

Single-QTL マッピングと、Two-QTL スキャン

清水顕史

以下で、R への入力コマンドはゴシック赤字で表記しています、R の出力結果は青字です。
#より右はコメントで入力の必要はありません。演習上の操作は、入力コマンド部分のみを
コピー&ペーストすることで再現できます。

```
library(qtl)           #qtl ライブラリー起動
library(snow)          #マルチタスク用、
testmap <- read.cross("csvr", file="test2.csv", estimate.map=FALSE) #データ読込
--Read the following data:
    323 individuals
    12 markers
    3 phenotypes
--Cross type: f2
```

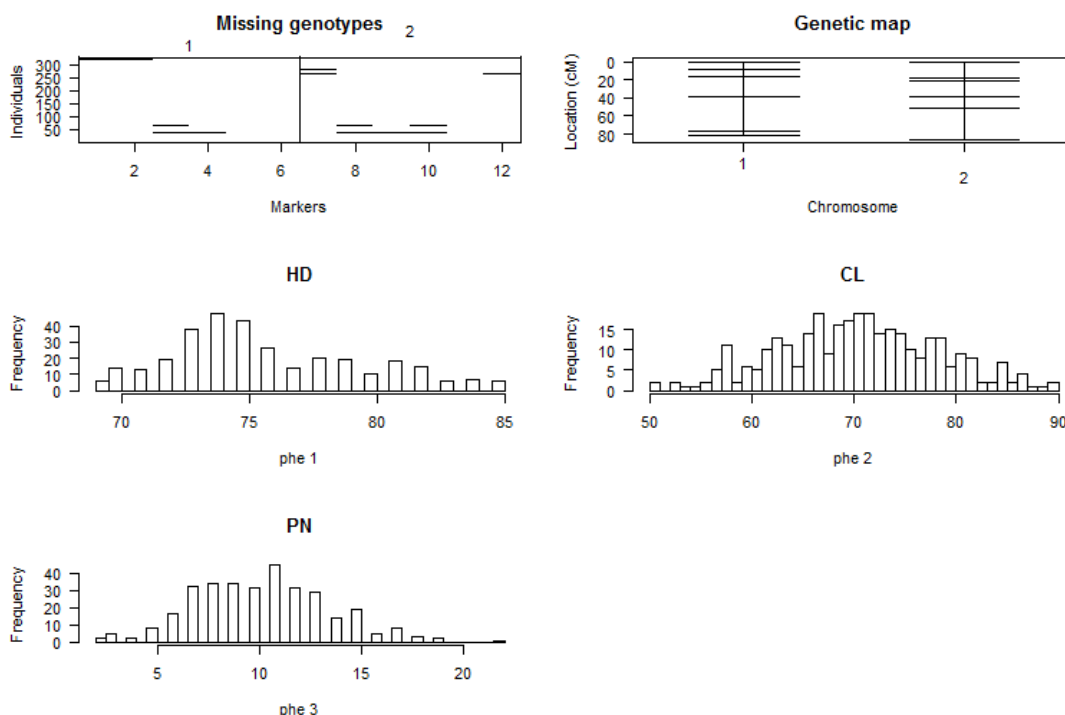
```
summary(testmap)      #交配タイプ、個体数、マーカー数、表現型数、を確認
F2 intercross
```

```
No. individuals:    323
No. phenotypes:     3
Percent phenotyped: 99.7 99.4 99.4

No. chromosomes:    2
Autosomes:          1 2

Total markers:      12
No. markers:        6 6
Percent genotyped:  99.1
Genotypes (%):      AA:29.1 AB:48 BB:23 not BB:0 not AA:0
```

```
plot(testmap)         #欠損データ、連鎖地図、各形質のヒストグラムを表示する
```



```
# single-QTL スキャン
```

```
# 連鎖地図の隣接マーカー間（マーカー・インターバル）に着目し、QTLを検出します。
```

```
# LOD スコアが高いほど、インターバル間に QTL が存在する確率が高いとみなせます。
```

```
# 以下の操作で、pheno.col=で解析する形質番号を指定する。
```

```
testmap <- calc.genoprob(testmap, step=1) #1cM 毎に QTL 検索
```

```
#interval mapping(IM)を行う(Haley-Knott 回帰に基づく)。1 番目の形質を解析する
```

```
out.simhk <- scanone(testmap, pheno.col=1, method="hk")
```

```
#並替え検定により有意水準(pval)を推定する。計算回数が多いためマルチタスク処理する
```

```
operms <- scanone (testmap, n.perm=1000, method="hk",n.cluster=4)
```

```
summary(out.simhk, perms=operms, alpha=0.05, pvalues=TRUE)
```

	Chr	pos	lod	pval
G1M1	1	0	19.1	0
G2M1	2	0	17.4	0

```
#composite interval mapping(CIM)を行う(Haley-Knott 回帰に基づく)
```

```
out.cimhk <- cim(testmap, n.marcovar=5, pheno.col=1, method="hk")
```

```
#並べ替え検定を行う
```

```
operm <- cim(testmap,n.perm=1000,n.marcovar=5,method="hk")
```

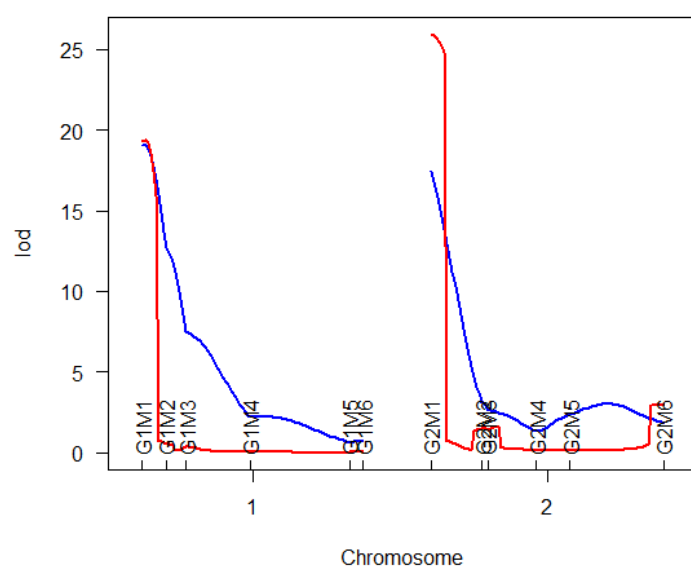
```
#5%水準で有意な QTL ピークを書き出す
```

```
summary(out.cimhk, perms=operm, alpha=0.05, pvalues=TRUE)
```

	Chr	pos	lod	pval
G1M1	1	0	19.7	0
G2M1	2	0	25.8	0

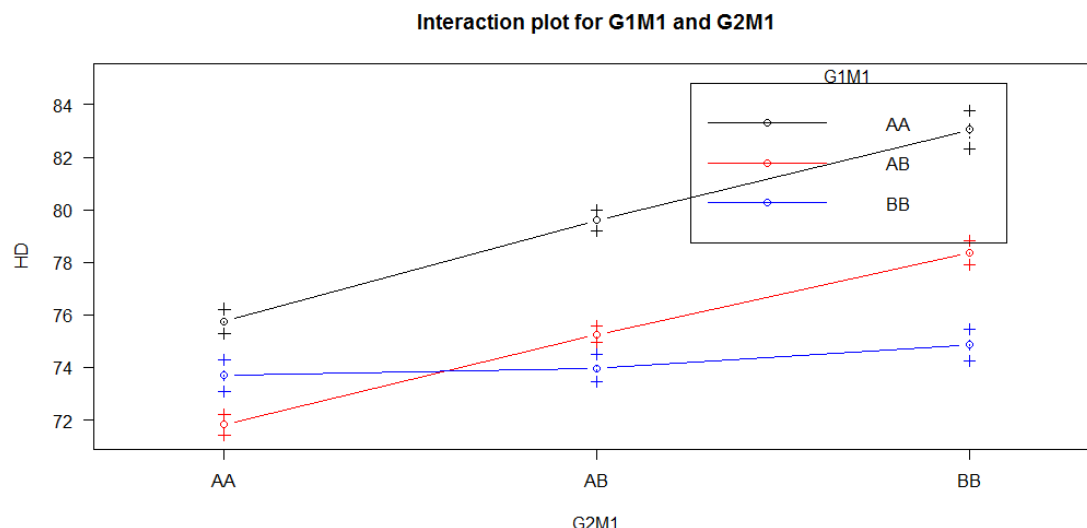
```
#IM と CIM の結果を表示する
```

```
plot(out.simhk, out.cimhk, col=c("blue", "red"), show.marker.names=TRUE)
```



#有意になったマーカー間の相互作用効果をプロットする。線分が平行でないとき交互作用
 # 1@0.0 はマーカー-G1M1 を、2@0.0 はマーカー-G2M1 を指している。

```
effectplot(testmap, mname1="1@0.0", mname2="2@0.0") #交互作用
```



#Two-QTL スキャン

scantwo関数を用いると、一度に2領域のスキャンを行い、インターバル間の交互作用を探索することができます。以下のモデルに対してそれぞれ対数尤度 (LOD) を計算し、その差をLODスコアとして検定に用います。

Fullモデル	:	$y = \mu + \beta_1 q_1 + \beta_2 q_2 + \beta_3 (q_1 \times q_2) + \varepsilon$: QTL1+QTL2+QTL1×QTL2
Addモデル	:	$y = \mu + \beta_1 q_1 + \beta_2 q_2 + \varepsilon$: QTL1+QTL2
Full-Addモデル	:	$y = \beta_3 (q_1 \times q_2) + \varepsilon$: QTL1×QTL2 交互作用
Oneモデル	:	$y = \mu + \beta_1 q_1 + \varepsilon$: QTL1
Nullモデル	:	$y = \mu + \varepsilon$: QTLなし

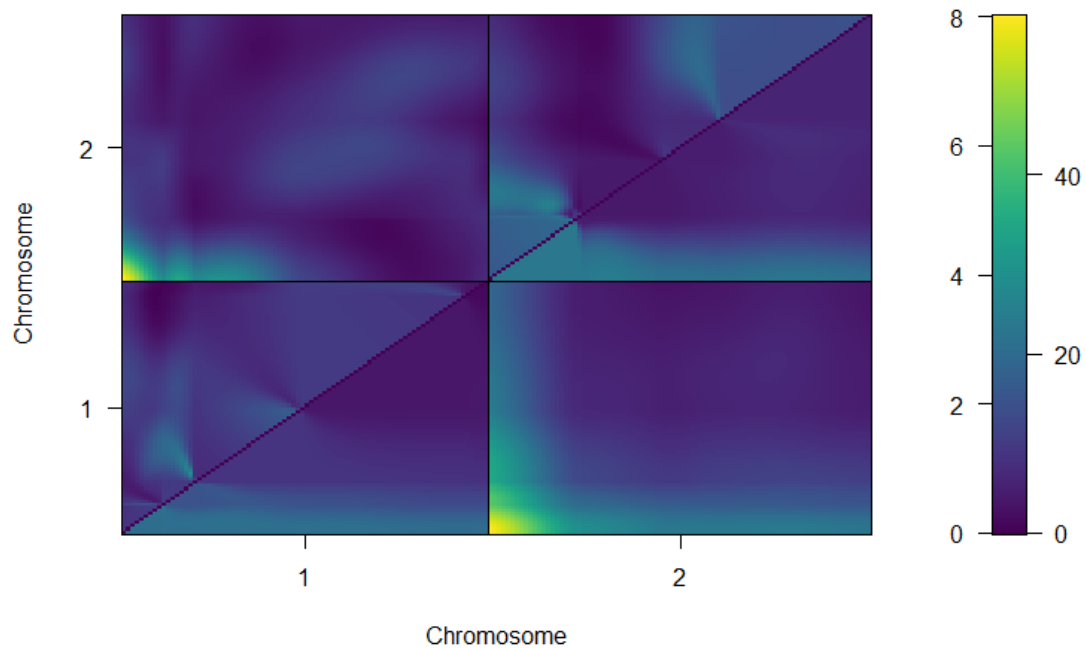
```
testmap <- calc.genoprob(testmap, step=1) #1cM 毎に QTL を検索する
out2.hk <- scantwo(testmap, method="hk") # two QTL のスキャン
summary(out2.hk) #染色体対毎の最大 LOD ピークを表示
```

	pos1f	pos2f	lod.full	lod.fv1	lod.int	pos1a	pos2a	lod.add	lod.av1
c1:c1	3	23	21.1	2.02	1.04	2	19	20.0	0.978
c1:c2	0	0	57.7	38.68	8.01	0	0	49.7	30.668
c2:c2	0	27	24.1	6.66	2.93	0	71	21.1	3.729

(注) **lod.full** は Full モデル、**lod.fv1** は Full モデルーOne モデル、**lod.int** は Full モデルーAdd モデル、**lod.add** は Add モデルの、**lod.av1** は Add モデルーOne モデルの LOD スコア

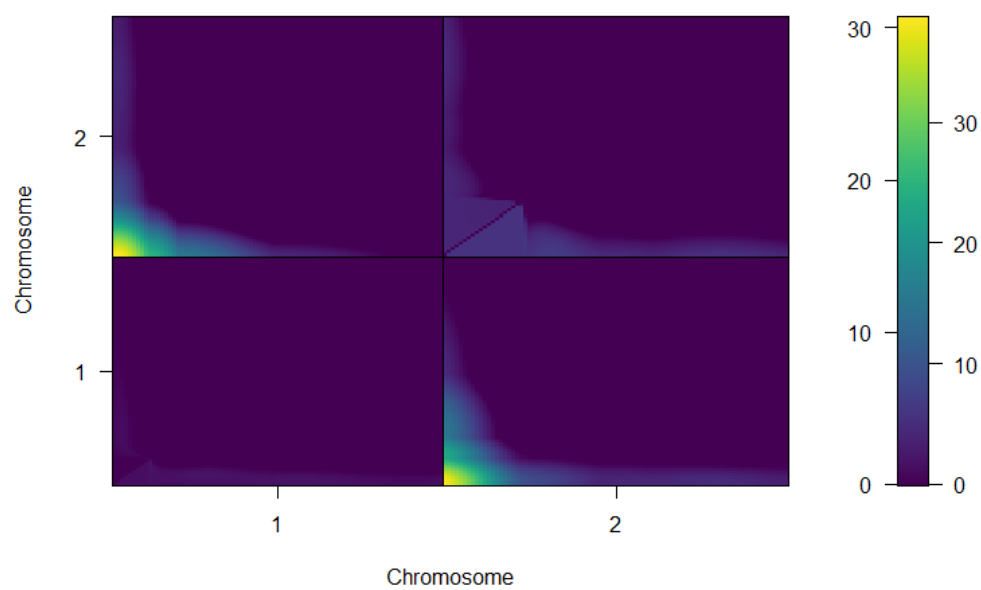
#上三角に交互作用モデル (Full-Add)、下三角は Full モデルの LOD をプロットする

`plot(out2.hk,zscale=TRUE)` #エラーが出たら図表用ウィンドウを広げてコマンド入力



#下三角を Full-One(条件付き交互作用モデル)、上三角を Add-One(条件付き add モデル)に

`plot(out2.hk, lower="cond-int", upper="cond-add", zscale=TRUE)`



#並べ替え検定で有意水準を推定する

```
operm2 <- scantwo(testmap, method="hk", n.perm=1000,n.cluster=4)
summary(out2.hk, perms=operm2, alpha=0.05, pvalues=TRUE)
```

		第1座の位置(cM) 第2座の位置(cM)		$q_1+q_2+q_1 \times q_2$		交互作用 $q_1 \times q_2$		相加効果 q_1+q_2	
				Fullモデル		Full-Oneモデル		Full-Addモデル	
				LOD	p値	LOD	p値	LOD	p値
		pos1f	pos2f	lod.full	pval	lod.fv1	pval	lod.int	pval
c1:c2		0	0	57.7	0	38.68	0	8.01	0.000
c2:c2		0	27	24.1	0	6.66	0	2.93	0.191

		第1座の位置(cM) 第2座の位置(cM)		Addモデル		Add-Oneモデル	
				LOD	p値	LOD	p値
		pos1a	pos2a	lod.add	pval	lod.av1	pval
c1:c2		0	0	49.7	0	30.67	0
c2:c2		0	71	21.1	0	3.73	0

*Lodピークの位置は左のと若干ずれることもある

その結果より、染色体1の0cMと染色体2の0cMの2座間は、相加効果(LOD=49.7)も交互作用(LOD=8.01)も有意($p < 0.05$)になりました。つまり、この2座は集積すると形質値をより高めることができるはずです。染色体2内の2座間にも有意な交互作用が検出されましたが、相加効果の検出された座と44(=71-27)cMも離れているの

#QTL モデルの Fitting

Fit qtl 関数を使うと検出できた QTL モデルの寄与率を計算することができます。例データの、Two-QTL スキャンの Full モデルで有意になった2つの QTL (染色体1の0cMと染色体2の0cM) をフィッティングする手順を以下に示します。

#imputation n.draws はシミュレーション回数(多い程よいが、その分メモリが必要になる

#step は解像度なので小さい方がよいが、2cM でも十分かも

```
testmap <- sim.geno(testmap, step=1, n.draws=128, err=0.001)
```

#染色体1の0cM, 染色体2の0cMを指定し、 $Q_1+Q_2+Q_1 \times Q_2$ のフルモデルを仮定する。

```
chr <- c(1,2)
```

```
pos <- c(0,0)
```

```
qtl <- makeqtl(testmap, chr, pos)
```

```
out.fq <- fitqtl(testmap, qtl=qtl, formula = y~Q1+Q2+Q1*Q2)
```

```
summary(out.fq)
```

fitqtl summary

Method: multiple imputation
 Model: normal phenotype
 Number of observations : 322

Full model result

 Model formula: y ~ Q1 + Q2 + Q1:Q2

	df	SS	MS	LOD	%var	Pvalue(Chi2)	Pvalue(F)
Model	8	2606.031	325.753880	57.61294	56.13121	0	0
Error	313	2036.717	6.507084				
Total	321	4642.748					

Drop one QTL at a time ANOVA table:

	df	Type III SS	LOD	%var	F value	Pvalue(Chi2)	Pvalue(F)
1@0.0	6	1586.1	40.269	34.164	40.626	0	< 2e-16 ***
2@0.0	6	1497.0	38.527	32.244	38.342	0	< 2e-16 ***
1@0.0:2@0.0	4	245.6	7.959	5.289	9.434	0	3.27e-07 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1