

令和 5 年 9 月 19 日現在

機関番号：12702

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03207

研究課題名(和文) セントロメア進化のミステリーを解き明かす

研究課題名(英文) Solving the mystery of centromere evolution

研究代表者

印南 秀樹 (Innan, Hideki)

総合研究大学院大学・統合進化科学研究センター・教授

研究者番号：90444140

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 24,750,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトのセントロメア領域の多型を解析した。ヒト染色体におけるセントロメア領域は、アルファサテライトと言われる171bpの反復配列と、その両側にペリセントロメリック領域という過去に機能していたと思われるアルファサテライトの残骸が蓄積している領域からなる。我々は、前者の機能的な領域の個体間変異に注目して解析した。その結果、アルファサテライトのコピー数だけでなく、その塩基配列にも相当量の種内変異があることがわかった。特に、物理的に近くアルファサテライトは、より配列的に近いことが明らかになった。遺伝子変換、不等交叉と自然選択の相互作用がこのパターンをかたち作っていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

セントロメアは細胞分裂における最も重要な機能のひとつであるが、その進化には謎が多い。重要な機能は基本的には制約が強く進化のスピードが遅いのであるが、セントロメアは例外的に早い進化をしている。なぜセントロメアが例外的な進化をしているかを理論的に解析した。分子生物学でもよく研究対象とされるセントロメアに対して、進化的視点からの理解を加えることは、学問の進展繋がると思う。

研究成果の概要(英文)：We analyzed polymorphism in the human centromeric regions. The data were obtained from public database. Each centromeric region contains highly repetitive region of 171bp of alpha-satellites, flanked by pericentromeric regions where a number of old alpha-satellites locate. We found that the human population has a marked amount of DNA variation in the centromeric regions, including copy number variation and DNA sequence variation within alpha-satellites. An obvious trend is that alpha-satellites that locate more closely are more similar to each other. Our theoretical analysis demonstrated crucial roles of two important mechanisms, one is gene conversion and unequal crossing over that homogenize genetic variation between alpha-satellites and selection to maintain functional (sequence) uniformity of alpha-satellites on the same chromosome.

研究分野：集団遺伝学

キーワード：centromere evolution population genetics theory

1. 研究開始当初の背景

セントロメアは細胞分裂時に染色体を正常に娘細胞へ分配するという、非常に重要な機能を持つ。その機能は真核生物に共有されるもので、進化的に守られてきたことは明らかである。にもかかわらず、セントロメアを構成するゲノム領域は非常に速いスピードで進化している。その理由は謎であり、現時点でほとんど解明されていない(Centromere drive 仮説など、いくつかの仮説の提唱はある)。「非常に速い」セントロメア進化は、具体的には以下の3点が挙げられる。

- (i) ヒトではセントロメア反復配列は基本的に染色体特異的であるが、数百万年前までは、1種類の反復配列を全染色体で共有していた。
- (ii) 多くの染色体では、ヒトとチンパンジーでまるっきり異なる反復配列がセントロメアを構成している。ただ、セントロメアを構成するタンパクは同じである。
- (iii) セントロメア反復配列の塩基置換速度はゲノム平均から比べて5倍程度速い。

なぜ機能的な制約を強く受けるセントロメアが速く進化するのか？本研究の究極の目的は、この謎を解明することである。

2. 研究の目的

セントロメアは、重要な機能を持つにもかかわらず、非常に速いスピードで進化している。これは、「保守的な機能をコードする領域は、機能的制約の強さから進化的制約を受ける(ゆっくり進化する)」という、進化の大原則に反する。そこには必ず理由があるはずで、それを解き明かしたいと思っている。セントロメアの機能を守りつつも、何か他の進化的な力が働いていると仮説をたて、それを最近急速に蓄積されたデータを用いて検証する。そのために、基礎的な集団遺伝学のモデルを構築し、ゲノムデータと照らし合わせながら、理論的な解析を行う。本研究では、データが豊富なヒトを中心とした霊長類を研究対象とする。

3. 研究の方法

この問題が長年にわたって解き明かされていなかった理由は、セントロメア配列の種類の違いしか研究されてこなかったからだと確信している。そこには、長い時間の進化の積み重ねは見るができるが、現在進行中の進化のプロセスを、リアルタイムで見ることはできない。それを可能とするのは、集団中の多型データである。ここ数年の間に、がんゲノムプロジェクトに先導される形で、ヒト集団のゲノム多型データが急速に蓄積された。実際 TCGA などのがんゲノムデータベースには、数千人レベルの次世代シーケンズデータが存在する。このアドバンテージを活かし、本研究ではヒト集団中に存在するセントロメア反復配列の個体間多様性(多型)の集団遺伝学解析を行う。次に、この観察された多様性のパターンが、どのような自然選択や突然変異メカニズムによって説明できるかを理論的に理解する。そのために、点突然変異、不等交叉、gene conversion を組み込んだ複雑な集団遺伝モデル構築し、その上で反復

配列のコピー数や、そこで起こった点突然変異に対する自然選択の影響を考える。これによって、なぜセントロメア領域は重要な機能を保持しながらも、高速で進化するのかを解明する。

4. 研究成果

まず、ヒト集団中に存在するセントロメア反復配列の個体間多様性(多型)の集団遺伝学解析を行った。ヒトゲノム参照配列の質の劇的な向上(特に反復領域)だけでなく、次世代シーケンサーの低コスト化によって、数千人の short-read データが TCGA や ICGC などの公共データベースに蓄積されている。この中から特に coverage の高い個体のデータをダウンロードし、コピー数を推定を行った。また、リピート配列中の変異の解析も行った。

次に、これまでに蓄積したデータの解析およびその進化的解釈を進めた。セントロメア領域は、ヒト個人間にも大きな違いがあることが明らかになった。セントロメア領域は、その中心に機能的な部分が存在し、171bp 単位のリピート構造ができています。その機能的領域の外側には、現在セントロメアとして使用されていないが、おそらく以前には機能を担っていたと思われるリピートが多く存在するペリセントロメリック領域というのが存在する。データを解析すると、セントロメア領域中心部のリピート配列は非常に均一である一方、ペリセントロメリック領域にはトランスポゾンのみならず、塩基置換、小さな挿入欠失が多く見られた。集団遺伝学的に、どのようなメカニズムでセントロメア領域中心部の均一性が維持されているかをモデルを用いて検証した。その結果、リピートの規則性があるとうことに対して自然選択がかかるということと、遺伝子変換や不等交差などのメカニズムによって自然選択の効果が増長されていることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takahashi Kazuki K., Innan Hideki	4. 巻 10
2. 論文標題 Duplication with structural modification through extrachromosomal circular and lariat DNA in the human genome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-63665-6	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 Govindaraju Diddahally R., Innan Hideki, Veitia Reiner A.	4. 巻 36
2. 論文標題 The Muller 's Ratchet and Aging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Trends in Genetics	6. 最初と最後の頁 395 ~ 402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tig.2020.02.004	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 Iwasaki Watal M, Kijima T E, Innan Hideki	4. 巻 37
2. 論文標題 Population Genetics and Molecular Evolution of DNA Sequences in Transposable Elements. II. Accumulation of Variation and Evolution of a New Subfamily	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Biology and Evolution	6. 最初と最後の頁 355 ~ 364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/molbev/msz220	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 Innan Hideki, Veitia Reiner, Govindaraju Diddahally R.	4. 巻 139
2. 論文標題 Genetic and epigenetic Muller 's ratchet as a mechanism of frailty and morbidity during aging: a demographic genetic model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Genetics	6. 最初と最後の頁 409 ~ 420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00439-019-02067-9	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 Govindaraju Diddahally, Innan Hideki	4. 巻 -
2. 論文標題 Mutation Load and Aging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Encyclopedia of Gerontology and Population Aging	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-319-69892-2_733-1	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 Fawcett, J. A., and H. Innan	4. 巻 11
2. 論文標題 The role gene conversion between transposable elements in rewiring regulatory networks.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genome Biol. Evol.	6. 最初と最後の頁 1723-1729
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/gbe/evz124	査読の有無 無
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 Takahashi Kazuki K., Innan Hideki	4. 巻 32
2. 論文標題 Frequent somatic gene conversion as a mechanism for loss of heterozygosity in tumor suppressor genes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genome Research	6. 最初と最後の頁 1017~1025
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gr.276617.122	査読の有無 無
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 Guo Baocheng, Zou Ming, Sakamoto Takahiro, Innan Hideki	4. 巻 13
2. 論文標題 Functional Innovation through Gene Duplication Followed by Frameshift Mutation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 190~190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes13020190	査読の有無 無
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 Sakamoto Takahiro, Innan Hideki	4. 巻 220
2. 論文標題 Muller's ratchet of the Y chromosome with gene conversion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genetics	6. 最初と最後の頁 iyab204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/genetics/iyab204	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 高橋数冴, 印南秀樹
2. 発表標題 がんで頻発する体細胞性の遺伝子変換 (gene conversion)
3. 学会等名 日本遺伝学会第94回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋数冴, 印南秀樹
2. 発表標題 がんにおいて重要な役割を果たす遺伝子変換によるヘテロ接合性喪失 (LOH)
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 3、坂本貴洋, 印南秀樹
2. 発表標題 遺伝子変換を考慮したY染色体の劣化ダイナミクス
3. 学会等名 日本進化学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

なし

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------