

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K22393

研究課題名（和文）染色体末端構造を介したヒト科生物の進化原理の解明

研究課題名（英文）Elucidation of mechanisms for the evolution of Hominidae via chromosome ends

研究代表者

加納 純子（Kano, Junko）

東京大学・大学院総合文化研究科・教授

研究者番号：10323809

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：約40億年の間、生物はゲノムを徐々に変化させて進化してきた。進化的にヒトに最も近いとされるチンパンジー、ボノボ、ゴリラでは、共通遺伝子の配列はヒトとほとんど同じであるが、ゲノムシーケンズデータ解析により、染色体末端ドメインのテロメアに隣接する領域はかなり異なることがわかった。また、チンパンジー細胞のテロメア隣接配列StSatでは転写抑制効果をもつヘテロクロマチンが形成されていることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生物とは変化しつづけるものであり、これまで様々な地球環境変化を生き抜いてきた。テロメア隣接領域は、ゲノムの中でも特に変化しやすいことから、生物の進化能力と直結している可能性がある。本研究の成果は、生命の根本である進化能力の分子メカニズムの解明に迫るものであり、多くの人が関心を寄せることが期待される。一方、ヒトのテロメア隣接領域には様々な病気と関連のある遺伝子が多数含まれており、サブテロメアの変化はそれらの発症の原因となっていることが知られていることから、サブテロメアの変化に着目している本研究は、医療にも貢献することが期待される。

研究成果の概要（英文）：Over approximately four billion years, living organisms have evolved by gradually changing their genomes. In chimpanzees, bonobos, and gorillas, which are considered evolutionarily closest to humans, the sequences of common genes are almost the same as in humans, but analysis of genome sequence data revealed that the region adjacent to the telomeres in the chromosome end domain is quite different. Furthermore, we found that heterochromatin, which has a transcription-suppressing effect, is formed in the telomere-adjacent sequence StSat of chimpanzee cells.

研究分野：分子生物学

キーワード：染色体 ゲノム進化 テロメア サブテロメア 大型類人猿 霊長類

1. 研究開始当初の背景

染色体は、遺伝情報を担う DNA やタンパク質などからなる構造体であり、様々なドメインが存在する。真核生物の線状染色体の末端に存在するドメインであるテロメアは(図1) 特殊な繰り返し DNA 配列を持ち、染色体末端の保護や細胞寿命制御など生命維持に必須の役割を果たすことが知られている。サブテロメアは、テロメアに隣接するドメインであり、テロメアの繰り返し配列とは異なる DNA 配列を持ち、各生物種のサブテロメア間で相同性が非常に高く長大な共通配列(図1の SH [Subtelomere Homologous] 配列)を含んでいる。



図1: 真核生物の一般的な染色体構造

チンパンジー、ボノボ、ゴリラ、オランウータンが属する大型類人猿は、進化的にヒトに最も近いと言われている。その理由は、ヒトと大型類人猿の遺伝子 DNA 配列の違いがわずか数%程度に見積もられているからである。しかし、それは両者のゲノムにおいて比較可能な領域のみでの話である。実は、染色体構造に明らかな違いがある。その代表例として、チンパンジー、ボノボ、ゴリラでは、テロメアとサブテロメアの間には 32 塩基を単位とする長大な繰り返し配列 (StSat [Subterminal Satellite] 配列) が存在するが、ヒトには全く存在しないことがあげられる (Royle, Nat. Genet., 1994) (図2)。一般的に、DNA 組換えは相同性が高い DNA 配列間で高頻度に起こり、逆に、組換え部位の近傍ではさらなる組換えが物理的に抑制される傾向にある。これらのことから、次のようなモデルが考えられる。大型類人猿は繰り返し配列からなる長大な StSat 配列を持つために、StSat 配列領域間の組換えが高頻度に起こり、隣接するサブテロメア領域間の組換え頻度が低く抑えられる。それとは対照的に、ヒトは StSat 配列を持たないために共通配列を含むサブテロメア領域間での組換え頻度が比較的高くなる。実際、ヒトのサブテロメア領域間の組換え頻度は、他の染色体領域と比較して高いことが報告されている (Linardopoulou, Nature, 2005)。すなわち、ヒトでは StSat 配列が存在しないことがサブテロメアの高頻度な組換えを誘導し、それが大型類人猿との違い、進化・多様化を生んだのではないか。ヒトをヒトたらしめているのは、大型類人猿とのわずかな数%の遺伝子配列の違いだけではなく、染色体末端近傍領域も寄与しているのではないか。



図2: ヒトと大型類人猿の染色体末端ドメインの違い

一方、DNA 繰り返し配列を含む染色体領域の多くは、ヘテロクロマチンなどの高次クロマチン構造を形成し、周辺の遺伝子発現を抑制する効果を持つことが知られている。従って、StSat 配列も特殊なクロマチン構造を形成して、隣接するサブテロメア領域の遺伝子発現を抑制しているのかもしれない。すなわち、ヒトと大型類人猿ではサブテロメア領域の遺伝子発現レベルの違いがあるのかもしれない。これがヒトと大型類人猿の特徴の違いをもたらしているのではないだろうか。

2. 研究の目的

そこで本研究では、大型類人猿の StSat 配列のクロマチン構造およびそれによるサブテロメア遺伝子発現への影響、StSat DNA 構造の解析、StSat 以外のテロメア隣接配列の同定・解析を通じて、ヒトをヒトたらしめているものは何か? という生物の根本的な謎を解くための手がかりを得ることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) StSat 配列領域はどのようなクロマチン構造をとっているのか?

クロマチン構造は、遺伝子発現などの様々な生体反応に大きな影響を及ぼすことが知られており、細胞内機能を知る上で重要な情報となる。そこでまず、クロマチン免疫沈降実験 (ChIP) によりチンパンジー培養細胞の StSat 配列領域のヒストンの様々な翻訳後修飾 (メチル化、アセチル化など) を解析した。また、細胞内で StSat 配列に結合しているタンパク質を網羅的に同定するため、PiCh 法を用いて StSat 配列 DNA と共に精製されたタンパク質を質量分析によって解析した。

(2) StSat はサブテロメア DNA とどのように隣接しているのか？

チンパンジーの次世代シーケンスの生データを利用し、StSat 配列がどのような DNA 構造を取っているのか解析した。

(3) StSat 配列は隣接するサブテロメア配列に影響を及ぼすか？

ヒト細胞とチンパンジー細胞において、サブテロメア領域のクロマチン構造（ヒストン修飾）やサブテロメア遺伝子群の RNA 発現レベルを調べ、両者の細胞で違いがあるかを解析した。

(4) 霊長類のテロメア隣接配列はどのように進化してきたのか？

大型類人猿を含む霊長類の次世代シーケンスの生データを利用し、StSat 以外のテロメア隣接配列を解析した。

4. 研究成果

(1) StSat 配列領域はどのようなクロマチン構造をとっているのか？

チンパンジー細胞の StSat 領域におけるヒストン修飾を解析したところ、StSat 領域では構成的ヘテロクロマチンのマーカーである H3K9me3 や H4K20me3 が有意に蓄積していることがわかった(図3)。また、DNA のメチル化やヘテロクロマチン形成に寄与することが知られているヒストン H1.2 の局在も StSat で有意に検出された。それに対して、条件的ヘテロクロマチンのマーカーである H3K27me3 やユークロマチンのマーカーである H3K4me3 や H3K9ac などは StSat 領域に有意に局在していなかった。これらのことから、StSat 領域は構成的ヘテロクロマチンを形成していることが示唆された。

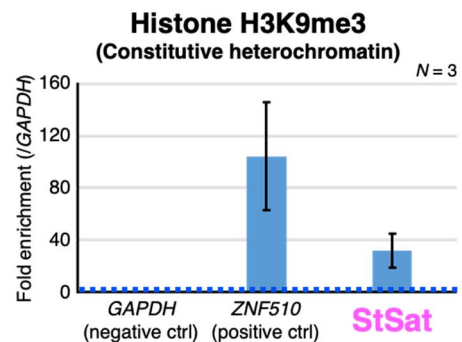


図3: StSat領域におけるH3K9me3の局在

また、PICh 法によって StSat DNA に結合するタンパク質の同定を試みた結果、ヒストン H1.2 や DNA 修復関連因子などが同定された。

(2) StSat はサブテロメア DNA とどのように隣接しているのか？

チンパンジーゲノムの次世代シーケンスの生データを用いて、StSat に隣接する配列を解析したところ、ヒトのサブテロメア Block#43 の一部の相同配列と StSat が交互にいくつも並んでつながっていることが示唆された。実際、その Block#43 の一部の相同配列のコピー数は Block#43 の他の配列と比較してコピー数の激増が見られた。

(3) StSat 配列は隣接するサブテロメア配列に影響を及ぼすか？

そこで次に、チンパンジーの Block#43 の一部の配列におけるクロマチン構造を解析したところ、H3K9me3 などが有意に局在しており、ヘテロクロマチンが形成されていることがわかった。

(4) 霊長類のテロメア隣接配列はどのように進化してきたのか？

大型類人猿を含む霊長類のゲノムの次世代シーケンスの生データを用いて、それらのテロメア隣接配列を解析した。その結果、図4のようなバリエーションがあることがわかった。すなわち、ヒトでは TAR1 配列がほとんどを占め、その TAR1 はテロメア-サブテロメア RNA である TERRA の発現やテロメアの DNA 複製に重要である。それとは対照的に、チンパンジーやボノボでは、StSat とサブテロメアの Block#8 がテロメアに高頻度に隣接している。またゴリラでは、StSat は Block#43 ではなく、ヒトの 10 番染色体内部の領域と相同な配列と交互に並んでいる。面白いことに、オランウータンはヒトと似ており、TAR1 がテロメアに隣接している。さらに進化的に離れたアカゲザルなど(マカク)では、ユニークな 10 bp からなる繰り返し配列と TAR1 が存在している(図4)。以上のことから、テロメアに隣接する配列は進化とともにかなり変化してきたことが明らかになった。

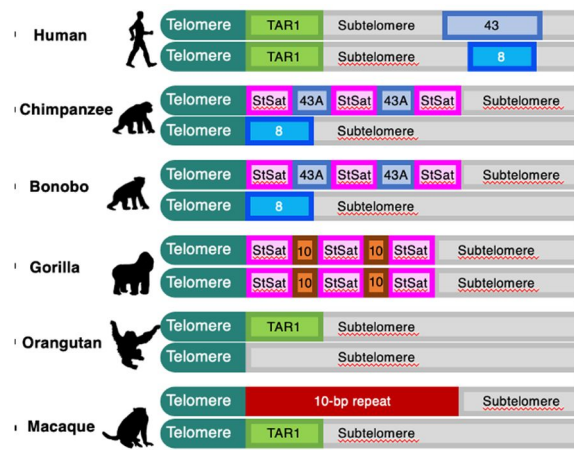


図4: 霊長類におけるテロメア隣接配列のバリエーション

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Io Yamamoto, Hidenori Nakaoka, Masahiro Takikawa, Sanki Tashiro, Junko Kanoh, Tomoichiro Miyoshi, Fuyuki Ishikawa	4. 巻 49
2. 論文標題 Fission yeast Stn1 maintains stability of repetitive DNA at subtelomere and ribosomal DNA regions.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 10465-10476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkab767	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 Oizumi, Y., Kaji, T., Tashiro, S., Takeshita, Y., Date, Y., and Kanoh, J.	4. 巻 12
2. 論文標題 Complete sequences of Schizosaccharomyces pombe subtelomeres reveal multiple patterns of genome variation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-20595-1	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 Oizumi Y., Koga A., Kanoh J.	4. 巻 24
2. 論文標題 Alpha satellite DNA-repeat OwlAlp1 forms centromeres in Azara's owl monkey.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes Cells	6. 最初と最後の頁 511-517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12701.	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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 6件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 加納純子
2. 発表標題 染色体の最先端(とその隣)の研究を支える分裂酵母
3. 学会等名 第23回酵母合同シンポジウム「YEAST 2020+1 世界と未来を変える酵母」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加納純子
2. 発表標題 テロメア隣接領域サブテロメアのゲノム進化
3. 学会等名 日本遺伝学会第93回大会 国内シンポジウム「ゲノム進化と生物多様性」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加納純子
2. 発表標題 染色体末端近傍領域サブテロメア配列のコピー数バリエーション
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 ワークショップ「ゲノムDNA量の変化から紐解く生物の生存戦略」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加納純子
2. 発表標題 サブテロメアはゲノム進化のホットスポットである
3. 学会等名 第38回染色体ワークショップ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加納純子
2. 発表標題 Complete sequences of Schizosaccharomyces pombe subtelomeres reveal multiple patterns of genome variation.
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加納純子
2. 発表標題 サブテロメアはゲノム進化のホットスポットである
3. 学会等名 第53回酵母遺伝学フォーラム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加納純子
2. 発表標題 染色体末端サブテロメア領域の新規機能制御
3. 学会等名 蛋白研セミナー「細胞運命を決定する核空間制御」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加納純子
2. 発表標題 サブテロメアクロマチン構造の形成機構
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会ワークショップ(招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 加納純子(13章の翻訳担当)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 523
3. 書名 エッセンシャル遺伝学・ゲノム科学(原著第7版)中村千春・岡田清孝監訳	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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