

比較ゲノム解析に基づく進化メカニズム研究

● 斎藤 成也¹⁾ ◆ 颯田 葉子²⁾

1) 国立遺伝学研究所 2) 総合研究大学院大学先端科学研究科

<研究の目的と進め方>

哺乳類、特に霊長類のゲノム配列を大規模に比較し、哺乳類、霊長類、ヒトという3段階での、遺伝子の発現様式の独自性を明らかにする。これらの知見から、ゲノムのDNA変化と表現型の変化をつなげることを目的とする。

- ・ ヒト、マウス、チンパンジーゲノムの配列情報とEST情報を組み合わせることにより、ヒト特異的偽遺伝子の候補を網羅的に探索する。この網羅的解析によって、ヒト化にどれくらいの偽遺伝子化が関与しているのかを解明する。
- ・ ヒト、マウス、ラットなどの哺乳類の異なる目のゲノムを大規模同時比較することにより、限定された長さの塩基配列について、全哺乳類で進化的に保存された領域を網羅的に抽出する。これらの領域について転写因子が結合する可能性のあるものを選び出し、生物種群ごとの進化を考察する。霊長類については、既知の哺乳類ゲノムの解析から特定された領域のゲノム配列を決定し、霊長類に特徴的に保存されている領域（コード・非コード領域とも）を検索する。
- ・ 哺乳類全般で進化的に保存されている非コード領域を一連の方法により絞り込む。これらの領域がどのような遺伝子の発現をになっているのか、トランスジェニックマウスを用いて解析する。
- ・ 以上の解析で明らかになったヒト特異的ゲノム変化の全体像を、従来的人类進化の研究で知られているヒト特異的形質の獲得と対応させることによって、ヒト特異的、ヒト上科（ヒトと類人猿）特異的、狭鼻猿（ヒト上科と旧世界猿）特異的、真猿（狭鼻猿と新世界猿）特異的、霊長類特異的、哺乳類特異的な遺伝子変化と表現型の変化との対応を発見する。
- ・ 進化的に近縁な複数のゲノム配列の比較解析結果を効率よくしかも使用者にわかりやすく図示できるシステムを開発し、それを用いて霊長類を中心とする哺乳類ゲノムの比較ゲノム解析を行う。

<2007年度の研究の当初計画>

(あ) 2006年度に引き続いて、哺乳類の異なる目のゲノムから極保存配列を塩基配列決定する。これらの領域の進化を考察する。研究代表者の斎藤が担当する。

(い) 2006年度に引き続いて、ヒトが属する霊長類、哺乳類、鳥類、その他の脊椎動物ゲノムのタンパク質コード領域の大規模解析を行い、哺乳類、霊長類、あるいはヒトに特徴的に保存されている領域を検索する。研究代表者の斎藤が担当する。

(う) ヒトで多型的な偽遺伝子SEC22Bに注目しこの遺伝子の起源と進化をチンパンジーおよびアカゲザルのゲノム配列との比較で明らかにする。研究分担者の颯田が担当する。

(え) 2006年度に引き続いて、様々な脊椎動物ゲノム配列の比

較から、進化的に高度に保存している、発生を制御する可能性のある非コード領域を抽出し、実際にそれらがエンハンサー活性を示すかどうかを、トランスジェニックマウスを作成して実験的に検証する。研究代表者の斎藤が担当する。

<2007年度の成果>

クジラ、ゾウ、ジュゴン、アザラシ、アシカ、コウモリの哺乳類6種について、ヒト・マウス・ラットのゲノム比較から同定された極保存配列200余と相同なゲノム領域の塩基配列を決定し、既知の他の哺乳類のゲノム配列と詳細に比較した結果、一部の枝で進化速度がいったん高くなることを発見した（斎藤）（論文準備中）。

ヒトを含む様々な脊椎動物ゲノム配列の比較から、進的に高度に保存しているパラホックス遺伝子クラスター内の非コード領域を抽出し、実際にそれらがエンハンサー活性を示すかどうかを検証するために、2006年度に引き続き、トランスジェニックマウスの作成を試みている（斎藤）。

SEC22Bではその偽遺伝子化の原因（C436T）となる変異が多型的であった。一方チンパンジーではSEC22Bと相同な配列が2種類存在した。この2配列間には種内変異よりもはるかに多い変異が蓄積されていたのでこれらは対立遺伝子よりもむしろ遺伝子重複で形成されたパラログと考えられた。しかし、このうちの1配列はヒトと同じ原因の突然変異により偽遺伝子化していた。そこで、この偽遺伝子化の原因となる変異についてその起源等を詳しく解析するため、ヒトとチンパンジーそれぞれの複数個体についてSEC22B領域の塩基配列決定を行い、解析を進めた。その結果、ヒトでも偽遺伝子と野生型遺伝子のそれぞれが、異なる遺伝子座である可能性を示すデータが得られている。おそらく、遺伝子のコピー数変異が存在すると考えられる。また、このSEC22B領域は、1番染色体上のpericentric inversion boundaryのごく近傍（boundaryの内側）にあることがわかっている。そのため、この領域では組み換えや重複が多発している。そこで、この領域のゲノムレベルでのrearrangementがどのように起きているかの解析も進めている。（颯田）

<国内外での成果の位置づけ>

アカゲザルのドラフトゲノムをはじめとして、米国を中心に哺乳類のいくつかの種のゲノム解読が進んでいるため、それらのデータを用いている。霊長類を中心として、タンパク質非コード領域の多生物種比較を進めているという独自性がある。（斎藤）

遺伝子座のコピー数変異は現在盛んに研究が進められている分野であるが、コピー数変異に偽遺伝子化が関与している例は知られていない。この遺伝子座の研究を進めていくことで、選択に中立な場合でのコピー数変異のあり方を明らかにすることができる

かもしれない。(颯田)

<達成できなかったこと、予想外の困難、その理由>

特になし

<今後の課題>

トランスジェニックマウスの作成が遅れているので、実験をもっと進める必要がある。(斎藤)

SEC22B のヒトのコピー数変異について、サンプル数を増やして解析を行う。チンパンジーについてもコピー数変異の可能性を探るため、サンプル数を増やして解析を行う。またチンパンジーとヒトの遺伝子の系統関係を明らかにするために配列決定の領域を広げる。1 番染色体上の pericentric inversion boundary とその近傍の配列について、チンパンジーやアカゲザルのゲノム配列との比較から、この inversion がヒト特異的である構造的な理由があるかどうかを明らかにしていきたい。(颯田)

<成果公表リスト>

0) 著書

斎藤成也 (2007) 『ゲノム進化学入門』 共立出版 (受付番号 0801291201)

斎藤成也編 (2007) 『ゲノムはここまで解明された』 ウェッジ (受付番号 0801291213)

隅山健太・斎藤成也 (2007) 脊椎動物の比較ゲノム：遺伝子間領域の比較解析。細胞工学別冊『比較ゲノム学から読み解く生命システム』 50-53 頁, 秀潤社 (受付番号 0801291207)

斎藤成也 (2007) 類人猿と人類はどれほど近いのか。シリーズ ヒトの科学第 1 巻『ヒトはどのようにしてつくられたか』, 81-93 頁, 岩波書店 (受付番号 0801291220)

1) 論文/プロシーディング (査読付きのものに限る)

Takahashi H., Kamiya A., Ishiguro A., Suzuki A. C., Saitou N., Toyoda A., and Aruga J. (2007) Conservation and Diversification of Msx Protein in Metazoan Evolution. *Molecular Biology and Evolution*, vol.25, pp.69-82 (受付番号 0801291229) (斎藤)

Kitano T., Umetsu K., Tian W., Yamazaki K., and Saitou N. (2007) Tempo and mode of evolution of the Rh blood group genes before and after gene duplication. *Immunogenetics* vol. 59, pp. 427-431 (受付番号 0801291232) (斎藤)

2) データベース/ソフトウェア

Silver Project (sayer.lab.nig.ac.jp/~silver/) (斎藤)

3) 特許など なし

4) その他顕著なもの

招待講演など (斎藤)

November 6, 0007: Introduction to Evolutionary Genomics. Seoul National University, Seoul, Korea.

November 6, 0007: Comparative genomics of various mammalian species with special reference toward human evolution. Seoul National University, Seoul, Korea.

September 21, 0007: Evolutionary analysis on primates. the 79th Annual Meeting of the Genetics Society of Japan, Okayama, Japan.

June 27, 0007: Evolution of ultra-conserved elements in mammals. SMBE Annual Meeting 2007, Halifax, Canada.

June 8, 0007: Necessity of Non-Tree Structure in Nuclear DNA Phylogeny. A tree of life constructed by genome-wide information, Tibet, China.

07 年 12 月 14 日 (金) 9:15-: 遺伝子変換による重複遺伝子の均質化。第 30 回日本分子生物学会年会, 第 80 回日本生化学会大会合同大会, 横浜市

07 年 11 月 9 日 (金) 13:00-: ゲノム解読から見えて来た哺乳類を中心とする脊椎動物の進化と今後の展望。第 2 回学際科学実験センターシンポジウム, 金沢大学, 金沢市

07 年 11 月 8 日 (木) 16:00-: ヒトゲノムの遺伝的個人差と遺伝的集団差。第 13 回日本法科学技術学術集会, 東京

07 年 7 月 28 日 (土) 13:00-: ダーウィンからキムラヘゲノム進化の原動力とは。国際生物学オリンピック, ハイスクールフォーラム 2007, お茶の水女子大学, 東京

07 年 5 月 8 日 (火) 15:00-: 極保存配列の比較ゲノム解析。東海大学医学部セミナー, 東海大学, 伊勢原市

07 年 4 月 26 日 (木) 13:00-: 近縁多種生物の同時比較による進化的保存度から見たゲノム階層構造の推定。比較ゲノム情報解析研究会, 京都大学, 京都

07 年 4 月 6 日 (金) 13:00-: ヒトとチンパンジーの違いーゲノム比較解析を中心に。第 27 回日本医学総会, リーガロイヤルホテル大阪, 大阪