

氏 名 松本 悠貴

学位(専攻分野) 博士(理学)

学位記番号 総研大甲第 2007 号

学位授与の日付 平成 30 年 3 月 23 日

学位授与の要件 生命科学研究科 遺伝学専攻  
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 Identification of genomic regions associated with tameness  
using selective breeding of a novel outbred mouse stock

論文審査委員 主 査 教授 井ノ上 逸朗

教授 北野 潤

教授 斎藤 成也

教授 中村 保一

教授 村山 美穂 京都大学 野生動物

研究センター

論文の要旨

Summary (Abstract) of doctoral thesis contents

Tameness is one of the major behavioral factors for animal domestication and especially it has important role in the early stage of the domestication. Although tameness is difficult to define completely, tameness could involve many factors such as anxiety, fear, and novelty seeking. It has been proposed that tameness can be divided into two potential components, motivation to approach humans (active tameness) and reluctance to avoid them (passive tameness). Several studies on tameness in experimental condition indicated that tameness is affected by genetic factors as well as environmental factors. In addition, many animals showing tameness suggesting the genetic component underlying tameness should be shared among different animal species, and the number of causative major genetic factors could be a few. Identification of genetic factors underlying tameness contributes to understand how animals were domesticated, especially in the initial stage of the domestication.

To identify the genetic region associated with tameness in mammalian species, I applied selective breeding for active tameness, one aspect of tameness involves motivation to approach humans, and followed by selection mapping using the mouse as a model organism. Given that the prerequisite for successful selective breeding is high genetic variation in the target population, I established and utilized a novel resource, wild-derived heterogeneous stock mice (WHS), from eight wild strains. Phylogenetic analysis using 10 thousand single nucleotide polymorphism (SNP) from the founder of the stock and other mouse stock suggested that the WHS could have higher genetic diversity compared to other mice stock. I performed a selective breeding of the WHS to increase the level of contacting which strongly associated with active tameness over nine generations. As a result of selective breeding for two populations, I obtained high tame mice in the both selected populations compared to the two control populations. Notably, both of selected populations showed lower jumping behavior, which is one of the index of wildness, than the control populations. The result suggests that the selective breeding for contacting could decrease wildness of mouse. In addition, a significant negative correlation was found between contacting and jumping within the control population. These findings imply that there are pleiotropic effects of genetic variation associated with contacting, or the same behavioral component was shared among contacting and jumping.

During the selective breeding, selective pressure on a particular genetic region, which associated with tameness, should be occurred. Next I searched for such selected region. Here I used selection mapping using a simulation based on the non-selection model and over 20 thousand SNPs. In the mapping method, I try to identify SNPs which have high allele frequency with extremely low probabilities considering the random mating scheme. By applying the method, I found a genomic signature of selection on the Chromosome 11 in one of the selected population, although no signature was found in the other selected and two control populations. Following association analysis between contacting and SNP genotype on the Chromosome 11 identified two-closely linked loci associated with contacting and named as active tameness related (ATR)

(別紙様式 2)  
(Separate Form 2)

regions. These results indicated that the ATR regions should be associated with contacting as well as active tameness in mice.

To study whether the ATR could have effect on tameness in other mammalian species, I used comparative genetic analyses using rats, a species phylogenetically closed to mouse, and dogs, one of the major domesticated animal showing tameness. To reveal whether or not the ATRs overlap the homologous region of rat tameness QTL as well as the dog genomic regions which are known to be regions selected during the dog domestication, I collected available data from database and previous studies. As a result of the analysis for overlapping, I found an overlap region (0.61Mb) within the ATR and it suggested that the region could be associated with tameness in the mammalian species. I proposed that the region is a leading candidate region as a major genetic factor underling tameness.

Summary of the results of the doctoral thesis screening

動物の従順性は基本的に人に慣れることであり、家畜化の鍵となる。さまざまな動物の解析から従順性には環境要因の影響と遺伝要因の影響が存在することが知られている。松本さんは、マウスにおいて従順性を規定する遺伝子座同定を目指し、8種類の野生マウス系統を交配したマウスの集団(WHS: wild-derived heterogeneous stock)を作成した。53のマウス系統についてゲノム全域の 10,598 SNP を用いて近隣結合法による系統樹作成を行うことで、今回作成した WHS は他の研究グループが作成した WHS よりも遺伝的多様性に富みマッピングの有用性が示唆された。次いで、選択交配と集団遺伝解析によって、マウスにおいて従順性に関連する遺伝子座同定を目指した。本研究では、従順性に関連する遺伝子座を同定する手法として、異質系統ストックを用いた人為選択とシミュレーションを組み合わせた新しいアプローチの確立を試みた。従順性の定量法として、人に近づく”active tame” test と人を避けない”passive tame” test をそれぞれ、contacting, locomotion, jumping と accepting 等で評価した。従順性として active tame に分類される contacting を選択交配の対象とし、9 世代に渡る選抜実験を行った。その結果、9 世代後には、選択群では、対照群と比べ、contacting 値の有意な上昇が認められた。表現型に従う選択交配を繰り返すことで、表現型に関連する遺伝子座近傍の遺伝マーカー頻度がヒッチハイク効果によって上昇するという現象に着目し、選択が起こらない非選択モデルのシミュレーションを用いることで、その頻度の上昇に対する閾値を設定した。この解析での遺伝子型の決定には、ヒトでおこなわれるひとつの SNP ごとのアソシエーション・スタディでなく、遺伝子型タイピングを行った各個体について、隠れマルコフモデルにより、各遺伝子座のハプロタイプがどの野生系統に由来するかを推定し、当該座位での祖先型のアリルを遺伝子型として用いた。シミュレーションによって得られた閾値を、選択 9 世代目の選択群の実際のアレル頻度の観察値と比較したところ、11 番染色体の 1 箇所有意なアレル頻度の上昇が認められる領域を検出した。その領域の SNP 情報から、該当領域が MSM 系統由来であることも識別できた。当該領域での遺伝子型—表現型関連解析の結果、この領域内にある二つの領域（約 12Mb と 7Mb）の MSM 系統由来のアレルが有意に contacting に関連していることが分かった。その結果、マウスにおいて染色体 11 番の二つの領域で active tame に影響しうる遺伝子座を認めた。

11 番染色体の有意な領域について、ラットおよびイヌで知られている従順性に影響しうる遺伝子座との比較ゲノム解析により、種間で共通した従順性関連遺伝子座の同定を試みた。その結果、共通の領域（0.61Mb）がこれらの種で従順性に関わることが示唆された。この領域に候補遺伝子として *Naglu* と *Hsd17b1* が存在しており、それぞれ fear-related response および exploration に関連していることが示されている。Active tameness を指標とした選抜交配により、関連する遺伝子座を特定でき、そこに存在する候補遺伝子を含め、興味深い知見を得ることができた。