

第1回

近交系誕生:なぜ20回以上の
兄妹交配が必要なのか?京都大学 医学研究科 動物実験施設
准教授 庫本高志

近交系誕生100周年

2009年は、実験動物学の遺伝・育種分野において、記念すべき年である。

というのは、マウス、ラットともに、最初の近交系の開発が始められた年が、1909年であり、本年はちょうどその100周年にあたるからだ。マウスではじめて確立された近交系は、DBA系統であり、ジャクソン研究所のC. C Littleによる(図1)。一方、ラットではじめて確立された近交系は、King Albino系統であり、ウイスター研究所のH. D. Kingによる。DBA、King Albinoともに、この100年間、兄妹交配が綿々とつづけられ、それらの子孫は、現在、DBA/2マウスやPAラットとして利用できる。



C. C. Little博士とマウス
(ジャクソン研究所より提供)

ここでは、近交系を開発する過程で重要な関心事である、ゲノムがどのように固定していくかを考えてみたい。これは、とりもなおさず、なぜ近交系誕生までに20回以上の兄妹交配が必要なのかの答えにもなる。

ゲノムの固定とは

ゲノムの固定とは、ゲノムの任意の遺伝子座が、世代にわたって変化しない状態をいう。

たとえば、ゲノムの任意の遺伝子座において、A/AとA/Aの交配、a/aとa/aの交配がいったんおこれば、つぎの世代ではA/A、a/aがそれぞれ100%出現し、その遺伝子座は固定したことになる。一方、同じホモ接合であっても、A/Aとa/aの交配からは、A/aが100%出現し、その遺伝子座は固定したことはない。

このように、ゲノムの固定を考えるとときに重要なのは、任意の遺伝子座における「交配型(mating type)」つまり遺伝子型

の組合せであり、個体の「ゲノムのホモ接合の割合(=近交係数)」ではない。

ゲノム固定の指標は、「インクロス
の確率」からもとめる

では、どのような「交配型」のときに、任意の遺伝子座が固定するのだろうか。さきに述べたように、ある遺伝子座に注目した場合、同じ種類の相同遺伝子をホモにもつ個体どうしの「交配型」であれば、その遺伝子座は固定する。このような「交配型」を「インクロス」という。すなわち、ゲノムの固定の指標には、任意の遺伝子座における「インクロスの確率」をもとめればよい。

「インクロスの確率」のもとめ方

「インクロスの確率」を計算する方法が、1981年E.L. Greenによってしめされた。ここでは、交配にもちいる両親の遺伝子型の違いによって、4種類の交配型(インクロス、クロス、バッククロス、

F1のFは何の略?

世代数を表すFは、Filial(子としての、雑種何代目の)の略です。Fに続けて世代数を記載します。世代数は下付き文字で記載されることがありますが、国際命名規約のガイドラインでは、下付き文字での記載は定められていません。

インタークロス)をさだめた。そして、n世代におけるこれらの交配型をもとに、つぎのn+1世代ではどのような確率で4つの交配型がおこるかを計算している。

インタークロスとは、同じ種類の相同遺伝子をホモにもつ個体どうしの交配型をいう(図2)。n世代でインタークロスであれば、n+1世代ではつねにインタークロスとなる。

n世代	n+1世代	確率	交配型
aa X aa	aa X aa	1	インタークロス
++ X ++	++ X ++	1	インタークロス

図2、n世代でインタークロスの場合、n+1世代でおこる交配型の確率

クロス(アウトクロスともいう)とは、異なった相同遺伝子をホモにもつ個体どうしの交配型をいう(図3)。n世代でクロスであれば、n+1世代ではつねにインタークロスとなる。

n世代	n+1世代	確率	交配型
aa X ++	a+ X a+	1	インタークロス

図3、n世代でクロスの場合、n+1世代でおこる交配型の確率

バッククロスとは、ホモ接合体とヘテロ接合体との交配型をいう(図4)。n世代でバッククロスであれば、n+1世代ではインタークロスが25%、バッククロスが50%、インタークロスが25%の確率でおこる。

n世代	n+1世代	確率	交配型
aa X a+	aa X aa	1/4	インタークロス
	aa X a+	1/4	バッククロス
	a+ X aa	1/4	
++ X a+	a+ X a+	1/4	インタークロス
	++ X ++	1/4	インタークロス
	++ X a+	1/4	バッククロス
	a+ X ++	1/4	
a+ X a+	a+ X a+	1/4	インタークロス

図4、n世代でバッククロスの場合、n+1世代でおこる交配型の確率

インタークロスとは、ヘテロ接合体どうしの交配型をいう(図5)。n世代でインタークロスであれば、n+1世代ではインタークロスが12.5%、クロスが12.5%、バッククロスが50%、インタークロスが25%となる。

n世代	n+1世代	確率	交配型
a+ X a+	aa X aa	1/16	インタークロス
	++ X ++	1/16	
	aa X ++	1/16	クロス
	++ X aa	1/16	
	aa X a+	1/8	バッククロス
	a+ X aa	1/8	
	++ X a+	1/8	
	a+ X ++	1/8	
a+ X a+	1/4	インタークロス	

図5、n世代でインタークロスの場合、n+1世代でおこる交配型の確率

以上をまとめると、n世代におけるインタークロス、クロス、バッククロス、インタークロスの確率から、n+1世代におけるそれぞれの交配型の確率をもとめることができる。図6には、世代ごとの「インタークロスの確率」と「近交係数」の推移をしめす。「近交係数」が「インタークロスの確率」よりもつねに大きいことに注意してほしい。ゲノム固定の指標として近交係数を誤ってもちいた場合、ゲノム固定の割合を過大評価してしまう。

ヘテロ接合体が残っている確率のもともめ方

バッククロスとインタークロスでは、ヘテロ接合体が用いられている。このことから、「ヘテロ接合体が残っている確率」をもとめることができる。

バッククロスでは、用いる個体の50%がヘテロ接合体である。インタークロスでは、用いる個体のすべてがヘテロ接合体である。すなわち、近交化途上のラインにおいて、ヘテロ接合体が残っている確率は、バッククロスの確率の

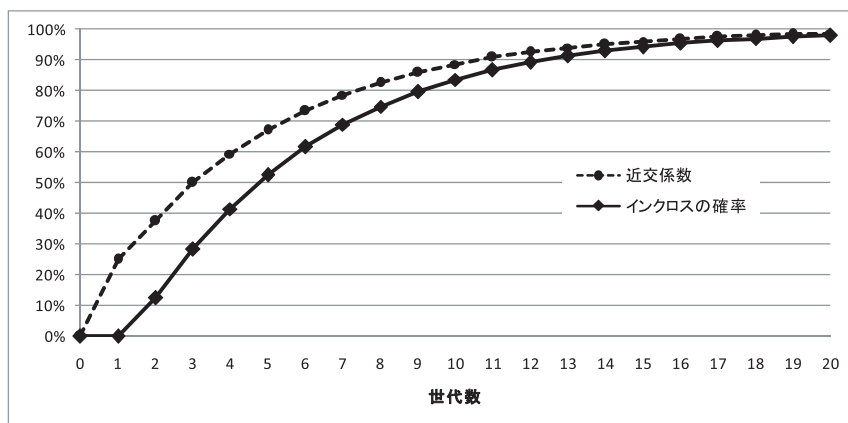


図6、兄妹交配n世代における「インタークロスの確率」と「近交係数」の推移

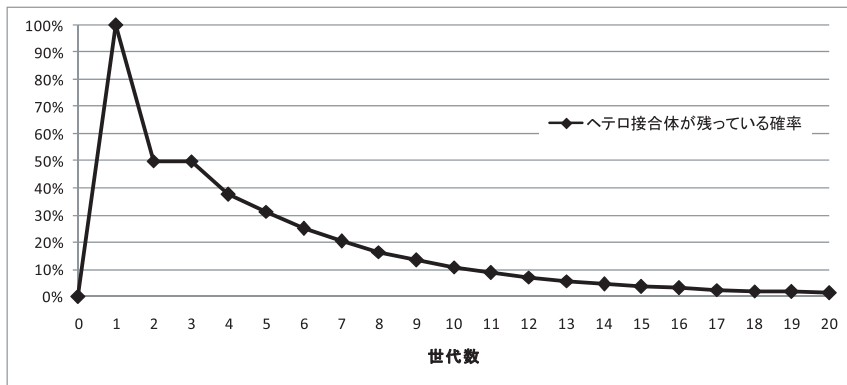


図7. 兄妹交配n世代における「ヘテロ接合体が残っている確率」の推移

50%に、インタークロス（異系統交配）の確率をくわえたものとなる（図7）。

兄妹交配を20回以上行くと、、、

兄妹交配を20回、40回、60回行った場合の、「インクロス（同系統交配）の確率」、「近交係数」、「ヘテロ接合体が残っている確率」を表にしめす（小数点4桁まで）。

このように、兄妹交配を20回くり返したあとでは、98%以上の遺伝子座が固定され、約1.3%の遺伝

子座においてヘテロ性が残っていると期待できる。ただし、これらの値は、F0世代での交配型がすべてクロスとした場合からとめられている。実際は、F0世代で、すべての遺伝子座においてクロスのみとなることはなく、インクロス（同系統交配）の場合もある。それゆえ、「インクロス（同系統交配）の確率」と「近交係数」は表の値より大きくなり、「ヘテロ接合体が残っている確率」はより小さくなる。

このようなことも踏まえて、国

際マウス・ラット命名規約では、兄妹交配を20回くり返したものを近交系とさだめている。

最後に

マウス、ラットの近交系誕生100周年に際し、近交系を確立する過程で重要な関心事である「ゲノム固定の割合」のもとめかたを解説した。「ゲノム固定の割合」は、「近交係数」ではなく、「インクロス（同系統交配）の確率」からもとめる。このことを強調しておきたい。

n世代における「インクロス（同系統交配）の確率」、「近交係数」、「ヘテロ接合体が残っている確率」を計算できるエクセルファイルを準備している。入手希望の方は、庫本まで (tkuramot@anim.med.kyoto-u.ac.jp) までご連絡ください。

表. 兄妹交配の回数によるインクロスがおこる確率、近交係数、ヘテロ接合体が残っている確率

兄妹交配	20回	40回	60回
インクロスがおこる確率	98.0224%	99.9715%	99.9996%
近交係数	98.6335%	99.9803%	99.9997%
ヘテロ接合体が残っている確率	1.2903%	0.0186%	0.0003%

参考文献

Falconer, D.S. & Mackay, T.F.C. (1996) Introduction to quantitative genetics (4th edition)
 Green, E.L. (1981) Genetics and probability in animal breeding experiments
 International Committee on Standardized Genetic Nomenclature for

Mice and Rat Genome and Nomenclature Committee (2007) International Rules and Guidelines for Nomenclature of Mouse and Rat Strains (http://www.informatics.jax.org/mgihome/nomen/strains.shtml)
 Silver L. M. (1995) Mouse Genetics;

concept and applications
 東條英昭、佐々木義之、国枝哲夫 編 (2007) 応用動物遺伝学
 Wright S. (1923) Mendelian analysis of the pure breeds of livestock. J. Hered. 14:339-348.