



新規ゲノム産業創出に向けた多検体サンプルからの有用遺伝子探索法

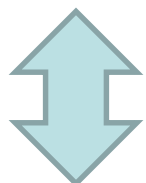
明治大学 農学部 生命科学科
専任教授 矢野 健太郎

令和2年10月13日



有用遺伝子・遺伝子型・系統・個体の探索 と社会実装化の促進

人類活動に有用な食糧・原材料の開発・生産



- ・持続可能な開発目標(SDGs)
- ・科学技術の倫理的・法的・社会的課題(ELSI)
- ・責任ある研究・イノベーション(RRI)

取り組み例: 脱石油資源利用(天然資源利用、光合成利用)、温暖化促進因子を伴わないサプライチェーン整備、ゲノム編集技術利用など



有用遺伝子・遺伝子型・系統・個体の探索と 社会実装化の促進

●有用遺伝子・系統・個体の探索手順

1. 探索対象個体の収集・作出（多くは多検体）
2. 各個体の生産能力評価と優良個体の選抜

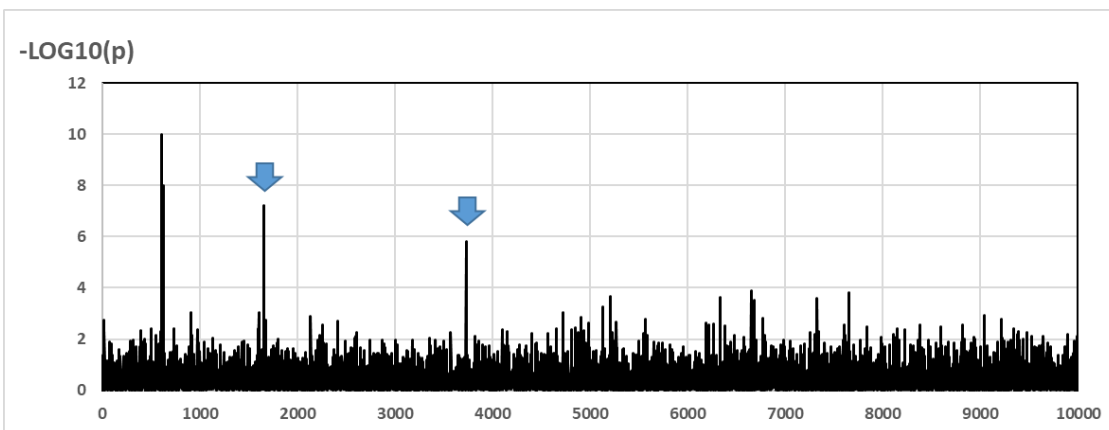
●ゲノム情報の併用による探索の高精度化

高速シーケンサーによるゲノム解読と
各個体の遺伝子型調査の低コスト化



Illumina HP: <https://jp.illumina.com/systems/sequencing-platforms/nextseq-1000-2000.html>

●GWAS: 形質を支配する遺伝子の網羅的探索法



多数の遺伝子（横軸）から
形質支配因子候補を探索
高いピーク: 表現型と連
関する遺伝子型をもつ



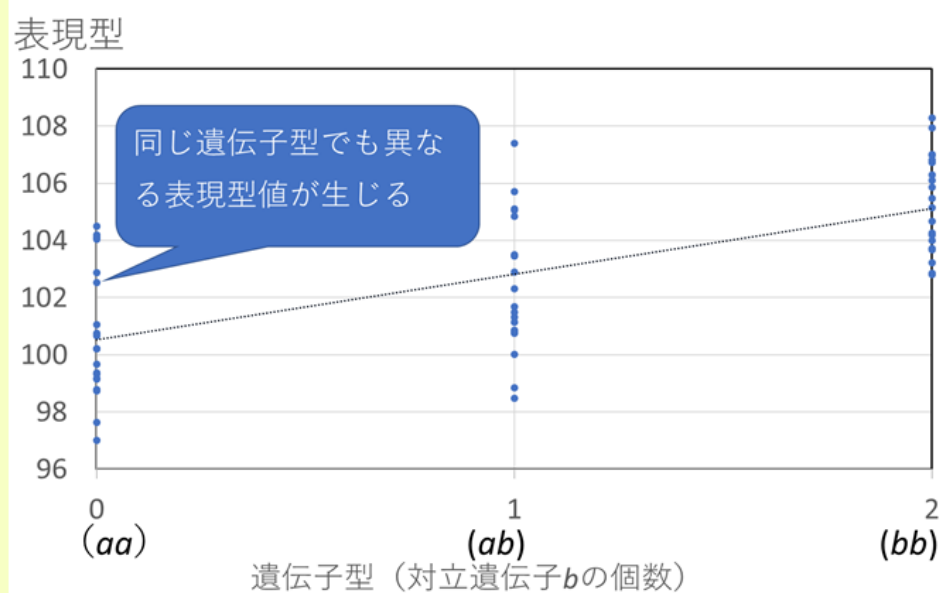
従来のGWAS法

(解析例)

・ 100個体のイネについて、草丈とゲノム内の全遺伝子座について遺伝子型を調べる。

⇒ 各遺伝子座について各個体をプロット（横軸：遺伝子型、縦軸：草丈）

⇒ 各遺伝子座のプロットについて、遺伝子型と草丈に有意な関係性があるかを検定する。



➤ 対立遺伝子が a, b の2個のとき、個体（二倍体）の遺伝子型は aa, ab, bb 。

横軸（遺伝子型）は一方の対立遺伝子の個数（0、1、2）で表せる。

⇒ 縦軸と横軸の関係：線形回帰モデルに合うかどうかを検定可能。

➤ 対立遺伝子が a, b, c の3個のとき、遺伝子型は aa, ab, ac, bb, bc, cc 。

横軸（遺伝子型）は対立遺伝子の個数では表すことができない。

⇒ 横軸を遺伝子型(名義尺度)とすると、線形モデルの解析はできない。



従来のGWAS法の問題(1)

- 考慮可能な対立遺伝子数が2個まで
 - ・ 1つの遺伝子座(塩基サイト)について、対立遺伝子が3個以上存在する場合、頻度の高い上位2個までしか扱えない。
 - ・ 第3位以下の対立遺伝子が表現型(生産能力など)を変化させる場合、遺伝子を発見できない。
- ⇒ 対立遺伝子数の制約を伴わないGWAS法が必要 (＝紹介する新技術)



従来のGWAS法の問題(2)

● 超優性などの遺伝モデルを考慮できない

- ・従来法で対応可能な遺伝モデル
相加・優性効果をもつ遺伝子

例) 遺伝子型 $aa(0)$ $Aa(1)$ $AA(2)$

物質生産量 低 中 高

遺伝子型のカッコ内: 遺伝子Aの個数

- ・従来法で対応できない遺伝モデル(超優性など)

例) 遺伝子型 $aa(0)$ $Aa(1)$ $AA(2)$

物質生産量 低 高 中

産業上重要なF₁品種の開発では超優性の考慮が必須



従来のGWAS法の問題(2)

- ゲノムには多数(千～万のオーダー)の遺伝子座が存在
個々の遺伝子座の遺伝モデルは同一ではない
すべての遺伝子座に画一的な遺伝モデルの仮定は不適當
⇒ 遺伝モデルを利用しないGWAS法が必要
(＝紹介する新技術)



新技術の特徴・従来技術との比較

●考慮可能な対立遺伝子数

従来法 2個まで

頻度が第3位以下の対立遺伝子は無視するため発見できない

新技術 制約無し

●遺伝モデル

従来法 相加・優性効果のみ

新技術 遺伝モデルを仮定することなく、遺伝子を探索する

新技術：通常の計算機環境（PC、ワークステーション）でも十分に解析可能



新技術の特徴・従来技術との比較

5万遺伝子座、集団サイズ200でのシミュレーション結果

頻度が第3位の遺伝子が表現型に効果を持つ場合

表中の値：形質関連遺伝子座（ゲノム内に1個）の発見確率。

0（発見不能）～1（100%発見可）

新技術

従来法

遺伝率	遺伝モデル	遺伝子頻度					遺伝子頻度			
		3:2:1	3:3:1	3:1:1	1:1:1		3:2:1	3:3:1	3:1:1	1:1:1
0.2	相加効果	0.88	0.84	0.88	0.95		0.00	0.00	0.02	0.05
0.2	優性効果	0.93	0.91	0.94	0.96		0.00	0.00	0.04	0.02
0.2	超優性	0.95	0.93	0.93	0.92		0.00	0.00	0.00	0.00
0.4	相加効果	1.00	1.00	1.00	1.00		0.00	0.00	0.00	0.04
0.4	優性効果	1.00	1.00	1.00	1.00		0.00	0.00	0.00	0.05
0.4	超優性	1.00	1.00	1.00	1.00		0.00	0.00	0.00	0.00
0.6	相加効果	1.00	1.00	1.00	1.00		0.00	0.00	0.07	0.01
0.6	優性効果	1.00	1.00	1.00	1.00		0.00	0.00	0.03	0.01
0.6	超優性	1.00	1.00	1.00	1.00		0.00	0.00	0.03	0.00

- 従来法では遺伝子を探索できない。
- 開発手法は、相加効果・優性効果・超優性のいずれのモデルでも、また、いずれの遺伝率でも高い遺伝子探索精度をもつ。
- 相加効果・優性効果・超優性は、基本的な遺伝モデル
- 遺伝率：表現型は環境条件などでも変化する。遺伝的に決まる程度。



想定される用途

- 生物資源産業（農林水産業）、生物の物質生産能に基づく化合物生産（創薬、バイオ燃料、バイオプラスチック、新規肥料）など
- 育種や化学工業へ適応することにより、品種育成・生産プラットフォーム整備の短縮化・増産・低コスト化、世界的にも需要が急速に高まっている医療診断の高精度化などが見込める。



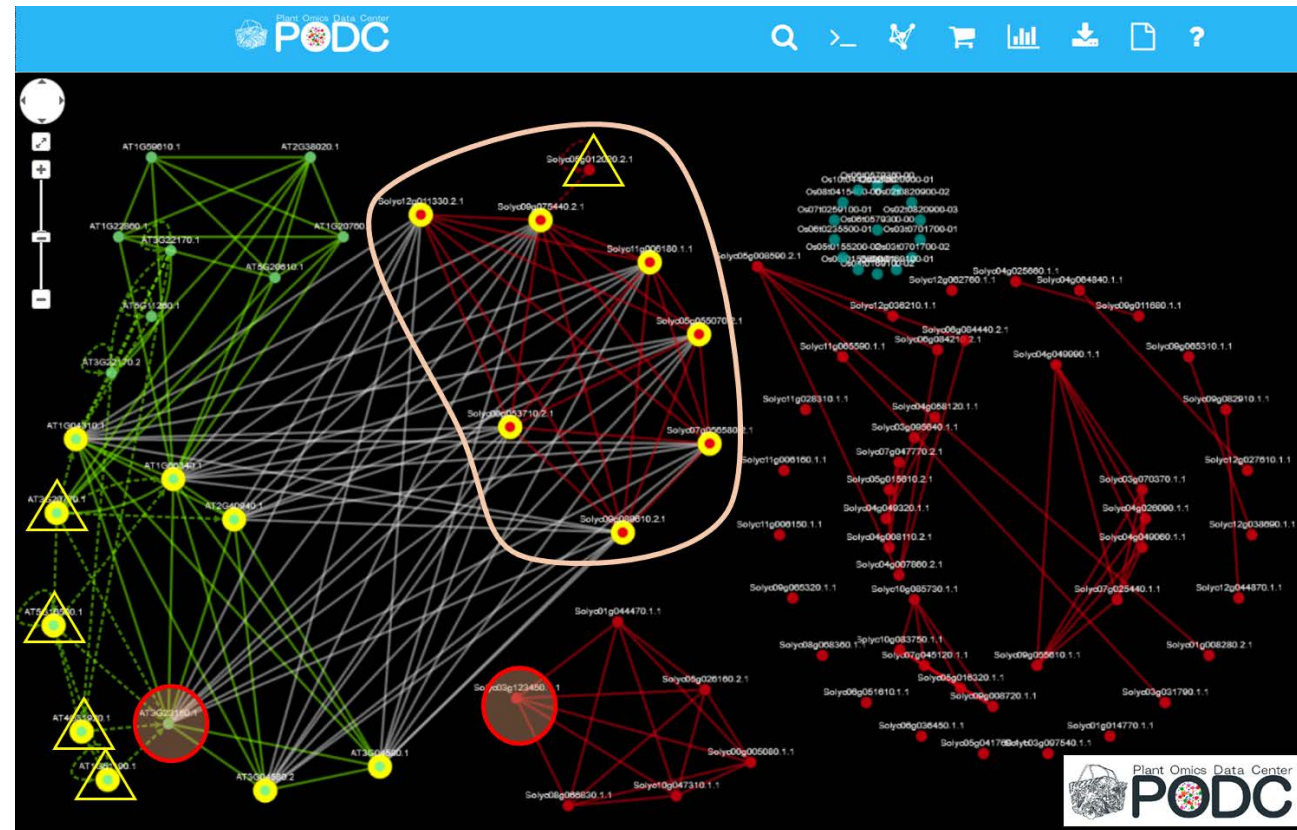
想定される用途

<想定される事例>

- バイオエコノミー: バイオテクノロジーを基盤とする経済活動
- **バイオ由来製品**: 高機能化学・医薬品、機能性物質、燃料、ナノファイバー、プラスチック
- 国際市場: 2030年に約180兆円に拡大
- SDGsとバイオエコノミーの同時達成
食糧増産、生息生物集団の地域適応性と多様性保全、対温暖化、脱石化資源
- 多検体(遺伝資源)材料から**バイオ由来製品の製造に資する遺伝子の探索・利用に関わる研究開発**が加速化
- より高精度なGWASの受託解析の増加(研究や遺伝性疾患の診断など)

実用化に向けた課題

- 明治大学においてこれまでに集積している植物遺伝子情報を活用したプラットフォーム整備
- 高精度オミックス情報
遺伝子発現情報
オーソログ情報
- 知識情報
遺伝子機能
遺伝子発現制御因子
代謝パスウェイ
- ワンパッケージ化により遺伝子探索が高精度化・加速化





企業への期待

- 微生物や植物を用いたバイオマテリアルを開発・利用中の企業、育種分野の企業には、本技術の導入が有効と思われる。
- 本技術を利用する際に必要となるジェノタイピング・データ取得（高速シーケンサー解析）についても共同研究などが可能。
- 共同研究などにより、微生物などでも高精度オミックス情報と知識情報を集積・利用した高精度・ハイスループットな遺伝子探索の展開が可能。



企業への期待

- 新技術： 倍数性にも拡張可能である。
* 紹介事例は二倍体。
- 二倍体だけではなく、四倍体や異質倍数性での多数の実施を希望（共同研究など）。



本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : ゲノム解析装置、ゲノム解析方法及びコンピュータプログラム
- 出願番号 : 特願2019-175161
- 出願人 : 学校法人 明治大学
- 発明者 : 矢野 健太郎



産学連携の経歴(任意)

- 2009年 JST・シーズ発掘試験事業に採択
- 2011年 JST・A-STEP事業に採択
- 2012年-2017年 JST・CREST事業に採択



お問い合わせ先(必須)

明治大学

研究推進部 生田研究知財事務室

T E L 044-934-7639

F A X 044-934-7917

e-mail tlo-ikuta@mics.meiji.ac.jp