

令和元年6月3日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K18470

研究課題名(和文) ヒト遺伝病領域の比較ゲノム・集団ゲノム解析

研究課題名(英文) Comparative genomic and population genomic analyses of disease regions

研究代表者

FAWCETT JEFFREY (FAWCETT, JEFFREY)

国立研究開発法人理化学研究所・数理創造プログラム・上級研究員

研究者番号：50727394

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：生物の遺伝型と表現型の関係を明らかにすることは生物学の中心的な命題である。本研究では、ウマ数百頭の遺伝的多様性を調査し、集団ゲノム解析を行うことで、体の大きさや筋肉量などに関連のあるゲノム上の候補領域を同定した。また、遺伝病と大きく関係している近親交配が、ウマの選抜交配の過程で頻繁に起こっており、現在の遺伝的組成に大きな影響を及ぼしていることを明らかにした。一方で、生物の進化において非常に重要である反復配列の進化モデルを提唱した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生物の遺伝的多様性がどんなプロセスで形成されているかを知ることは生物学における重要な問いである。本研究では選抜交配と近親交配が継続的に行われている中で遺伝的多様性やゲノムの組成がどう変化していくか、さらにそういった条件下の生物種においてどのようにして有用な形質と関連しているゲノム領域を同定すればいいのかについて、重要な知見を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：Understanding how the variation at the genetic level is related to the variation at the phenotypic level is one of the most fundamental goals in biology. Here, we obtained the genome-wide SNP (single-nucleotide polymorphism) data of several hundred horses and performed various population genomic analyses. We identified several regions likely to have been targeted by artificial selection during the domestication process of horses. We also found that the genome of modern Thoroughbred horses has a much higher level of homozygosity due to inbreeding due to the past selective breeding processes of horses. In addition, we proposed an evolutionary model to explain how repetitive sequences contribute to the rewiring of complex regulatory networks during evolution

研究分野：ゲノム進化

キーワード：集団ゲノム解析 遺伝的多様性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

生物の種内には様々なゲノムレベルでの多様性が見られる。これらの多様性がどのような突然変異や自然・人為選択のプロセスで形成されているのか、そして遺伝的多様性が表現型レベルでの多様性とどう結びついているかを解明することは生物学における中心的な命題である。なかでも遺伝的な変異がいかんして遺伝病と関連しているかを知ることは医療や家畜・作物の育種においても非常に重要である。

## 2. 研究の目的

近年、ヒトをはじめとする様々な生物で種内の遺伝的多様性を表す大規模な一塩基多型(SNP)データを比較的容易に取得し、解析することが可能になってきている。そこで本研究では、これらの大規模な多型データを用いた比較ゲノム・集団ゲノム解析を行い、さらにこれまでに蓄積されてきた表現型の知見を組み合わせることで、遺伝的多様性と表現型の多様性との関連性をより理解することを目的として研究を行なった。

## 3. 研究の方法

本研究では日高育成牧場にて競走馬の生産・育成に携わる佐藤文夫研究員の協力により、当牧場の育成馬数百頭のサンプルを入手した。そこでこれら数百頭のゲノム中の約50万箇所の一塩基多型を決定した。この日本のサラブレッドの遺伝的多様性データ、各サンプルの家系図や表現型データ、さらに既に公開されている様々なウマの品種の全ゲノム SNP データを用いた。これらのデータをもとに、バイオインフォマティクス手法を用いた様々な集団ゲノム解析や統計解析を行なった。

## 4. 研究成果

(1) ウマの全ゲノム SNP データを用いた集団ゲノム解析により、ウマの家畜化以後の選抜交配の過程で人為選択の対象となった候補領域や、サラブレッドに特異的な人為選択の候補領域を複数同定した(図1)。そしてこれらの過程で重要だったと考えられる毛色、体のサイズ、社会性に関係する遺伝子を同定した。

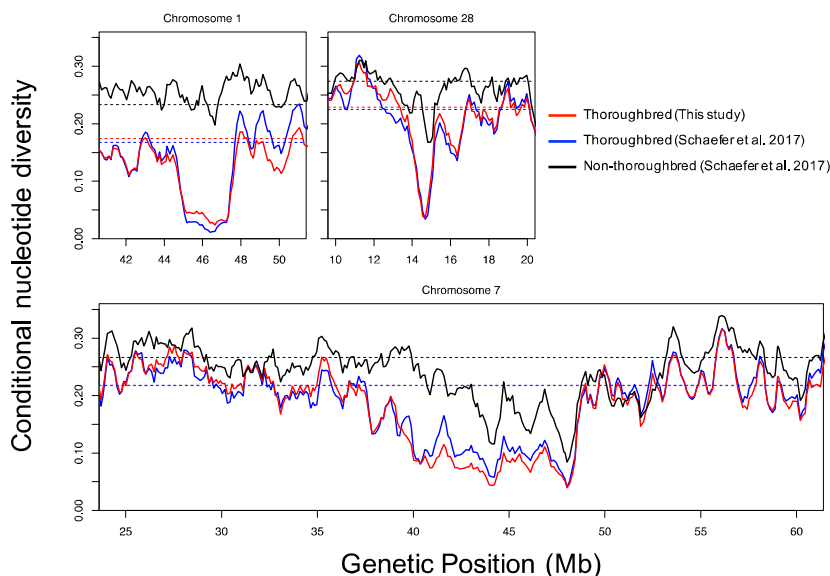


図1 塩基多様度が減少している領域、つまり人為選択の対象となった可能性が高い3つの領域における日本のサラブレッド、海外のサラブレッド、サラブレッド以外の品種の塩基あたりの多様度の平均の分布。上の二つの領域はサラブレッドにおいてのみ人為選択の痕跡が見られる、つまりサラブレッドにおいて重要な可能性が高いゲノム領域であるのに対し、下の領域はウマの家畜化の過程で比較的古い段階から重要であった形質と関係している遺伝子を含んでいると考えられる。

(2) 遺伝的多様性の減少と遺伝病の関係性は古くから注目されており、なかでも近親交配の影響をヒトの遺伝病や有用動物・作物の育種を考える上でも重要である。我々は集団ゲノム解析の結果、ウマのゲノム中には直近の家系図から推定されるよりもはるかに多くのホモ接合領域

域を持っていることを明らかにした。図2では家系図から推定した近親接合度と SNP データから推定した近親接合度（つまりゲノムにおける実際の実質的ホモ接合領域の割合）を示している。このことから、かなり昔に繰り返された近親交配が現在のゲノム組成に色濃く反映されていることが言える。すなわち、近親交配による遺伝病のリスクを考えるには、直近の血縁関係のみならず、ゲノムレベルでの近縁関係を考慮する必要があると言える。(1)と(2)の研究成果をまとめた投稿論文が現在国際誌において査読中である。

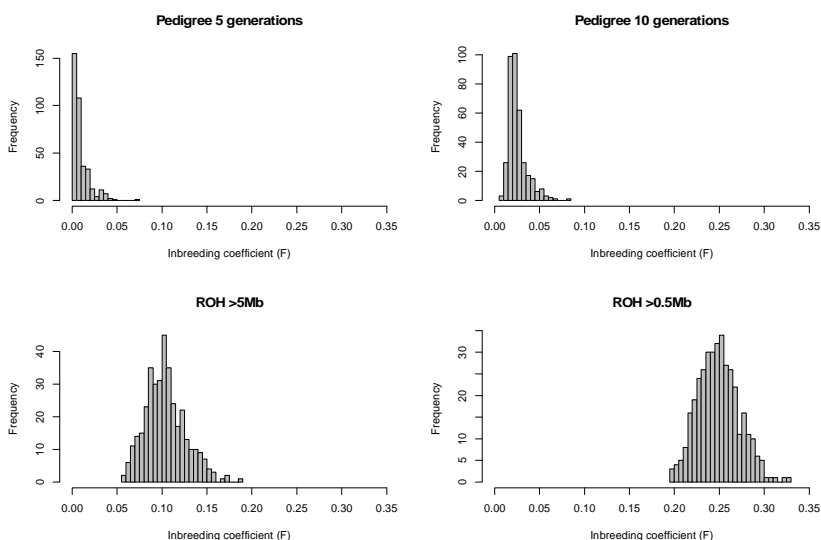


図2 上の二つの図は直近5世代と10世代の家系図をもとに推定された(いわば期待値)サラブレッド約400頭の近親交配係数Fのヒストグラム。下の2つの図は>5Mbと>0.5Mbのホモ接合領域がゲノム中に占める割合をもとに算出された(いわば実際の観測値)近親交配係数Fのヒストグラム。

(3)一方で、遺伝的多様性に大きく貢献しているのがトランスポゾンなどの反復配列である。我々は過去の文献を精査し、トランスポゾン由来の反復配列と、これらの中で起こる Non-allelic gene conversion という機構が生命の多様性の形成にどう関わっているかについて、特に遺伝子制御ネットワークの進化に着目した仮説を構築した(図3)。この仮説を提唱した投稿論文は現在国際誌において査読中である。

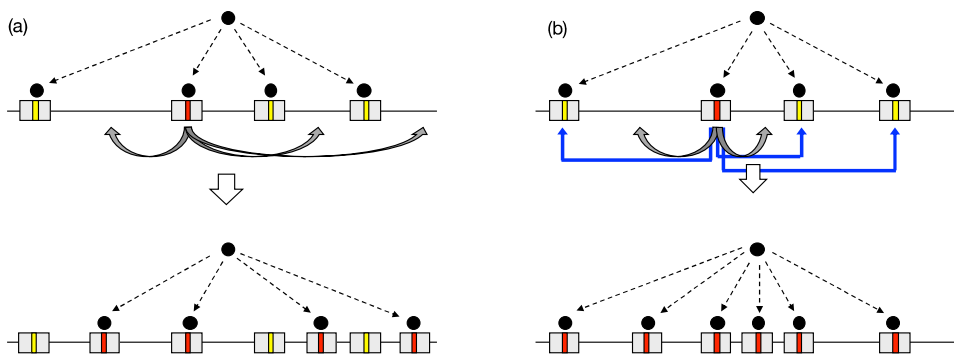


図3 生体内にはDNA結合タンパク(黒丸)がゲノム中の複数の結合部位(黄色や赤)に結合することで成立する制御システムが複数存在する。近年、トランスポゾンの増幅によって有用な結合部位がゲノム中に分配されるのではないかと提唱されている。この(a)で示される従来のモデルに対し、我々はさらに、(b)で示すように、トランスポゾン間の non-allelic gene conversion が有用な結合部位の分配、さらには複雑な制御システムの進化において重要な役割を果たしているのではないかと提唱した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1. Takahiro Sakamoto, Jeffrey A. Fawcett, Hideki Innan  
Evaluating the potential roles of the Gray and Extension loci in the coat coloration of Thoroughbred racing horses  
J Equi Sci. 査読有 2017 28:61-65 DOI: 10.1294/jes.28.61

〔学会発表〕(計 3 件)

1. Jeffrey Fawcett, 坂本貴洋、岩寄航、戸崎晃明、佐藤文夫、印南秀樹  
日本のサラブレッド集団を含むウマ 20 品種のゲノム比較解析  
日本ウマ科学会 2018
2. Jeffrey Fawcett, 佐藤文夫、岩寄航、戸崎晃明、印南秀樹  
全ゲノム SNP 解析によるサラブレッドのゲノム比較  
日本ウマ科学会 2017
3. Jeffrey Fawcett, 戸崎晃明、佐藤文夫、印南秀樹  
サラブレッドの全ゲノム SNP 解析：応用と今後  
日本ウマ科学会 2016

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：