

ヒト科における染色体レベルでの大規模ゲノム再編成に関する研究

●数藤 由美子

東京大学大学院新領域創成科学研究科

＜研究の目的と進め方＞

ヒトと大型類人猿（ヒト科）の核型進化という染色体レベルでの大規模ゲノム再編成の解析を通して、ヒトの特異性を探索することを目的とする。そのため、種間の染色体領域の増幅・欠失を調べる比較ゲノムハイブリダイゼーション (CGH) 法、ヒト23対染色体を識別するM-FISH法、ゲノムの高解像物理構造を示すfiber-FISH法など分子細胞遺伝学的方法を応用し、種間の染色体比較解析をおこなう。

＜研究開始時の研究計画＞

- 1) CGH法、M-FISH法、ファイバーFISH 法により、ヒト科（ヒト、チンパンジー、ボノボ、ゴリラ、オランウータン）染色体間の再配列部ならびに反復配列部近傍を詳細に特定する。ヒトゲノムのデータベースに照らし合わせ、このゲノム大規模変化部の探索をおこなう。
- 2) 類人猿各種に特異的な高度反復配列（サテライトDNA）の染色体上の局在位置ならびにヒト染色体上の核型進化上の再配列部位に当たる領域のYACあるいはBACクローンから、ゲノム再配列の切断点を含むクローンを特定し、その塩基配列でのゲノム再配列にかかわる特異性の有無を調べる。
- 3) すでに作製済みのチンパンジー皮膚・脳由来完全長cDNA約6,000クローンについて、相同塩基配列のヒト染色体上の位置情報を *in silico mapping* により得ているので、染色体レベルでの特異領域にある遺伝子の配列の解析を行う。また、現有のマイクロアレーの作製機とリーダーを用いてcDNAのマイクロアレーを作製し、発現の種差について解析する。

＜研究期間の成果＞

- 1) CGH法の変更と、霊長類各種のCot-1 DNAの作製に成功し、比較ゲノムのための高精度マッピング法、M-FISH法およびfiber-FISH法の応用技術を確認した[論文1-4]。変更CGH法により、アフリカ産大型類人猿（チンパンジー、ボノボ、ゴリラ）の染色体末端や介在部に、ヒトとオランウータンには存在しない巨大な反復配列を見出した。染色体特定領域の遺伝子重複・欠失を調べるモデルとして、Rh血液型抗原遺伝子座の比較解析をfiber-FISH法によりおこない、大型類人猿において少なくとも5種類の遺伝子重複パターンを見出した[論文3, (図) 参照]。M-FISH法により大型類人猿の染色体再配列部位を特定した[論文4]。
- 2) ヒト第10番染色体をはじめとする染色体特定領域の増幅を示唆する結果を得、これら染色体領域に対応するヒトゲノム全塩基配列情報の解析をおこない検証した。
- 3) DNAマイクロアレーを作製する技術を確認した。

＜国内外での成果の位置づけ＞

国内外で類人猿ゲノム解析が始められているが、巨視的な染色体レベルならびに詳細にわたる比較マッピング

のための研究資源の解析はまだ不十分である。この研究を進めるかぎり当研究は先進的な位置を占めるものと考ええる。また最近アレーCGHによるヒト科の比較研究が他のグループから報告されたが、それぞれの種のCot-1 DNAをも用いているのは本研究のみである。

＜達成できなかったこと、予想外の困難、その理由＞

種特異的ゲノム増幅・欠失領域に対応するヒトゲノム塩基配列情報の解析が、コンピュータの性能の限界のため困難で時間を要し、染色体転座型の切断点にあたるクローンの解析には至らなかった。マイクロアレーによる発現の種間比較解析についても、アレー作製および解析の条件確立で終わった。

＜今後の課題＞

染色体上の再配列部位近傍に位置するチンパンジークローンをもとにマイクロアレーを作製し、ヒトとチンパンジーの諸組織より得られたmRNAを用いた発現の種間比較解析する。

＜研究期間の全成果公表リスト＞

- 1) 論文
1. 0303271051
Osada, N., Hida, M., Kusuda, J., Tanuma, R., Hirata, M., Suto, Y., Hirai, M., Terao, K., Suzuki, Y., Sugano, S., and Hashimoto, K. Cynomolgus monkey testicular cDNA library for discovery of novel human cDNAs in the human genome sequence. BMC Genomics 3, 36-47 (2002).
2. 0303271307
Sakate, R., Hida, M., Sugano, S., Hayasaka, I., Shimohira, H., Yanagi, S., Suto, Y., Osada, N., Hashimoto, K., and Hirai, M. Analysis of 5'-end sequences of chimpanzee cDNAs. Genome Res, 13, 1022-1026 (2003).
3. 0602101105
Suto, Y., Ishikawa, Y., Hyodo, H., T. Ishida, T., Kasai, F., Tanoue, T., Hayasaka, I., Uchikawa, M., Juji, T., and Hirai, M. Gene arrangement at the Rhesus blood group locus of chimpanzees detected by fiber-FISH. Cytogenet. Genome Res., 101, 161-165 (2003).
4. 0602101119
Suto, Y., Ishida, T., and Hirai, M. Multicolor karyotyping of six Old World monkey species. Cytologia 68, 431-436 (2003).

(図) ヒト科におけるRH遺伝子座の遺伝子構成の比較

