

[ 別紙 2 ]

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 中道 礼一郎

---

著者は世界に先駆けて、遺伝アルゴリズムによる QTL 解析を提案した。本論文は、同氏が 2001 年に発表した論文を踏まえ、遺伝アルゴリズムによるアプローチの適用範囲を大幅に広げた成果を報告している。

QTL 解析はゲノム上に数多く配置された多型マーカーとの連鎖から量的形質の遺伝子座をマッピングする。本質的な遺伝子座の数とその位置、遺伝効果が推定すべきパラメータである。マーカーの遺伝子型の実現値と遺伝効果の統計モデルから、量的形質の尤度を書き下すことができる。パラメータは対数尤度を最大化することにより求めることができる。AIC (赤池情報量規準) を導入することにより、意味のない遺伝子を拾ってしまう第 1 種の過誤と重要な遺伝子を落としてしまう第 2 種の過誤を合理的にバランスさせることが可能となった。

しかし、遺伝子座がマーカー上に存在することは稀であることから、尤度関数はいくつもの極大値を持つ。このことが、最大値を数値的に求めることを極めて困難にしていた。遺伝アルゴリズムはパラメータの値のなす集団に確率的な交配、挿入・欠失、突然変異を導入し、計算機の上で集団を「進化」させるものである。生物集団と同様に、AIC で表現されたパラメータ集団の適応度が大域的に最適化され、頑健に最大値が得られるという強みがある。第 1 章ではシミュレーションを通じて、単純区間マッピング、複合区間マッピング、ベイズ法との対比において、このアプローチの優越性が示される。

パラメータの微小更新に基礎を置く標準的な数値的最適化法に比し、確率的な集団の進化を実現させる本アプローチは、確率的な誤差に強い。第 2 章ではこのことを最大限に生かし、利用する多型マーカーが AFLP のような優性マーカーであったり、部分的に欠測を含む場合にも、自在に QTL 解析を行うことを可能とした。条件付確率に基づき乱数により確率的にこれを復元し、SEM によりパラメータ推定を行う。欠測データの復元と完全データによる QTL 解析と、問題を 2 段階に分解するもので、欠測部分について尤度を積分して周辺尤度を最大化する直接的アプローチに比べ、格段にプログラムが簡略化される。このことは、種々の特性を持ったデータから情報を余すところなく抽出し、複雑な遺伝構造をタイムリーに推定するためには欠かせない要素である。毎世代、各個体ごとに数多くの乱数を生成させるため、遺伝アルゴリズムに組み込まれると、集団の確率進化を通じて頑健なパラメータ推定が可能となる。シミュレーションからは、50%程度の欠測を含んでいても、完全データの 8 割から 9 割の QTL 検出率を保つことが示された。

第 3 章では他殖性生物の QTL 解析手法が提案される。QTL 解析の基本形は、ゲノムレベルでホモの親系統の交配実験を想定する。純系を作出できる生物はイネ、マウス・ラット、ショウジョウバエなど限られた範囲に限られ、多くの他殖性生物は、交配を重ねると近交

弱勢により系統が絶えてしまう。また自殖生物においても、検出できる QTL は、親系統における形質の変異に関係するものに限られる。こうした限界を克服し、本章では、マーカーと QTL がヘテロ接合であることを想定した親系統を複数個体用意し、これらを交配する実験を対象とする。マイクロサテライトなどの高度に多型なマーカーを利用することにより、後代のマーカー遺伝子型の由来を追跡することが可能となる。これにより、マーカー間組換え価、および遺伝形質とマーカーとの連鎖を統計的に推定することができるようになった。親個体は母集団からの無作為標本である必要はなく、形質において変異の大きい個体を選抜して交配親に用いることにより高い検出力を達成することができる。シミュレーションからは、可能な限り親の数を絞り込んで、交配してマーカーを調査する子個体の数を多くすることが検出力を高めることが示された。

第 4 章ではさらに実用性を高め、linkage phase の復元を組み込む。第 3 章においてはマーカーの多型性を利用して後代のマーカー遺伝子型の由来親を特定した。実際には、由来親を特定できるだけの多型性が得られない場合も数多くある。こうしたときは、親の linkage phase を確定することができない。組換え価の推定はこの linkage phase に大きく依存するため、親の linkage phase に関する不確実性を考慮に入れて、周辺尤度を最大化することが求められる。こうした問題の困難さから、他殖性生物の QTL 解析を行う実用的なプログラムは現在のところ存在しない。本章では乱数により不完全マーカーを復元しながら QTL 解析を行う方法（第 2 章）を発展させ、linkage phase の不確実性を加味して、他殖性生物の QTL 解析を行う遺伝アルゴリズムを提案した。交配を重ねてゲノムをホモ化する必要がないことから、連鎖解析の適用範囲が大幅に広がる。

審査委員会はこれを評価し、今後実データの解析を通じて有効性を示すことを期待した。さらに、統計モデルとアルゴリズムの柔軟性から、近い将来このアプローチをさらに発展させ、分離比の歪みを踏まえながら、エピスタシス（遺伝子間相互作用）、環境との相互作用をも高感度で検出し、遺伝的アーキテクチャを推定するアルゴリズムを開発することを期待した。そして、本論文が博士論文として満足する内容を持っていることを認めた。