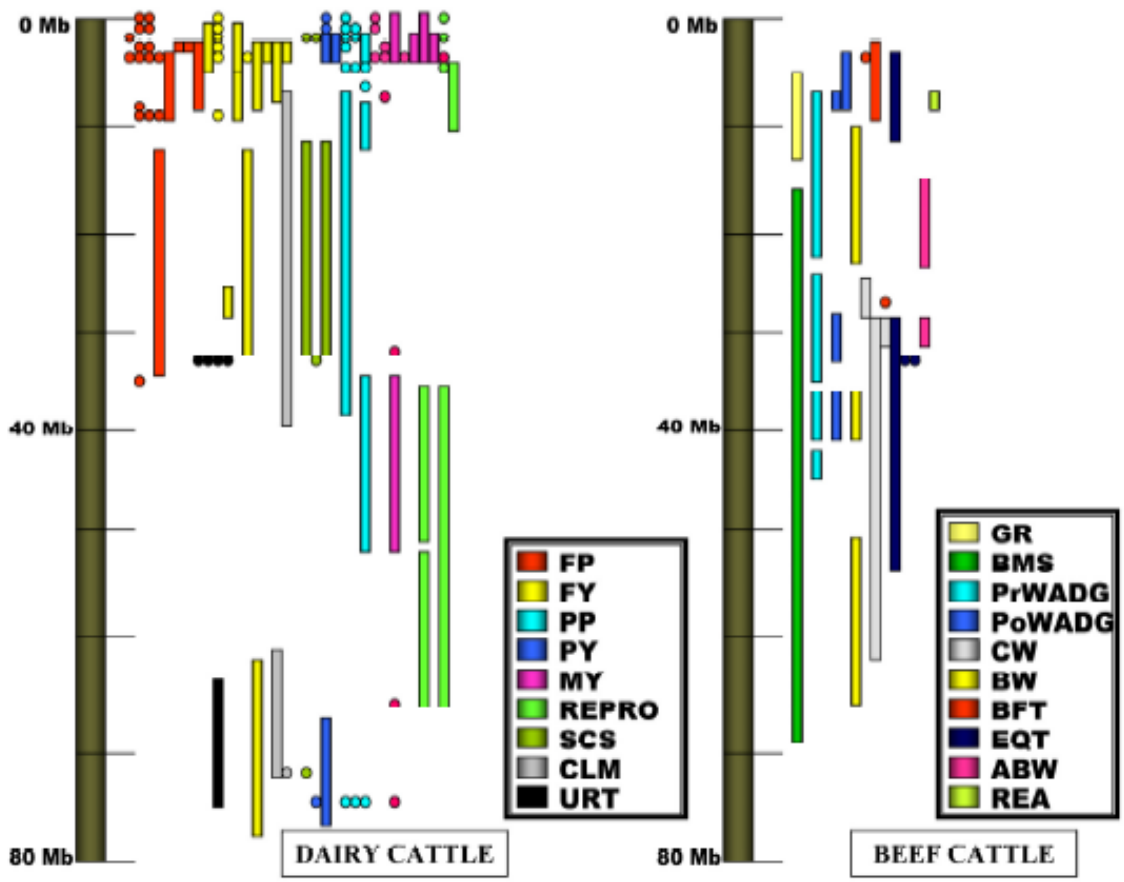
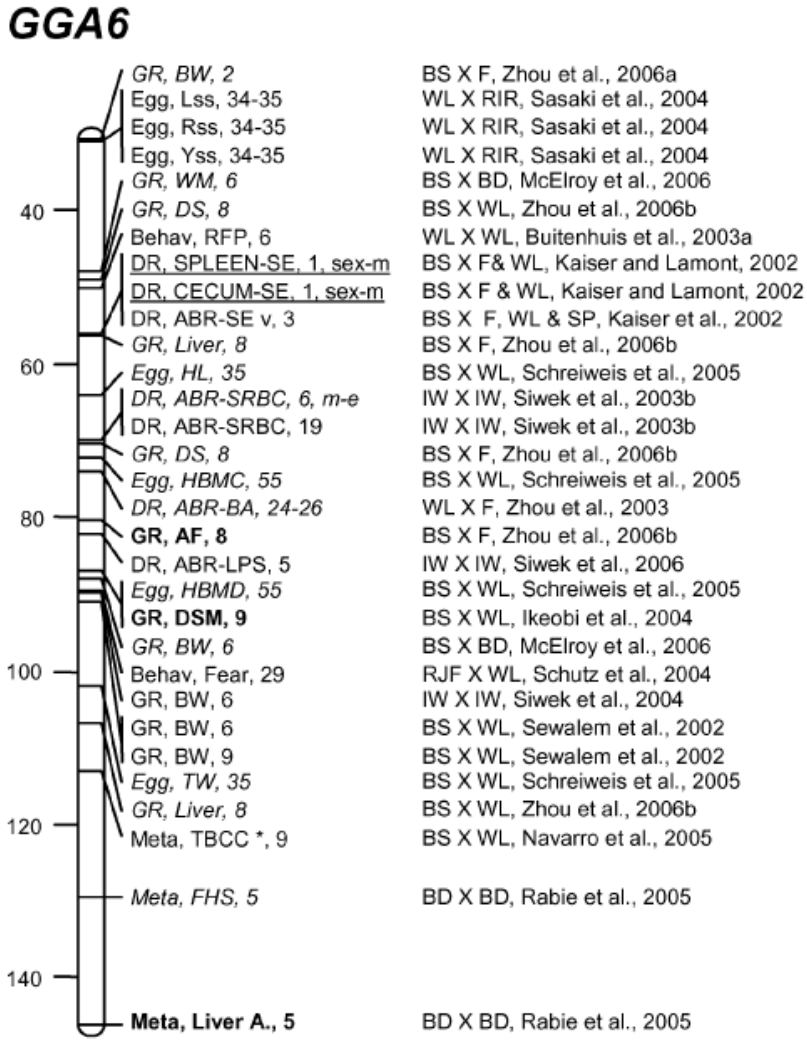


Figure 1. Genome assembly anchored QTL map of BTA14 (see Tables 1-3). The gray bar on the left represents the visualization of BTA14 from 0 Mb to 80 Mb. Studies on dairy cattle are graphed on the left side with phenotypes represented by different colors, whereas studies in beef cattle are summarized on right side of the graph with phenotypes represented by different colors.

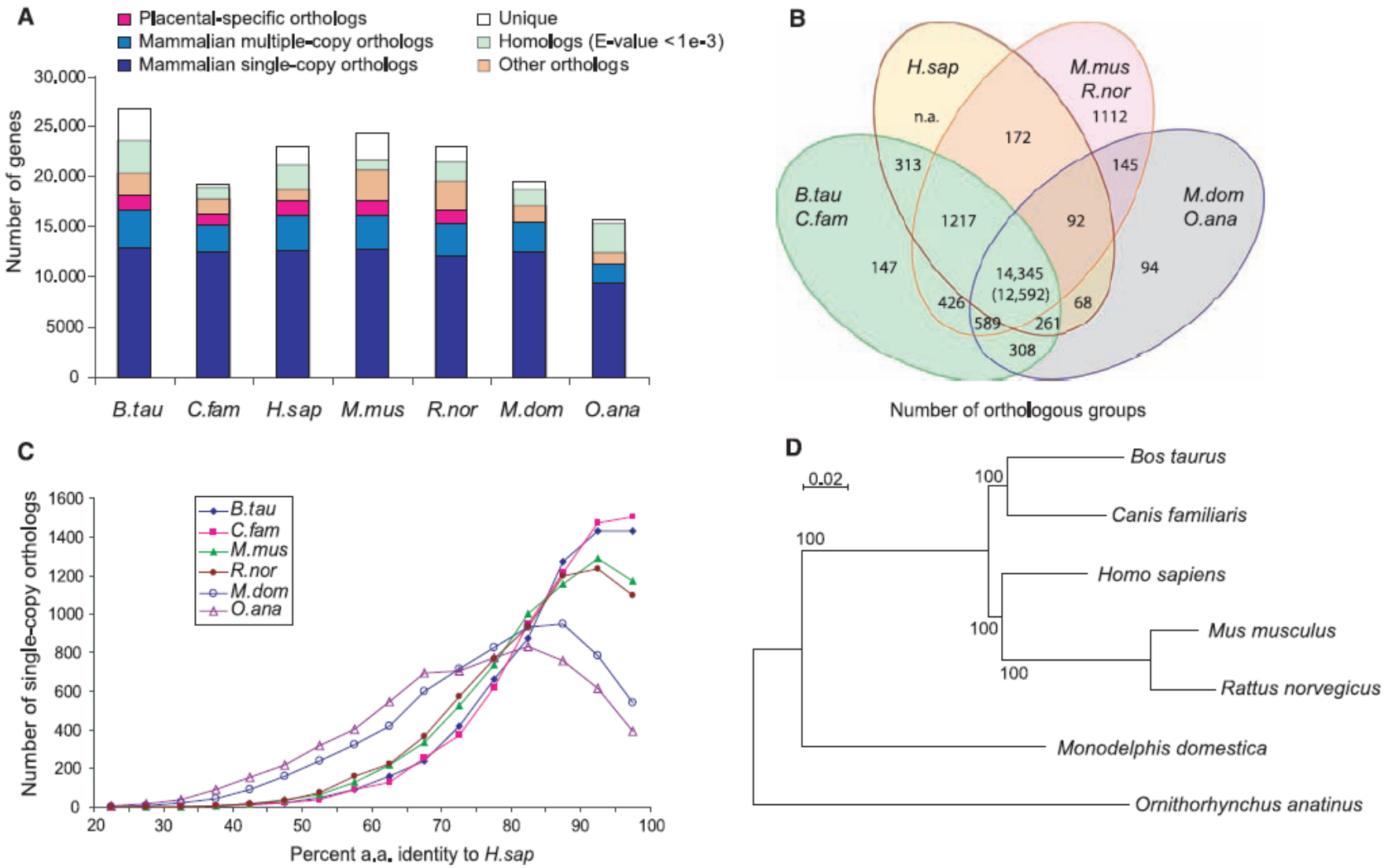
Wibowo *et al.*(2008)

多数のQTLの発見（ニワトリ6番染色体）



Abasht et al.(2006)

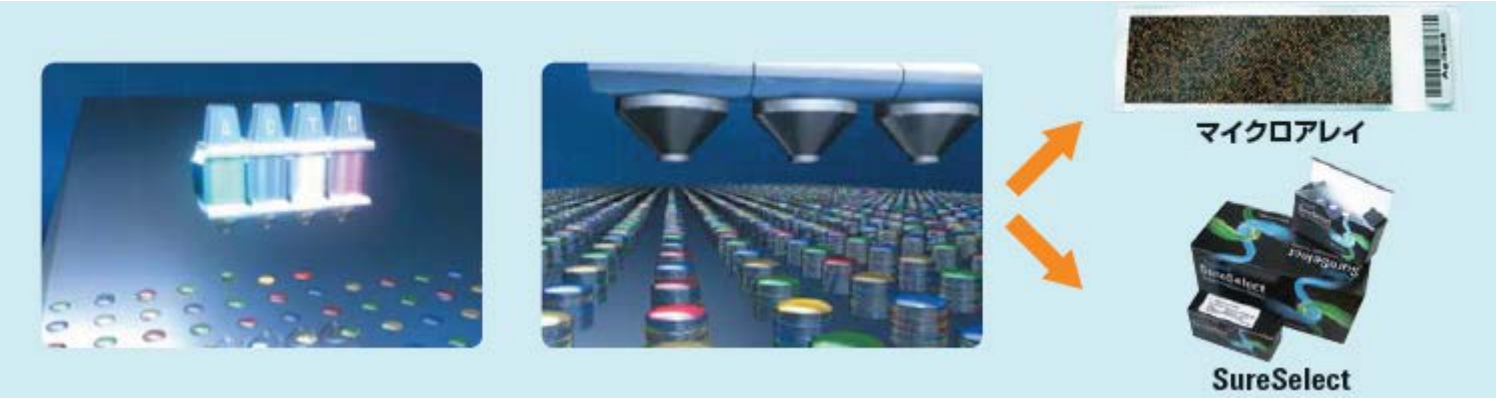
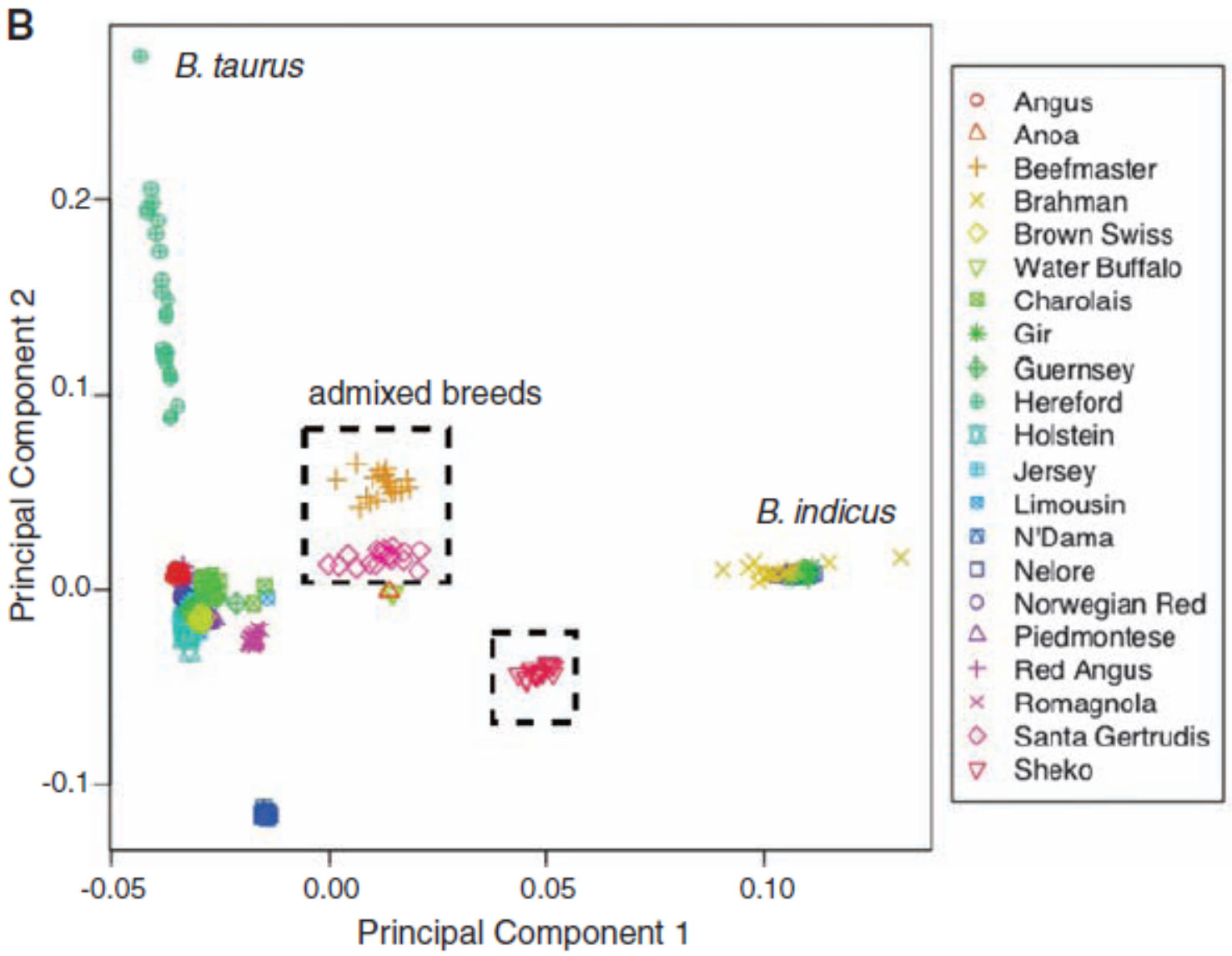
ウシの全ゲノム配列の解読



The Bovine Genome Sequencing and Analysis Consortium *et al*.(2009)

マイクロアレイ技術の進歩

- 数万個の遺伝子を搭載したアレイの普及
  - アノテーション済み全遺伝子搭載アレイ
    - 全遺伝子を対象とした発現解析
- SNP解析用アレイの開発
  - 全ゲノム領域に分布する数万のSNP（1塩基置換）を1度に解析可能
  - ただし、1アレイあたり1サンプル



ウシのSNPアレイの分析結果にもとづく個体別主成分分析結果