

## 比較ゲノム解析に基づく進化メカニズム研究

● 齋藤 成也<sup>1)</sup> ◆ 颯田 葉子<sup>2)</sup>

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。

- ・ 颯田班では、ヒトゲノムでの、偽遺伝子の網羅的探索を行い、個々の偽遺伝子が、他の霊長類でも偽遺伝子化しているかどうか、また偽遺伝子化とゲノムの高次構造とに関連がないかを、ヒトを含めた霊長類のゲノム比較で明らかにしようとしている。
- ・ 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。

### <2008年度の研究の当初計画>

- (あ) 2007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。研究代表者の齋藤が担当する。
- (い) 2007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。研究代表者の齋藤が担当する。
- (う) 前年度までに明らかになった、細胞内の物質輸送に関わるSEC22Bの偽遺伝子について、ヒトの偽遺伝子の起源を明らかにするとともに、このSEC22Bがヒト第1染色体上のペリ

セントリック逆位の境界領域付近にあることから、この周辺領域の構造を他の霊長類と比較する。また、ゲノム全染色体について、逆位や、繰り返し、回文構造等のゲノムレベルでの高次構造をあきらかにし（ヒト全ゲノムの構造の網羅的探索）、それと遺伝子進化の関連を調べる。研究分担者の颯田が担当する。

- (え) 2007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。研究代表者の齋藤が担当する。

### <2008年度の成果>

ヒトを含む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、トランスジェニックマウスの作成を行い、エンハンサー活性のあることを確認した（齋藤）。

SEC22Bに関しては、ヒト、チンパンジー、ゴリラ、オラウータンの相同領域およそ7 kbの塩基配列を決定し、現在解析を行っている。偽遺伝子は、チンパンジー、ゴリラでも同定された。同時に、それぞれの種に、SEC22BBの機能遺伝子が存在することも明らかになった。ヒトとチンパンジーのデータベースではいずれも、第1染色体上には1コピーしか報告されていない。また、これらの塩基配列に基づく、解析からは同じコドンで終止コドンを作り出す突然変異を獲得しているにもかかわらず、偽遺伝子は単系統にはならない。機能遺伝子との間の遺伝子変換等の機構により、遺伝子の歴史が書き換えられている可能性がある。ゲノム上のさまざまな構造については、1 Mbを単位として、その中に含まれる、繰り返し等の構造を明らかにするためDotterを用いた解析を行い、その構造中に含まれる遺伝子をリスト化している。他に、霊長類MHCの偽遺伝子化の生物学的意義について、および、ASAHIというスフィンゴリピド代謝に関与する遺伝子の進化についての解析結果を論文として発表した。（颯田）

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種に加えて、ツチブタの極保存配列200余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（齋藤）。

霊長類4種（ヒト、チンパンジー、オランウータン、アカゲザル）のゲノムには存在するが、他の哺乳類ゲノムには存在せず、しかも霊長類内で進化的に高度に保存されている塩基配列を抽出し、それらの性質を検討した（齋藤）。

哺乳類のタンパク質コード遺伝子において同義置換速度が極端に低いものを抽出し、それらのうちで、他の脊椎動物や昆虫でも同じように同義置換速度が低い遺伝子を見いだした（齋藤）。

タンパク質のドメイン組み合わせについて、ゲノム配列がわかっている哺乳類のデータを網羅的に探索し、哺乳類特異的、霊長類特異的、齧歯類特異的、ヒト特異的なドメイン組み合わせを抽出した。これらの遺伝子についてその発生過程を分子進化学的に検討した (斎藤)。

新しいアルゴリズムにもとづく、高速で大量の塩基配列データを処理できる多重整列システム MISHIMA を公開した (斎藤)。

#### <国内外での成果の位置づけ>

アカゲザルやオランウータン、ゴリラのドラフトゲノムなど、霊長類をはじめとした哺乳類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)

SEC22B については、おそらく Copy Number Variation が存在すると思われる .Copy Number Variation に偽遺伝子と機能遺伝子が混在している報告例は国内外でまだない。また、ゲノム上の構造については、現在同様な構造を検出する研究が海外で進んでいる。しかし、その構造と遺伝子進化の関連を解析した例はない。(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>

解析結果が出てきたので、それらを論文として発表することを推し進める。(斎藤)

今後は、SEC22B の偽遺伝子と機能遺伝子の分子進化学的解析をすすめ、この領域で起きている、遺伝子変換等の歴史を明らかにするとともに、SEC22B を含むペリセントリック逆位の境界領域付近の構造に着目し、ヒトと他の霊長類ゲノムとその構造の比較を行う。また、ヒト全ゲノムの構造の網羅的探索では、このような構造と偽遺伝子化の関連について調べていく。(颯田)

#### <成果公表リスト>

0) 著書 なし

1) 論文/プロシーディング (査読付きのものに限る)

Calafell F., Roubinet F., Ramirez-Soriano A., Saitou N., Bertranpetit J., Blancher A. (2008) Evolutionary dynamics of the human ABO gene. *Human Genetics* vol.124, pp. 123-135. (受付番号 0901160942) (斎藤)

Sasaki T., Nishihara H., Hirakawa M., Fujimura K., Tanaka M., Kokubo N., Kimura-Yoshida C., Matsuo I., Sumiyama K., Saitou N. Shimogori T. and Okada N. (2008) Possible involvement of SINEs in mammalian-specific brain formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 105, no. 11, pp. 4220-4225. (受付番号 0806270201) (斎藤)

Blancher A., Bonhomme M., Crouau-Roy B., Terao K., Kitano T., and Saitou N. (2008) Mitochondrial DNA sequence phylogeny of four populations of the widely distributed cynomolgus macaque (*Macaca fascicularis fascicularis*) . *Journal of Heredity* vol.99, no.3, pp.254-264. (受付番号 0901160951) (斎藤)

Liu Y.-H., Takahashi A., Kitano T., Koide T., Shiroishi T., Moriwaki K., and Saitou N. (2008) Mosaic genealogy of the *Mus musculus* genome revealed by 21 *nuCLE* genes from its three subspecies. *Genes and Genetic Systems* vol. 83, pp. 77-88. (受付番号 0806270205) (斎藤)

Sawai H, Go Y, Satta Y. (2008) Biological implication for loss of function at major histocompatibility complex loci. *Immunogenetics*. 60 (6) :295-302. (受付番号 0806271044) (颯田)

Kim HL, Satta Y. (2008) Population genetic analysis of the N-acylsphingosine amidohydrolase gene associated with mental activity in humans. *Genetics*. 178 (3) :1505-1515. (受付番号 0806271055) (颯田)

2) データベース/ソフトウェア

MISHIMA (<http://sayer.lab.nig.ac.jp/~saitou/MISHIMA.html>) (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)

March 28, 08: Utility of phylogenetic network for deciphering *nuCLE*otide sequence history. NIG International Symposium. National Institute of Informatics, Tokyo.

April 2, 08: Is evolution of ABO blood group gene trans specific? Symposium on evolution of blood group genes and MHC genes. Toulouse, France.

March 20, 08: Some examples of evolutionary genomics study. 7th Japan-Korea-China Bioinformatics Training Course. Jeju University, Korea.

08年12月9日(金) 13:40-13:50: 哺乳類および霊長類に特有な高度に保存されている塩基配列の進化. 日本分子生物学会・日本生化学合同大会 シンポジウム 1S16, 哺乳類成立の為の分子基盤, 神戸ポートピアホテル, 神戸

08年9月4日(木) 12:00-: MISHIMA: 新しいアルゴリズムに基づく大規模塩基配列を高速に多重整列するシステム. 日本遺伝学会第80回大会, 名古屋大学, 名古屋市

08年8月1日(金) 14:00-: ゲノム進化学が拓く道とは. 第48回生命科学「夏の学校」2008, 八王子セミナーハウス, 八王子市

08年7月20日(日) 15:30-: ゲノム進化学とは. 第48回生物物理「夏の学校」, 八王子セミナーハウス, 八王子市