

## 量的形質変異の遺伝的基盤の複雑さ — マウス成長形質の QTL 解析からの報告 —

石川 明

名古屋大学大学院生命農学研究科

### The complexity of the genetic basis of quantitative trait variation: A report from QTL analysis of murine growth traits

Akira ISHIKAWA

Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University

#### 1. はじめに

我々の周囲に偏在する遺伝形質、例えば、農業上重要な経済形質(穀物生産量や家畜成長形質など)やヒト多因子性疾患(肥満、高血圧、糖尿病など)は量的形質と呼ばれ、個々の遺伝子の効果が比較的小さい複数の遺伝子座、すなわち、量的形質遺伝子座群(QTLs: quantitative trait loci)によって支配され、環境の影響を受ける(FalconerとMackay 1996)。量的形質の表現型分布は一般的に連続的であるために、その遺伝解析は容易ではなかった。しかし、20世紀後半から、様々な動植物においてDNAマーカーに基づく高精度の遺伝的連鎖地図が構築されるとともに統計遺伝学が発達し、量的形質に関与するQTLsのおおよその染色体上の位置や個々の遺伝子効果などを明らかにできるようになった(これをQTL解析と呼ぶ)(LynchとWalsh 1998)。実験動物であるマウスとラットでは、2005年の時点で、様々な量的形質に関与するQTLsが2,000個以上染色体上に位置づけられているが、責任遺伝子の同定までに至ったものは、20個程度に過ぎない。現在では、同定された責任遺伝子の数はもう少し多くなっているものと予想されるが、量的形質の変異の分子メカニズムは未だに不明確であり、その全貌の解明が今世紀の生物学における最重要課題の一つとなっている(Flintら2005)。

マウスの体重や成長関連形質は、典型的な量的形質であり、1940年代から量的変異の複雑な遺伝的基盤を明らかにするためのモデル形質として使用されてきた(Cheverud 2005)。筆者は、今までに、フィリピンで捕獲された野生マウス(*Mus musculus castaneus*)と世界中で汎用されている、古典的な近交系(classical inbred

strains)の一つであるC57BL/6Jマウス(ゲノムの大部分は*M. m. domesticus*に由来する(Frazerら2007))との戻し交雑群において、生後3週齢(離乳時)から10週齢(成体)までの各週齢体重および1-3、3-6と6-10週齢間の体重増加量に関するゲノムワイドQTL解析を行った。野生マウスの成体重はC57BL/6Jの約60%であった。QTL解析の結果、24個のQTLsを13本の染色体上に位置づけることに成功した(IshikawaとNamikawa 2004; Ishikawaら2000, 2005)。これらのQTLsの内、最も遺伝子効果の大きい第2染色体上のQTL(*Pbwg1*と命名)をC57BL/6Jマウスに導入したコンジュニック系統(B6.Cg-*Pbwg1*と命名)を樹立した。樹立したB6.Cg-*Pbwg1*の表現型の特徴解析を行うとともに、B6.Cg-*Pbwg1*とC57BL/6J系統間F<sub>2</sub>交雑群を作出し、*Pbwg1*並びに成長関連形質(臓器重量など)に関与するQTLsのファインマッピングを行った。その結果、驚くことに、44 Mbという限られたゲノム領域内に9個のQTLsを位置づけることに成功した(Ishikawaら2007)。ここで、野生マウスを用いた理由は、既存の近交系マウスの非常に限られた遺伝子プールには存在しないユニークなQTL遺伝子を野生マウスの未開拓な遺伝子プールから見つけ出すためである(Ishikawaら2000)。

本稿では、上述の研究成果から学んだ量的形質変異

連絡先: 石川明、名古屋大学大学院生命農学研究科  
〒464-8601 名古屋千種区不老町 (e-mail: qtl@nagoya-u.jp)

の遺伝的基盤の複雑さについて述べる。

## 2. QTLの時空間ネットワーク

マウスの体重に関する QTL 解析結果は、今までに非常にたくさん報告されている (Mouse Genome Informatics, <http://www.informatics.jax.org/>)。しかし、その大部分は、マウスの出生後から成体に到達する 10 週齢までの全成長期間の内、ある特定の時期、例えば、用いた 2 系統のマウスの体重差が最大になる 10 週齢 (Ishikawa ら 2000) や体重の選抜実験に用いた 6 週齢 (Morris ら 1999)、に計測されたデータである。Cheverud ら (1996) と Vaughn ら (1999) は、SM/J 系統と LG/J 系統間から得られた F<sub>2</sub> 個体群の体重を生後 1 週齢から 10 週齢まで毎週計測し、包括的なゲノムワイド QTL 解析を行った。Neuschl ら (2007) は、NMR18

と DBA/2 系統間 F<sub>2</sub> の 2–6 週齢体重を用いた。以下には、筆者の生後 3 から 10 週齢までの各週齢体重に関する QTL 解析結果 (Ishikawa と Namikawa 2004; Ishikawa ら 2000, 2005) を中心にして、マウスの体重に関する QTLs が成長期間のどの時期にどのように検出されるのかを概説する。

### (1) 主効果 QTL の経時的变化

インターバルマッピングによって検出される QTL は、その QTL 単独で表現型に影響を及ぼすことができる、いわゆる主効果 (main effect) を持った QTL である。筆者は、フィリピン産野生マウスと C57BL/6J マウスとの戻し交雑群 387 個体において、各週齢体重と体重増加量に関する 17 個の主効果 QTLs をゲノムワイド 5% レベルで 11 本の染色体上に位置づけた (Table 1)。

**Table 1. QTLs with main effects on body weight at 3-10 weeks of age and weight gain (Ishikawa *et al.* 2005) and the first two principal components of the age-specific weights (Ishikawa and Namikawa 2004) in a backcross population of wild *Mus musculus castaneus* and C57BL/6J mice**

Chromosome	QTL name <sup>a</sup>	Map position <sup>b</sup>	Traits affected <sup>c</sup>	LOD <sup>d</sup>	Additive effect <sup>e</sup>	% Variance <sup>f</sup>
2	<i>Pbwg1</i>	33	Wt4-Wt10, G36, G610, PC1	3.1–10.9	0.39–0.71	3.7–12.1
4	<i>Pbwg2</i>	62	Wt9, PC1	2.9–3.1	0.41–0.43	3.1–3.9
5	<i>Pbwg14</i> <sup>F</sup>	1	Wt8	2.8	0.46	5.1
6	<i>Pbwg8</i> <sup>M</sup>	32	PC2	2.7	0.68	12.1
7	<i>Pbwg3</i>	72	Wt5-Wt9, PC1	2.6–3.6	0.33–0.39	2.6–3.7
9	<i>Pbwg15</i>	43	Wt3-Wt4	2.6–2.7	0.34–0.37	2.8–3.4
9	<i>Pbwg4</i>	69	Wt5, PC1	3.0–3.7	0.37–0.56	3.4–7.5
10	<i>Pbwg9</i>	14	G36, PC2	3.5–3.8	0.42–0.43	4.3–4.5
10	<i>Pbwg16</i>	45	Wt3	4.6	0.49	5.9
10	<i>Pbwg5</i>	68	Wt7, PC1	2.6–3.4	0.34–0.39	2.8–3.7
13	<i>Pbwg17</i>	46	Wt6-Wt10	4.2–5.1	0.42–0.49	4.4–6.0
13	<i>Pbwg6</i>	53	Wt5-Wt10, PC1	4.2–4.9	0.42–0.49	4.4–5.3
14	<i>Pbwg18</i> <sup>F</sup>	30	G610	4.3	0.62	9.4
16	<i>Pbwg19</i> <sup>M</sup>	2	Wt5	3.0	0.51	6.5
19	<i>Pbwg20</i>	4	Wt3-Wt4	3.1–6.3	0.37–0.58	3.4–8.2
X	<i>Pbwg7</i> <sup>M</sup>	17	Wt5-Wt8, G36, PC1	3.4–3.8	0.32–0.66	5.5–10.1
X	<i>Pbwg21</i> <sup>M</sup>	27	Wt3, G36	2.6–3.6	0.56–0.65	7.6–10.4
X	<i>Pbwg22</i> <sup>F</sup>	35	Wt9-Wt10	2.9–4.3	0.54–0.64	6.9–9.3

<sup>a</sup> The superscripts M and F indicate loci with male- and female-specific effects, respectively.

<sup>b</sup> The position in cM from the centromere based on the mouse consensus map of the Mouse Genome Database (<http://www.informatics.jax.org/>).

<sup>c</sup> Body weight at # weeks of age (Wt#) and gains from # to \$ weeks of age (G#\$) that were significant at the genome-wide 10% or less level. PC1 and PC2 indicate the first two principal components of the eight body weights (see Table 2).

<sup>d</sup> The range of maximum LOD scores.

<sup>e</sup> The range of additive effects in standard deviation units.

<sup>f</sup> The range of percentages of phenotypic variance explained by the QTL.

検出された 17 個の QTLs が成長過程のいついどの時期から検出されるのかを LOD スコアの変化に基づいて精査してみると、Fig. 1 に見られるように 3 種のパターンに大別することができた。すなわち、第 1 のパターンは、日齢に伴って LOD スコアが高くなる QTLs である。その典型は、第 2 染色体上に位置づけられた *Pbwg1* である。第 2 のパターンは、逆に、成長に伴って LOD スコアが低くなる QTLs である。最後の第 3 のパターンは、日齢に伴って凸型に LOD スコアが変化する QTLs である。こうして、成長の時期によって検出される体重 QTLs は異なっていることが明らかとなった。

上記の QTL 解析は、各週齢の体重を一つの量的形質として取り扱ったものである。しかし、各週齢体重の間には統計的に有意な正の表現型相関 ( $r = 0.55-0.96$ ) が見られ、成長期間の初期の体重の間で、また、成長期間の後期の体重の間で高い相関が認められた (Ishikawa と Namikawa 2004)。これは、成長期間の初期と後期に関わる QTLs が異なっている可能性を示唆している。そこで、各週齢体重を用いて主成分分析を行ったところ、2 つの主成分を検出することができた (Table 2)。第 1 主成分 (PC1) は、80.5% の寄与率を示し、全成長期間を通してマウスの体重が平均値より軽いのか重いのかを説明する、いわゆる“大きさの因子”とし

て解釈できた。第 2 主成分 (PC2) の寄与率は 10.9% であり、因子負荷量の符号が 6 週齢から異なっていることから、この週齢でマウスの成長期間を初期と後期に区別できるものと解釈できた。次に、得られた第 1 および第 2 主成分のスコアを量的形質として用いて QTL 解析を行った結果を Table 1 に示す。第 1 主成分に関与する QTLs は 7 個検出された。その中で最も高

Table 2. First two principal components (PC1 and PC2) for eight body weights (Ishikawa and Namikawa 2004)

Trait	Factor loading	
	PC1	PC2
Wt3	0.718	0.588
Wt4	0.820	0.485
Wt5	0.913	0.187
Wt6	0.938	-0.072
Wt7	0.959	-0.186
Wt8	0.948	-0.250
Wt9	0.941	-0.269
Wt10	0.916	-0.278
% Variance	80.5	10.9

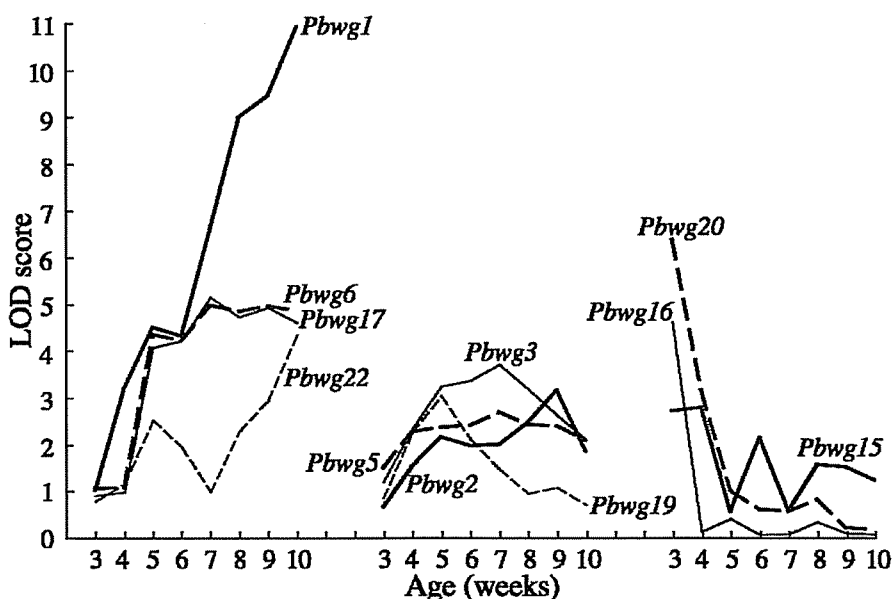


Fig. 1. Changes in peak LOD scores for main-effect QTLs during postnatal growth between 3 and 10 weeks of age (Ishikawa et al. 2005). *Pbwg#* represents the QTL name (see Table 1). The changes of typical QTLs are only depicted for the middle convex pattern.

い表現型分散値 10.0%を示したものは、第2染色体上にある *Pbwg1* であり、上述の各週齢体重を個々に取り扱った QTL 解析結果と一致して、成長期間の全体に関わる主要な QTL であると考えられた。一方、第2主成分に関与する QTLs は2個検出され、成長期間の初期と後期に関わっていた。

以上の結果から、野生マウスと C57BL/6J マウスとの戻し交配から検出された体重 QTLs には、成長期間の全体に関わるものと、成長期間の初期または後期に関わるものがあることが明らかとなった。特に、成長期間の初期と後期に関わる QTLs が異なっているという知見は、他のマウス系統 (Cheverud ら 1996; Vaughn ら 1999) やニワトリ (Carlborg ら 2003) においても報告されている。

(2) エピスタシス QTL の経時的変化

QTL と QTL 間の相互作用、すなわちエピスタシス (epistasis) は、家畜の品種改良や疾患の発症機構など

を考察する上で非常に重要な遺伝現象であるにも関わらず、今まであまり注目されてこなかった (石川 2002; Carlborg と Haley 2004)。筆者は、2000年にマウスの生後10週齢体重に関与する QTLs 間でエピスタシスがあることを既に報告している。生後3から10週齢までの各週齢体重を用いて、体重に関与するエピスタシス QTLs の経時的变化を調査した (Ishikawa ら 2005) ので、以下にその概要を述べる。なお、3-6週齢と6-10週齢体重増加量に関わるエピスタシス QTLs は全く検出されなかった。

Fig. 2aに示すように、体重に関与する合計5ペアのエピスタシス QTLs をゲノムワイド5%レベルで検出することができた。Fig. 2aとTable 1に示した QTLs を比較すると、Table 1には存在しない5個の QTLs (*Pbwg10* から *Pbwg12*, *Pbwg23*, *Pbwg24*) が Fig. 2aには存在することがわかる。これらは、主効果を持たない QTLs である。そして、検出された全てのエピスタシスのペアは、主効果を持つ QTL と主効果を持たない

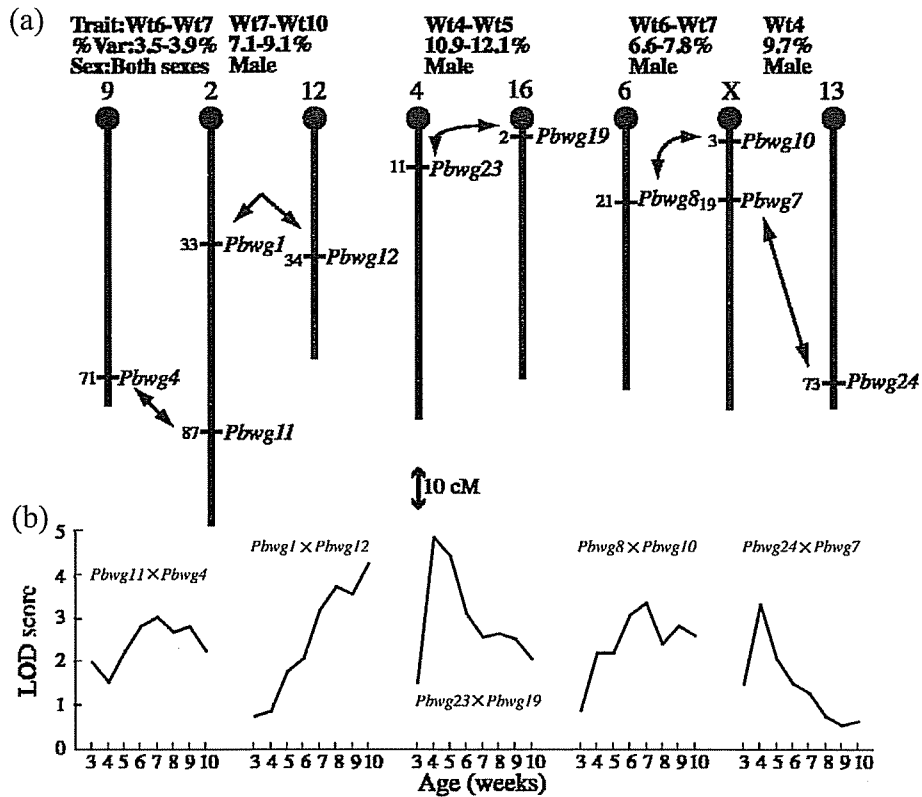


Fig. 2. Chromosomal positions (a) and age-related changes in LOD scores (b) for QTLs with epistatic interaction effects on body weight (Ishikawa *et al.* 2005). The arrows indicate the interacting QTL pairs. The number above the centromere (big closed circle) shows the chromosome number. The number on the left side of the vertical line signifies the map position in cM from the centromere (Mouse Genome Database). Trait, traits affected by the interacting QTL pair; % Var, percentage of phenotypic variance explained by the QTL pair; and Sex, sex specificity for the pair.

QTL との組み合わせであった。この組み合わせのエピスタシスは、他のマウス系統においても報告されている (Routoman と Cheverud 1997; Brockmann ら 2000)。エピスタシスを示す QTLs の組み合わせには、この他に、主効果を持つ QTLs 同士 (Yi ら 2004) 並びに主効果を持たない QTLs 同士 (Fijneman ら 1996; van Wezel ら 1996; Shao ら 2007) がある。こうして、主効果を持たない QTL であってもエピスタシス効果を持つことがあるので QTL 解析を遂行するには注意が必要である。

残念ながら筆者の今までの研究では検出されなかったが、エピスタシスに関して言うべきもう一つ重要な事がある。それは、ある 1 つの QTL は別の複数の QTLs とエピスタシスを示すことができる。すなわち、その遺伝子座はエピスタシス・ネットワークのいわゆる“ハブ”となっており、着目した量的形質における鍵となる遺伝子座であると考えられる。実例は、マウスの体重および肥満に関与する QTLs について報告されている (Stylianou ら 2006; Shao ら 2007)。

Fig. 2b は、上述の 5 ペアのエピスタシス QTLs の経時的変化を示す。Fig. 1 に示した主効果 QTLs の場合と同様な LOD スコアの変化パターンが、エピスタシス QTLs にも見られた。例えば、日齢に伴って主効果が大きくなる第 2 染色体上の *Pbwg1* は第 12 染色体上の *Pbwg12* とエピスタシスを示すが、そのエピスタシス効果は日齢に伴って大きくなった。筆者の知る限り、経時的変化を考慮に入れてエピスタシス QTLs の解析を行ったものは、今までに報告されていない。

### 3. その他の QTL の特性

QTL が表現型に影響を及ぼす方法には、上述のエピスタシスの他に、ゲノムインプリンティングなどがある (石川 2002)。以下には筆者の成長形質に関与する QTLs について見られた特性について述べる。

#### (1) 性特異的効果

QTL の性特異的効果とは、雌と雄との間で QTL の遺伝子効果が異なっていることを示す。統計学的に言えば、QTL×性の相互作用があることを示す。Table 1 の QTL name の欄で、上付き文字で示した QTLs がこれに相当する。この Table 1 から、雌または雄特異的効果を持った QTLs が、X 染色体だけでなく、常染色体上にも存在することがわかる。また、エピスタシス QTLs についても、雄特異的効果を示したものが 4 ペア見られた (Fig. 2a)。性特異性を示す成長 QTLs は、

他のマウス系統においても報告されている (Farber と Medrano 2007)。性特異性の生じる生物学的メカニズムは良く分かっていないが、性ホルモン、Y 染色体上の遺伝子や性特異的に発現する遺伝子などが関与しているかもしれない (Ishikawa ら 2005; Shao ら 2007)。

#### (2) 連鎖と多面発現

体重とは、筋肉、骨や内臓器官などのいくつかの身体組成形質 (body composition traits) の総重量から構成されている body mass である。このような composite trait である体重を個々の身体組成形質に細分化して単純化していくと、環境要因も単純化されて QTL 解析の精度が上昇するものと期待される。その結果、QTL 責任遺伝子の同定への近道になるかもしれない。そこで、筆者は、最も大きな遺伝子効果の見られた第 2 染色体上の体重 QTL *Pbwg1* が存在する野生マウス由来染色体領域約 44 Mb を C57BL/6J マウスに導入したコンジュニック系統 B6.Cg-*Pbwg1* を樹立した。樹立した B6.Cg-*Pbwg1* と C57BL/6J 間で 269 個体の F<sub>2</sub> 交雑群を作出し、各種身体組成形質について QTL 解析を行った。その結果、44 Mb という非常に限られた染色体領域内に体長、1-3 週齢体重増加量や白色脂肪組織重量などに関与する 9 個の QTLs が連鎖して存在していることを明らかにした (Ishikawa ら 2007)。以下には、白色脂肪組織重量に関する QTLs について述べる。

Fig. 3 に示したように、2 つの明確な LOD スコアのピークが約 9 cM と約 13 cM のところに見られた。Two-QTL モデル並びに multiple interval mapping を実施したところ、後者のピークには、生殖腺周囲脂肪重量に関わる QTL が、前者のピークにはその他 3 種類の脂肪組織重量に関わる QTLs が存在することが判明した。このことは、非常に狭いゲノム領域内に密接に連鎖した脂肪組織重量 QTLs が存在することを示している。残念ながら、筆者の最初のゲノムワイド QTL 解析 (Ishikawa と Namikawa 2004; Ishikawa ら 2000, 2005) では、白色脂肪組織重量は対象としていなかったため、実際に脂肪組織重量 QTLs がどのような LOD スコアのプロファイルを示したのかは不明である。しかし、様々な量的形質において、最初のゲノムワイド QTL 解析では 1 個の QTL として考えられていたものが、その後のコンジュニック系統を用いたファインマッピングによって密に連鎖した複数の QTLs に分割できたという報告がある (Flint ら 2005)。したがって、当初、単一であると考えられていた QTL は、実は密接に連鎖した複数の QTLs から構成されている可能性がある。

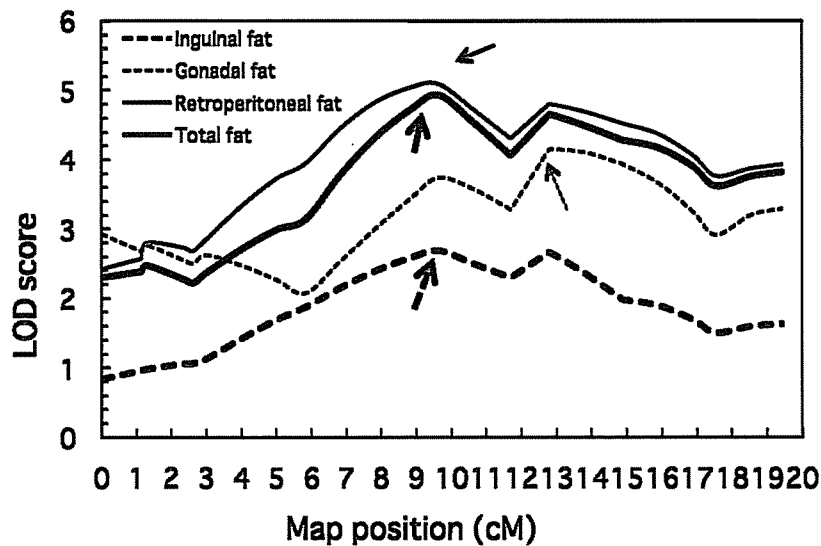


Fig. 3. LOD score plots of QTLs affecting fat pad weight adjusted for lean body weight (Ishikawa *et al.* 2007). Arrows indicate the positions of peak LOD scores for corresponding traits.

注意が必要である。

次に、Fig. 3で見られるように、3種類の脂肪組織重量に関わるQTLsのLODピークはほとんど全く同じ位置にあり、かつ、LODの変化パターンも類似していた。そこで、multiple-trait analysisにより多面発現作用の有無を検定したところ、多面発現作用が無いという結論に至った。一方、Cheverud (2005)は、多面発現作用を持ったQTLsを多数報告している。この結果の違いは、筆者は多面発現作用が無いという帰無仮説に基づいて検定を行ったのに対し、Cheverudは多面発現作用が有るとする帰無仮説に基づいて検定を行ったことに起因すると考えられる。要するに、帰無仮説を統計学的に否定することは容易ではないので、用いた帰無仮説によって結果が左右されたことになる。したがって、異なった形質に関与するQTLsが同じ染色体上に位置づけられた場合、実際に責任遺伝子を同定しない限り、観察された表現型効果が連鎖によるものなのか多面発現によるものなのかは正確には言及できないであろう。

### (3) ヘテローシス

ヘテローシス(雑種強勢)とは、一般的に、2つの異なる品種や系統の間で交雑を行なった場合、得られたF<sub>1</sub>雑種が両親の平均よりも優れた表現型値を示すことを言う。家畜の品種改良は、ヘテローシスを最大限に利

用して行われている。ヘテローシスを説明する遺伝的メカニズムとして、今までにゲノムワイド優性説、超優性説およびエピスタシス説の3つの説が提唱されている(LippmanとZamir 2006; HochholdingerとHoecker 2007)。しかし、ヘテローシスに直接関与する遺伝子は動植物において未だに同定されておらず、ヘテローシスの分子メカニズムは全く不明である。

筆者の未発表データであるが、上述のB6.Cg-PbwtgIとC57BL/6J間の交雑F<sub>2</sub>の1、3、6と10週齢体重についてQTL解析を行ったところ、6と10週齢体重に関与するQTLをほぼ同じ染色体上に発見することができた。驚くことに、各QTLのヘテロ型個体の体重は両ホモ型個体の平均体重よりも重かった。優性の度合(相対的遺伝効果に対する優性効果)は3.0-6.6であり、3.7-5.2%の表現型分散を説明した。交配に用いたB6.Cg-PbwtgIコンジュニック系統は、先述したように、第2染色体の約44 Mbを除いて遺伝的背景がC57BL/6Jである。次に、F<sub>2</sub>交雑群の中で、約44 Mbの染色体領域において組換えを示した個体を除き、両親型およびF<sub>1</sub>型のディプロタイプを持つ個体間で6と10週齢体重を比較した。この比較は、上述のヘテローシスの定義を検証するためである。その結果、F<sub>1</sub>型の体重はいずれも両親型の平均体重よりも重く、優性の度合は2.7-4.1であった。以上の結果から、ここで観察された体重のヘテローシスは、1つの遺伝子座

の超優性によるものと解釈できる。しかし、非常に密接に連鎖した2つの遺伝子座による pseudo-overdominance (Lippman と Zamir 2006) である可能性は否定できない。

#### 4. おわりに

以上のように、マウスの成長形質に関する筆者の QTL 解析結果を概観することにより、量的形質変異の遺伝的基盤は非常に複雑であることが明らかとなった。すなわち、個体発生の中で時期特異的に発現する QTLs に加え、QTLs 間の相互作用であるエピスタシスが複雑に絡み合い、“QTL の時空間ネットワーク”を形成して量的変異を統御している。また、雌雄間で遺伝子効果が異なる性特異的 QTL やヘテロシスを示す QTL など存在し、量的変異の遺伝的基盤をさらに複雑化している。このような遺伝的基盤の複雑性は、各種 QTL の特性の程度に差異はあると考えられるが、ヒトや家畜を含めた哺乳動物の量的形質にも一般的に当てはまるものと考えられる。

今まで未解明の量的変異の遺伝的基盤を分子レベルから理解するためには、その複雑な QTL の関わり合いを一つ一つ解きほぐして単純化したり(例えば、コンジェニック系統の樹立、さらにはサブコンジェニック系統の樹立)、逆に複合したり(コンジェニック系統間やサブコンジェニック系統間の交配)して解析することが必要となる。また、様々な飼育環境を自由に設定することも必要となるであろう。これは実験動物であるマウスが得意とするところである。したがって、マウスは、ヒトの疾患モデル動物としてだけでなく、家畜の量的形質の遺伝解析においても必須のモデル動物であると言える。

#### 引用文献

Brockmann GA, Kratzsch J, Haley CS, Renne U, Schwerin M, Karle S. 2000. Single QTL effects, epistasis, and pleiotropy account for two-thirds of the phenotypic  $F_2$  variance of growth and obesity in DU6i  $\times$  DBA/2 mice. *Genome Research*, 10: 1941–1957.

Carlborg Ö, Haley CS. 2004. Epistasis: too often neglected in complex trait studies? *Nature Reviews Genetics*, 5: 618–625.

Carlborg Ö, Kerje S, Schütz K, Jacobsson L, Jensen P, Andersson L. 2003. A global search reveals epistatic interaction between QTL for early growth in the chicken. *Genome Research*, 13: 413–421.

Cheverud JM. 2005. Genetics of growth in the mouse. In: *The Mouse in Animal Genetics and Breeding Research*. (Eisen EJ ed.) 113–130. Imperial College Press, London.

Cheverud JM, Routman EJ, Duarte FAM, van Swinderen B, Cothran K. 1996. Quantitative trait loci for murine growth. *Genetics* 142: 1305–1319.

Falconer DS, Mackay TFC. 1996. *Introduction to Quantitative Genetics*, 4th ed. Longman, London.

Farber CR, Medrano JF. 2007. Fine mapping reveals sex bias in quantitative trait loci affecting growth, skeletal size and obesity-related traits on mouse chromosomes 2 and 11. *Genetics*, 175: 349–360.

Fijneman RJA, de Vries SS, Jansen RC, Demant P. 1996. Complex interactions of new quantitative trait loci, *Sluc1*, *Sluc2*, *Sluc3*, and *Sluc4*, that influence the susceptibility to lung cancer in the mouse. *Nature Genetics*, 14: 465–467.

Flint J, Valdar W, Shifman S, Mott R. 2005. Strategies for mapping and cloning quantitative trait genes in rodents. *Nature Reviews Genetics*, 6: 271–286.

Frazer KA, Eskin E, Kang HM, Bogue MA, Hinds DA, Beilharz EJ, Gupta RV, Montgomery J, Morenzoni MM, Nilsen GB, Pethiyagoda CL, Stuve LL, Johnson FM, Daly MJ, Wade CM, Cox DR. 2007. A sequence-based variation map of 8.27 million SNPs in inbred mouse strains. *Nature*, 448: 1050–1053.

Hochholdinger F, Hoecker N. 2007. Towards the molecular basis of heterosis. *Trends in Plant Science*, 12: 427–432.

石川明 2002. 動物モデルによる多因子性疾患の QTL 解析：その基礎的理論と解析方法。実験動物ニュース, 51: 51–61. (改訂版が名古屋大学学術機関リポジトリ (<http://hdl.handle.net/2237/6779>) からダウンロード可能)。

Ishikawa A, Namikawa T. 2004. Mapping major quantitative trait loci for postnatal growth in an intersubspecific backcross between C57BL/6J and Philippine wild mice by using principal component analysis. *Genes & Genetic Systems*, 79: 27–39.

Ishikawa A, Matsuda Y, Namikawa T. 2000. Detection of quantitative trait loci for body weight at 10 weeks from Philippine wild mice. *Mammalian Genome*, 11: 824–830.

Ishikawa A, Hatada S, Nagamine Y, Namikawa T. 2005.

- Further mapping of quantitative trait loci for postnatal growth in an intersubspecific backcross of wild *Mus musculus castaneus* and C57BL/6J mice. *Genetical Research*, 85: 127–137.
- Ishikawa A, Kim E-H, Bolor H, Mollah MBR, Namikawa T. 2007. A growth QTL (*Pbwt1*) region of mouse chromosome 2 contains closely linked loci affecting growth and body composition. *Mammalian Genome*, 18: 229–239.
- Lippman ZB, Zamir D. 2006. Heterosis: revisiting the magic. *Trends in Genetics*, 23: 60–66.
- Lynch M, Walsh B. 1998. *Genetics and Analysis of Quantitative Traits*. Sinauer Associated, Inc., Sunderland, MA.
- Morris KH, Ishikawa A, Keightley PD. 1999. Quantitative trait loci for growth traits in C57BL/6J X DBA/2J mice. *Mammalian Genome*, 10: 225–228.
- Neuschl C, Brockmann GA, Knott S. 2007. Multiple-trait QTL mapping for body and organ weights in a cross between NMRI8 and DBA/2 mice. *Genetical Research*, 89: 47–59.
- Routman EJ, Cheverud JM. 1997. Gene effects on a quantitative trait: two-locus epistatic effects measured at microsatellite markers and at estimated QTL. *Evolution*, 51: 1654–1662.
- Shao H, Reed DR, Tordoff MG. 2007. Genetic loci affecting body weight and fatness in a C57BL/6J × PWK/PhJ mouse intercross. *Mammalian Genome*, 18: 839–851.
- Stylianou IM, Korstanje R, Li R, Sheehan S, Paigen B, Churchill GA. 2006. Quantitative trait locus analysis for obesity reveals multiple networks of interacting loci. *Mammalian Genome*, 17: 22–36.
- van Wezel T, Stassen APM, Moen CJA, Hart AAM, van der Valk MA, Demant P. 1996. Gene interaction and single gene effects in colon tumour susceptibility in mice. *Nature Genetics*, 14: 468–470.
- Vaughn TT, Pletscher LS, Peripato A, King-Ellison K, Adams E, Erikson C, Cheverud JM. 1999. Mapping quantitative trait loci for murine growth: a closer look at genetic architecture. *Genetical Research*, 74: 313–322.
- Yi N, Diament A, Chiu S, Kim K, Allison DB, Fislser JS, Warden CH. 2004. Characterization of epistasis influencing complex spontaneous obesity in the BSB model. *Genetics*. 167: 399–409.