

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：63801

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H01003

研究課題名(和文)新規ニッチへの進出能の違いを生む遺伝基盤

研究課題名(英文)Genetic basis for variation in the ability to colonize new niches

研究代表者

北野 潤 (Kitano, Jun)

国立遺伝学研究所・ゲノム・進化研究系・教授

研究者番号：80346105

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,900,000円

研究成果の概要(和文)：日本のトゲウオ科イトヨ属において淡水進出は氷河期・間氷期のサイクルに生じて複数回のウェーブ状で起こったことが示唆された。免疫に関与するPSMB81、甲状腺ホルモンシグナルに関与するUGT2などがトゲウオのみならず淡水魚で増幅している傾向を見出した。複数のトゲウオ集団についてゲノムのアセンブリを行い、種間や集団間で、複数の染色体構造変異を見出した。これらの一部は、これまでに淡水適応に重要として同定されたゲノム領域と重複していた。種間・集団間で異なるクロマチン状態を示す領域を複数見出し、淡水適応遺伝子の upstream にも見出すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新規環境への適応がどのような遺伝的変異によって生じるのか、どのようなゲノム構造を持った生物がそのような適応能力が高いのかを知ることは、気候変動への生物の応答を予測したり、育種・養殖への応用技術を考える上で重要な情報である。本課題では、魚類、特にトゲウオに着目して、海から淡水への進出に重要な遺伝子を複数見出した。その一部は、複数の魚類種で共通性が見られた。そのような適応遺伝子の変異と染色体構造との関係性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Freshwater occurred as multiple waves in the Japanese threespine stickleback during glacial and interglacial cycles. We found that PSMB81, which is involved in immunity, and UGT2, which is involved in thyroid hormone signaling, are amplified not only in the stickleback but also in multiple freshwater fishes. We performed genome assembly on several stickleback populations and identified multiple chromosomal structural variations between species and populations. Some of these overlapped with genomic regions important for freshwater adaptation. We found multiple regions where chromatin states differ among species and populations, including the upstream of freshwater adaptation genes.

研究分野：進化生物学

キーワード：進化 適応進化 クロマチン

1. 研究開始当初の背景

未開拓の新規ニッチへの進出は、豊富な資源の利用を可能にし、その後の適応放散を誘導しうる。例えば、四肢動物の多様化は、陸上や空などの空白ニッチに進出したことと同期して生じた。また、氷期-間氷期サイクルで形成された淡水湖沼では、複数の分類群が淡水進出し急速に多様化を遂げた。しかし、空白ニッチという生態的機会がありながら好機を利用できなかった分類群もある(図1)。新規資源の利用能力の違いを生む遺伝基盤の解明は、生物多様性創出の機構を理解する上で極めて重要な課題であるが、その多くは不明である。

新規ニッチへの適応進化には、祖先集団が遺伝的変異をあらかじめ多く保持しているか(既存変異)、進出後に新たな変異を多数獲得するか(新規変異)のどちらかが必要である。前者の場合、適応に関わる遺伝子の多型をあらかじめ多く保持していた系統ほど新規ニッチに急速に適応できると予測でき、後者の場合、適応に関わる遺伝子に突然変異が入りやすい系統ほど急速に適応しやすいと予測できる。では、近縁系統間で突然変異の起こりやすさ、維持されやすさに違いがあるのだろうか?

研究代表者らは、淡水進出して多様化を遂げた系統とできなかった系統を含む日本産トゲウオをモデル系として確立し、淡水進出能の違いを生み出す鍵として餌資源の利用に関わる不飽和脂肪酸合成酵素 *Fads2* 遺伝子のコピー数変異を見出すなどの成果をあげてきた。更に、*Fads2* 遺伝子の周囲に多数の繰り返し配列が存在したため、当該領域が挿入変異のホットスポットであることが示唆されたが、野外生物における変異のホットスポットを規定する因子の詳細は不明である。

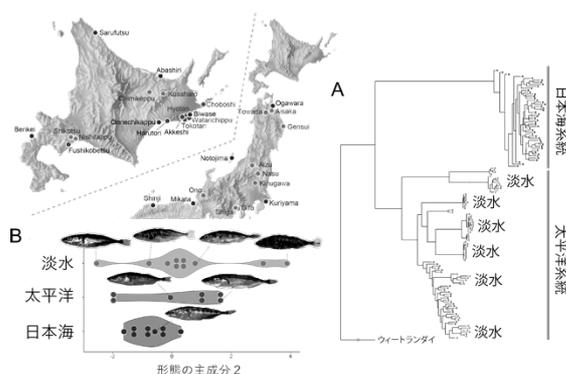


図1 (A) 太平洋系統のイトヨは、氷期-間氷期サイクルで形成された淡水域に進出したが、日本海系統は淡水に進出できなかった。RAD データによる系統樹。(B) 淡水進出によって形態の多様性が増した。Ishikawa et al. 改訂中。

2. 研究の目的

本課題では、淡水進出できたトゲウオ系統において、淡水環境への適応に重要な遺伝子を網羅的に同定し、変異の生成と維持に影響を与える要因としてクロマチン構造に着目し、系統間でのクロマチン構造の違いを解明すると共に、それらが適応的変異の起こりやすさや維持されやすさに影響を与えるか検証する。

3. 研究の方法

系統ゲノム解析によってトゲウオの淡水進出パターンを明らかにしたのち、淡水進出できたトゲウオ系統において、遺伝ゲノム解析によって、淡水環境への適応に重要な遺伝子を網羅的に同定する。トゲウオで得られた知見について、他の魚種について普遍性を検証する。淡水進出できた系統と淡水進出できなかった系統について、染色体構造とクロマチン構造の変異を解析し、適応的変異と染色体・クロマチン構造変異との関係性を検証する。

4. 研究成果

淡水進出できたトゲウオ系統とできなかった系統の詳細を明らかにするために、RAD 解析による日本のトゲウオ科イトヨ属の集団系統ゲノム解析を実施した (Kakioka et al. 2020)。その結果、淡水進出はイトヨのみで生じており、ニホンイトヨ由来の淡水集団がないことを確認した。また、淡水進出は氷河期・間氷期のサイクルに生じて複数回のウェーブ状で起こったことが示唆された。また、この淡水進出の際にいくつかの系統では遺伝的多様性の低下を経験し、有害変異と推定されるような変異の蓄積が観察できた (Yoshida et al. 2020)。

海と淡水では不飽和脂肪酸の DHA の量が異なるため、海水魚と淡水魚では DHA 合成酵素をコードする *Fads2* 遺伝子のコピー数が異なることを見出していたが、今回、海水魚と淡水魚の間でコピー数の異なる遺伝子をゲノム配列情報から網羅的に探索し、*Fads2* 以外に、免疫に関与する *PSMB81*、甲状腺ホルモンシグナルに関与する *UGT2* などが淡水魚で増幅している傾向を見出した (Ishikawa et al. 2022)。日本のトゲウオ科のイトヨの種内でも、淡水進出と関連してこれら遺伝子のコピー数が増加する傾向が確認できた。

PacBio のロングリードシーケンスとイルミナのショートリードを組み合わせて、日本の 12 集団、欧米の 3 集団についてゲノムのアセンブリを行った (Yamasaki et al. 2020; Li et al. 2022; Yamasaki et al. 未発表)。その結果、種間や集団間で、複数の逆位や融合などの染色体構造変異を見出した。これらの一部は、淡水適応に重要として同定されたゲノム領域 (染色体 4 番、7 番、21 番など) と有意に重複していた (Li et al. 2022)。染色体構造と適応遺伝子のオーバーラップは、異所のトゲウオ間では、同所のトゲウオ間に比して低い傾向を見出したが、さらに詳しい解析を実施中である。

核型進化を定量的に解析するために、新しい確率モデルを構築した (Yoshida et al. 2021)。まず、karyograph を利用した。karyograph とは、ハプロイド (半数体) の核型の染色体の腕数を X 軸に、染色体の数を Y 軸にプロットしたグラフであり、ここでは染色体の進化をこのグラフ上での左右・上下の移行として捉える。移行の速度に関わるパラメーターを設定し、生物の系統樹の上でどのような核型の進化が起こったのかを調べることができる核型の確率的な進化モデルを構築した。それを使い、魚類やアブラナ科植物において、祖先の核型の推定や現存する生物の核型の分布をより確かに説明することができる進化のパラメータの推定に成功した。さらに、核型によって種分化や絶滅率が異なりうるモデルを構築し解析したところ、真鰭類 (Eurypterygii) では腕数が 24 で染色体数が 24 の核型で絶滅率が有意に低いこと、骨鰻上目の骨鰻系 (Otophysi) の魚類では腕数が 47 で染色体数が 25、あるいは、腕数が 54 で染色体数が 27 の核型で絶滅率が有意に低いことなどを見出した。以上の結果は、生物によって最適な核型が存在し、核型が生物の絶滅率に寄与する可能性を提示する成果である。

イトヨにおいて、クロマチン構造を解析するための ATAC シーケンス、CUT&Tag シーケンス、Hi-C の系を立ち上げた。特に、ATAC シーケンスと CUT&Tag シーケンスに関しては、適切なプロトコルを確立し、種間・集団間で異なるクロマチン状態を示す領域を複数見出した。このようなクロマチン分化領域は、これまでに当研究室で見出していた淡水適応遺伝子の上流にも見出すことができた。現在、詳細な機能解析を実施している。

トゲウオでの知見の普遍性を検証するための別の独立システムとして、ジュズカケハゼ・ビリンゴハゼの系に着目した。ビリンゴハゼは下流の汽水域に、ジュズカケハゼは上流の淡水域に生息していることを見出した (Kakioka et al. 2021)。また、中流域に交雑域を見出し、この雑種集団を利用して、頭部側線の 2 種間の変異を生み出す遺伝的変異の元となる遺伝子座を見

出したが、この遺伝子座はイトヨで知られていた側線変異の原因遺伝子座と相同性のある領域であった。

これら知見を総括するべく、英国王立協会哲学紀要 (Philosophical Transactions of the Royal Society B) に「Genetic basis of speciation and adaptation: From loci to causative mutations」の特集号を企画・編集し、その序文にて、野生生物の適応進化や種分化の遺伝基盤を研究する意義、現状、今後の展望について議論した (Kitano et al. 2022)。

代表的な論文業績 (いずれも査読有り)

Yamasaki, Y.Y., Kakioka, R., Takahashi, H., Toyoda, A., Nagano, A. J., Machida, Y., Møller, P.R., and Kitano, J. (2020) Genome-wide patterns of divergence and introgression after secondary contact between *Pungitius sticklebacks*. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 375: 20190548

Kakioka, R., Mori, S., Kokita, T., Hosoki, T. K., Nagano, A. J., Ishikawa, A., Kume, M., Toyoda, A., and Kitano, J. (2020) Multiple waves of freshwater colonization of the three-spined stickleback in the Japanese Archipelago. *BMC Evolutionary Biology* 20: 143

Yoshida, K., Ravinet, M., Makino, T., Toyoda, A., Kokita, T., Mori, S., and Kitano, J. (2020) Accumulation of deleterious mutations in landlocked threespine stickleback populations. *Genome Biology and Evolution* 12: 479-492

Kitano, J., Kakioka, R., Ishikawa, A., Toyoda, A., and Kusakabe, M. (2020) Differences in the contributions of sex linkage and androgen regulation to sex-biased gene expression in juvenile and adult sticklebacks. *Journal of Evolutionary Biology* 33: 1129-1138

Ishikawa, A., Yoel, E.S., Bolnick, D.I., and Kitano, J. (2021) Copy number variation of a fatty acid desaturase gene *Fads2* associated with ecological divergence in freshwater stickleback populations. *Biology Letters* 17: 20210204

Kakioka, R., Kume, M., Ishikawa, A., Ansai, S., Hosoki, T. K., Yamasaki, Y. Y., Nagano, A. J., Toyoda, A., and Kitano, J. (2021) Genetic basis for variation in the number of cephalic pores in a hybrid zone between closely related species of gobies, *Gymnogobius breunigii* and *Gymnogobius castaneus*. *Biological Journal of the Linnean Society* 133: 143-154

Ravinet, M., Kume, M., Ishikawa, A., and Kitano, J. (2021) Patterns of genomic divergence and introgression between Japanese stickleback species with overlapping breeding habitats. *Journal of Evolutionary Biology* 34: 114-127

Yoshida, K., and Kitano, J. (2021) Tempo and mode in karyotype evolution revealed by a probabilistic model incorporating both chromosome number and morphology. *PLOS Genetics* 17: e1009502

Ishikawa, A., Yamanouchi, S., Iwasaki, W., and Kitano, J. (2022) Convergent copy number increase of genes associated with freshwater colonisation in fishes. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 377: 20200509

Kitano, J., Ishikawa, A., Ravinet, M., and Courtier-Orgogozo, V. (2022) Genetics basis of speciation and adaptation: From loci to causative mutations. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 377: 20200503

Li, Q., Lindtke, D., Rodríguez-Ramírez, C., Kakioka, R., Takahashi, H., Toyoda, A., Kitano, J., Ehrlich, R.L., Mell, J.C., and Yeaman, S. (2022) Local adaptation and the evolution of genome architecture in threespine stickleback. *Genome Biology and Evolution* in press

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Yoshida Kohta, Ravinet Mark, Makino Takashi, Toyoda Atsushi, Kokita Tomoyuki, Mori Seiichi, Kitano Jun	4. 巻 12
2. 論文標題 Accumulation of Deleterious Mutations in Landlocked Threespine Stickleback Populations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genome Biology and Evolution	6. 最初と最後の頁 479 ~ 492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/gbe/evaa065	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Kakioka Ryo, Mori Seiichi, Kokita Tomoyuki, Hosoki Takuya K., Nagano Atsushi J., Ishikawa Asano, Kume Manabu, Toyoda Atsushi, Kitano Jun	4. 巻 20
2. 論文標題 Multiple waves of freshwater colonization of the three-spined stickleback in the Japanese Archipelago	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Evolutionary Biology	6. 最初と最後の頁 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12862-020-01713-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yamasaki Yo Y., Kakioka Ryo, Takahashi Hiroshi, Toyoda Atsushi, Nagano Atsushi J., Machida Yoshiyasu, Miller Peter R., Kitano Jun	4. 巻 375
2. 論文標題 Genome-wide patterns of divergence and introgression after secondary contact between <i>Pungitius sticklebacks</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences	6. 最初と最後の頁 20190548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rstb.2019.0548	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Ravinet Mark, Kume Manabu, Ishikawa Asano, Kitano Jun	4. 巻 34
2. 論文標題 Patterns of genomic divergence and introgression between Japanese stickleback species with overlapping breeding habitats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Evolutionary Biology	6. 最初と最後の頁 114 ~ 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jeb.13664	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kitano Jun, Kakioka Ryo, Ishikawa Asano, Toyoda Atsushi, Kusakabe Makoto	4. 巻 33
2. 論文標題 Differences in the contributions of sex linkage and androgen regulation to sex biased gene expression in juvenile and adult sticklebacks	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Evolutionary Biology	6. 最初と最後の頁 1129 ~ 1138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jeb.13662	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida Kohta, Kitano Jun	4. 巻 17
2. 論文標題 Tempo and mode in karyotype evolution revealed by a probabilistic model incorporating both chromosome number and morphology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1009502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1009502	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishikawa Asano, Stuart Yoel E., Bolnick Daniel I., Kitano Jun	4. 巻 17
2. 論文標題 Copy number variation of a fatty acid desaturase gene Fads2 associated with ecological divergence in freshwater stickleback populations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biology Letters	6. 最初と最後の頁 20210204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rsbl.2021.0204	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kakioka Ryo, Kume Manabu, Ishikawa Asano, Ansai Satoshi, Hosoki Takuya K, Yamasaki Yo Y, Nagano Atsushi J, Toyoda Atsushi, Kitano Jun	4. 巻 133
2. 論文標題 Genetic basis for variation in the number of cephalic pores in a hybrid zone between closely related species of goby, <i>Gymnogobius breunigii</i> and <i>Gymnogobius castaneus</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological Journal of the Linnean Society	6. 最初と最後の頁 143 ~ 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biolinnean/blab033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ravinet Mark, Kume Manabu, Ishikawa Asano, Kitano Jun	4. 巻 34
2. 論文標題 Patterns of genomic divergence and introgression between Japanese stickleback species with overlapping breeding habitats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Evolutionary Biology	6. 最初と最後の頁 114 ~ 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jeb.13664	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishikawa Asano, Yamanouchi Shun, Iwasaki Wataru, Kitano Jun	4. 巻 377
2. 論文標題 Convergent copy number increase of genes associated with freshwater colonization in fishes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences	6. 最初と最後の頁 20200509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rstb.2020.0509	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitano Jun, Ishikawa Asano, Ravinet Mark, Courtier-Ordogozo Virginie	4. 巻 377
2. 論文標題 Genetic basis of speciation and adaptation: from loci to causative mutations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences	6. 最初と最後の頁 20200503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rstb.2020.0503	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Li Qiushi, Lindtke Dorothea, Rodriguez-Ramirez Carlos, Kakioka Ryo, Takahashi Hiroshi, Toyoda Atsushi, Kitano Jun, Ehrlich Rachel L., Chang Mell Joshua, Yeaman Sam	4. 巻 14
2. 論文標題 Local Adaptation and the Evolution of Genome Architecture in Threespine Stickleback	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genome Biology and Evolution	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/gbe/evac075	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 北野潤
2. 発表標題 トゲウオにおける新規環境適応における遺伝子発現の進化
3. 学会等名 日本生態学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Jun Kitano
2. 発表標題 Roles of sex chromosome turnover in the evolution of sexual dimorphism and speciation in fishes
3. 学会等名 EMBO/EMBL symposium (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	石川 麻乃	東京大学・大学院新領域創成科学研究科・准教授	
	(Ishikawa Asano)		
	(20722101)	(12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
米国	University of Connecticut	Loyola University Chicago	
カナダ	University of Calgary		
ドイツ	Max Planck Institute		

共同研究相手国	相手方研究機関			
英国	University of Nottingham			