

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：63801

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03269

研究課題名（和文）Hoxクラスターの大域的制御について残された謎に分子進化とエピゲノムから迫る

研究課題名（英文）Tackling the global regulation of Hox clusters with molecular evolutionary and epigenomic approaches

研究代表者

工樂 樹洋（Kuraku, Shigehiro）

国立遺伝学研究所・ゲノム・進化研究系・教授

研究者番号：40391940

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：Hox遺伝子クラスターの情報発現機構について、エピゲノム解析手法と分子進化学的アプローチに基づいた種間比較解析を行った。生物種と発生段階を網羅したより精緻な比較が今後求められるが、CTCFによる制御を介したTAD構造が、四足動物に留まらない脊椎動物の広い範囲で共通であることを示すことができた。いっぽう、その典型からの逸脱例として、軟骨魚類サメ・エイではHoxCクラスターの構造的制約が大幅に緩和され、遺伝子レパートリとTAD構造が縮退したことを明らかにした。加えて、他所では継続的には実現していない細胞培養系の確立や、軟骨魚類では初となる性染色体の詳細構造の解明をももたらした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々ヒトの頭尾軸に沿った体づくりを制御しているHox遺伝子群は、A-Dのグループに分けられ4本の染色体上にそれぞれ約10個の遺伝子が近接して存在している。それぞれのグループはその並びに従って調和をもって機能するが、その調和をもたらすメカニズムが、我々ヒトとサメ等の軟骨魚類とが分岐したおよそ4億年前の時点ですでに成立していた可能性が示された。この成果は、生物の進化の歴史に基づいて現存の生物のDNA配列情報を種間で比較し、さらに、その情報が発現されるしくみを組織や細胞のレベルで調べる実験手法を駆使して得られたものである。

研究成果の概要（英文）：We conducted a comparative analysis on the mechanisms of the regulation of Hox gene cluster, based on epigenome analysis techniques and molecular evolutionary approaches. While more detailed comparisons covering a broader range of species and developmental stages are anticipated, this project revealed that the TAD structure mediated by CTCF is commonly shared by a wide range of vertebrates as well as tetrapods. Also, as an example of deviation from this typical pattern, we unveiled that the structural constraints of the HoxC cluster are significantly relaxed in cartilaginous fishes including sharks and rays, leading to a degenerated gene repertoire and TAD structure. Additionally, this project enabled the establishment of sustainable cell culture systems and the characterization of shark sex chromosomes.

研究分野：分子進化学、発生生物学、ゲノム情報学

キーワード：Hox 軟骨魚類 円口類 ゲノムアセンブリ エピゲノム 遺伝子発現制御

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

出揃った多様な生物のゲノム配列情報を総覧すると、その機能的側面に言及せずとも、Hox クラスターの存在は際立っている。すなわち、左右相称動物の放散前に起きたタンDEM重複の産物がクラスターを形成し、そのクラスター内の反復配列頻度が極度に低く、生物のゲノムサイズに依らず、タンDEM重複遺伝子クラスターの長さが軒並み 100kb くらいに納まっている、という領域は脊椎動物のゲノム中には Hox クラスター以外、皆無なのである。伝統的なマウス遺伝学や最近のゲノム編集技術に依拠した実験的手法に加え、ポリコム構造体 (PcG) のような補因子についての研究からも重要な知見が数多く得られてはいる (Deschamps & Duboule, *Genes & Dev.* 2017, 31: 1406-1416)。しかし、それらの研究はえてして特定の実験動物種や単一のクラスターに解析対象を絞っていることなどから、4 つの Hox クラスターがどのように協調してボディプランを制御しているのか、そして、4 つのクラスターがどのような変容を遂げながら多くの系統で保持されてきたのかについての説明は与えない。

本プロジェクトを着想した端緒は、完全に欠失したとされてきたサメの HoxC 遺伝子群 (King, et al., 2011, *Science* 334: 1517) を発見したことであった (Hara, et al., 2018, *Nat. Ecol. Evol.* 2:1761-)。サメの HoxC 遺伝子は、ゲノムに保持されてはいるが、分子進化速度が上昇しており、ホメオドメイン内のアミノ酸配列も大きく崩れがちで、遺伝子周辺のゲノム領域にも LINE や LTR エlementなどの反復配列が高頻度で侵入していた。Ensembl などのゲノムデータベースをブラウズしていると、哺乳類にも、HoxC クラスターの構成遺伝子が多数欠落しているように映る種が見受けられたうえ、A-D の 4 つのクラスターの中で HoxC クラスターには、元来反復配列の侵入が比較的多く起きている。折しも重複遺伝子の非対称な運命についての解析を並行して進めていたこともあり、HoxC クラスターは A や D クラスターに比べて機能的制約が緩んでいるという非対称なパターンについて、他の遺伝子ファミリーでの観察結果と共通点があるように感じられた。これがサメの系統に特有の変化であるかを調べる興味で文献を多数あたってみたが、そもそも実験動物マウスでさえ、HoxC クラスターの核内エピゲノム空間制御についての知見が欠けていることに気づいた。Hox 発現制御のエピゲノム解析の事例はあるが、そのほとんどは A あるいは D クラスターに限定されていた (例、Darbellay, et al., 2019, *PNAS* 116:13424; Acemel, et al., 2016, *Nat Genet* 48: 336)。そこで、他のクラスターも視野に入れた、より統合的な解析が必要であるとの考えに至った。

2. 研究の目的

脊椎動物の多くは、ゲノム倍化によって 4 つの Hox クラスターを有しているが、これまでの多くの研究は、そのうち機能欠失により表現型が認められやすく、肢芽や対鰭という単純な系で扱うことのできる HoxA や HoxD 遺伝子群を対象として行われてきたという理由から、知見が大きく偏っている。本研究では、非実験動物のゲノム配列情報をも含めた高密度な種間比較と高精細な分子進化的解析によって、Hox クラスター構造に潜む機能的制約に迫る。さらに、配列から読み取ることのできない、核内高次構造などのエピゲノム情報を解析することによって、4 つの Hox クラスターを持つことの堅牢性と冗長性が、現在見られるような時空間的 Hox 遺伝子制御をどのように導いたのか、また、それが脊椎動物の表現型進化にどのような役割を果たしたのかという大局的な問いに迫るための統合的な解析を行う。

本研究では、最新のゲノム情報をも取り入れた高密度な種間比較によるインシリコ解析と、分子生物学的実験の両者を組み合わせて、これまで知見のほとんどなかった HoxB クラスターと C クラスターをも含む 4 つの Hox クラスターすべてを対象とした解析を行う。具体的な目的は、なぜ 4 倍化したクラスターが捨てられずに残されてきたのか、そして、それらがどのように協調して、形態形成の基盤となる Hox 遺伝子発現の時空間線形性を実現しているのかを理解することである。

3. 研究の方法

(1) 脊椎動物の Hox クラスター構造と DNA 配列の高密度多種間比較

配列情報の網羅性と信頼性に注意を払いつつ、公表された全ゲノム配列を利用して、Hox 遺伝子レパートリのカタログ化に加えて、クラスター長と遺伝子間領域の反復配列頻度(被覆率)と GC 含量の測定を行う。さらに、Hox 遺伝子以外のタンパク質コード遺伝子やノンコーディング転写産物の有無についても精査する。比較の対象とする生物種は、伝統的な実験生物、研究代表者の研究室で独自にゲノム配列を読み取った種に加え、米国 NCBI、英国 Ensembl、Vertebrate Genomes プロジェクト (VGP)、DNA Zoo プロジェクトによって公表された種のうち、本解析に耐えうるものを選定する。種間の比較に基づいて、遺伝子の重複・欠失・加速進化に加え、クラスターの弛緩や収縮、そして、ゲノム構造上の変化が、脊椎動物進化において、いつどの系統で起きたの

か明らかにする。

円口類の Hox クラスターは、例外的に 1Mbp 長にも弛緩している。さらに、円口類は、全ゲノム重複の過程のどの段階で分岐したのかについての決着がついていないうえ、遺伝子のタンパク質コード領域の GC 含量が高いこと、そして、有顎脊椎動物の遺伝子間領域に見られ配列保存性の高い、シス制御部位と考えられる配列がほとんど保存されていないなど、脊椎動物の中で例外的な特徴が知られている。研究代表者の研究室では、これまで配列情報が乏しかった複数の円口類の全ゲノム DNA シーケンスを進め、染色体規模のゲノムアセンブリを得た。これを活用し、ヤツメウナギとヌタウナギの既知のゲノム情報を加味したうえで、円口類ゲノムに特有な上記の疑問と性質について総合的に検証するためのインシリコ解析を行う。さらに、これらの種における Hox クラスター構造やそれを構成する遺伝子の組成を精査する。

(2) エピゲノムデータ取得による「Hox コード」を導くクロマチン高次構造の解析

情報の欠如が著しい脊椎動物について、胚発生期の生体試料を用いて、クロマチンの高次構造の包括的情報を得る。重要となるのが使用する組織の選択であるが、各生物の胚全体を使用するのではなく、Hox 遺伝子群が通常発現していると想定される部位を慎重に選び使用する。さらに、Hox 遺伝子群のゲノム上の並び方に沿った入れ子状の発現パターンを意識して、前後軸に沿った分節コンパートメントに従って分離した組織片を準備する。エピゲノム情報の取得には、主要な発生段階について、Hi-C および ATAC-seq を用いる。対象とする生物のうち、イヌザメは孵化まで 4 か月と低速で発生し、胚が比較的大型であるために (Onimaru et al., 2018. *Dev Dyn* 247:712-) 高い時空間的分解能が期待される。イヌザメ胚の供給については、連携関係のある水族館に協力を仰ぐ。

Hi-C のサンプル調製には、本課題開始時の研究代表者の研究室で最適化した iconHi-C (アイコンニック) プロトコル (Kadota et al., 2020. *GigaScience*, 9, giz158) を使用する。ペアエンド 150bp のショートリードシーケンスを行い、公開されているコンピュータプログラムによりリードペアの性質を評価する。軟骨魚イヌザメをはじめ解析対象とする脊椎動物の全ゲノム配列情報は、研究代表者の研究室で整えたもの、あるいは公共データベースにて公開されているものを使用する。不良リードペアは除いたうえで、Juicer プログラムなどを用いてクロマチン上のコンタクト頻度を定量する。それをヒートマップに示した、いわゆるクロマチンコンタクトマップを構築し、クロマチン上で近接しているゲノム領域を網羅的に検出する。同様に、ATAC-seq データ取得についても、胚試料の試用について綿密に検討し、細胞状態を忠実に反映したライブラリ作成を行うとともに、網羅性の高いゲノムアセンブリを使用したオープンクロマチン領域の推定を行う。

4. 研究成果

Hox 遺伝子クラスターの情報発現機構について、エピゲノム解析手法と分子進化的アプローチに基づいた種間比較解析を行った。生物種と発生段階を網羅したより精緻な比較が今後求められるが、CTCF による制御を介した TAD 構造が、四足動物に留まらない脊椎動物の広い範囲で共通であることを示すことができた。いっぽう、その典型からの逸脱例として、軟骨魚類サメ・エイでは HoxC クラスターの構造的制約が大幅に緩和され、遺伝子レパートリと TAD 構造が縮退したことを明らかにした。加えて、他所では継続的には実現していない細胞培養系の確立や、軟骨魚類では初となる性染色体の詳細構造の解明をももたらした。その内容を下記に詳述する。

(1) 脊椎動物の Hox クラスター構造と DNA 配列の高密度多種間比較

Hox 遺伝子クラスター内には反復配列が希少であり、これは反復配列を大量に蓄えた脊椎動物の一般的なゲノムの様相と大きく異なっている。この一般的なゲノムの様相については、反復配列のゲノム内の分布を調べることにより、染色体長と単純反復配列および散在反復配列、そして GC 含量、さらに、そこに位置する遺伝子の長さや進化速度に、脊椎動物の種間で幾つかの共通パターンがあることを見出し、2023 年に論文発表した (Yamaguchi et al., *Genome Res.* 2023. 1527-)。多様な脊椎動物の全ゲノム情報を参照することにより、Hox 遺伝子群を含むゲノム領域の配列特性について、「遺伝子構造」に囚われず、「ゲノム環境」という視点でその進化過程を記述することが可能になった。この成果は、とくに軟骨魚類に注目した総説 (Kuraku, *Dev. Biol.*, 2021. 477: 262-) や哺乳類の種間でオーソログが失われやすい遺伝子に共通の特徴に注目した原著論文 (Hara & Kuraku, *eLife*, 2023. e82290) の一部として出版した。

本課題では、際立った種間保存性を示す Hox 遺伝子クラスターに着目する際、例外的な位置づけになるサメ・エイ類 (板鰓類) に重点を置いて解析を進めた。かつてはクラスターごと欠失している、といわれたサメ・エイの HoxC クラスターではあるが、どうやらそれは全ゲノム情報が得られる前に見切り発車で発信されたに過ぎない、精査の不十分な情報だったことを改めて確認した。たとえば、イヌザメでは、HoxC6、-C8、-C11、-C12、-C13 が同じ転写の向きをもって、ゲノム上に並んでいる。このうち HoxC8 と HoxC11 以外については転写レベルでの精査が未だ不十分であることを認めなければいけないが、この遺伝子構造は、まさに「Hox クラスター」

と呼びたくはなるものであった。しかし、周囲のゲノム領域の反復配列の頻度は非常に高いうえ、この領域の長さは 200Kb を超えており、通常約 100Kb からなる脊椎動物の標準な Hox クラスターよりも間延びしている。このクラスター長の増大に加え、板鰓類と全頭類が分岐した際に保持されていたと推測される幾つかの HoxC 遺伝子がこぞってどのサメ・エイのゲノムからも見つからないことから、やはり板鰓類の HoxC クラスターは、同じ板鰓類の A, B, D のクラスターとも、そして、他の多くの脊椎動物の Hox クラスターとも、かけ離れた変容を遂げたことが推測された。

集積したイヌザメ以外の全ゲノム配列データの解析により、Hox C 遺伝子群のゲノム上の配置に関する解析から派生した大きな発見があった(下記; Yamaguchi et al., *Genome Res.* 2023. 1527-)。これまで扱ってきた軟骨魚類イヌザメと同じテンジクザメ目に属するトラフザメについて、全ゲノム配列情報を取得し Hox 遺伝子群の所在を調べた結果、イヌザメでの上記の観察と同様に、HoxC 遺伝子群がゲノム上で連続したクラスターを形成しており、通常約 100Kb という長さに納まっているクラスター長は著しく膨張していた。トラフザメの HoxC 遺伝子クラスターは、X 染色体の端に位置しており、さらに、この領域がいわゆる偽常染色体領域 (pseudoautosomal region) であると推測された。この領域は、GC 含量が高いうえ、ゲノム DNA を用いた qPCR 実験によって、常染色体と同じ増幅コピー数を示すことを示すことができた。いっぽうで、X 染色体のそれ以外の領域では、XY ヘテロであるため、qPCR における増幅コピー数は、オスでメスの約半分となることが観測できた。このように、HoxC 遺伝子クラスターの特徴づけを行う中で、本課題が、軟骨魚類で初めての X 染色体および偽常染色体領域の発見につながったといえる。

(2) エピゲノムデータ取得による「Hox コード」を導くクロマチン高次構造の解析

研究拠点が関西から静岡へ移動したことも関係し、両方の種について、胚試料の入手ルートを再考する必要が生じていたため、イヌザメについては関東の水族館からの供給体制を模索し、いっぽうで、トラフザメについては自らの研究室における成魚の飼育・繁殖体制を模索した。その結果、潤沢とは言えないまでも、目的に十分な胚を確保する体制を確立することに成功した。そこで、新鮮な胚を利用して、当初の計画に照らして未取得であったエピゲノムデータを整備した。この過程では、もともと研究室内の他のプロジェクトで導入した細胞培養系 (Uno, et al., *Commun. Biol.* 2020. 3: 65) を最適化し、胚での状態を反映し細胞量を確保しやすい系として、データ取得に活用した。エピゲノム解析においては、国立遺伝学研究所・分子生命史研究室において助教である川口茜博士にサンプル調製とデータ取得への協力を仰ぎ、とくに Hi-C サンプル調製については川口博士が最適化した独自のプロトコル (Kawaguchi et al., 2023. *Methods Mol Biol.* 291-) を使用した。また、当初、新規データ取得を計画していた生物種の一部については、他グループによる公開データを用いることが可能と判断したため、軟骨魚類に絞って新規データ取得を行うこととした。

途中、研究拠点の移動を挟んだこともあり、予定より遅れてのデータ取得となったものの、2023 年度末には、軟骨魚に特有の特徴を有する HoxC 遺伝子領域を含め 4 つの Hox クラスターについて、Hox 遺伝子発現制御とエピゲノム状態との関係性を調べる解析に辿り着き、脊椎動物の他の系統に属する生物種との類似性や相違点を明らかにするための解析が実現した。HoxB および HoxC では、クロマチン状態を加味したゲノム領域ごとの情報発現の制御単位 (TAD, topologically associating domain) の構造が HoxA や HoxD ほど明確ではないことが明らかとなった。これは Hox 遺伝子クラスターとして HoxB や HoxC の遺伝子群の密集した配置が以前より報告されてきた脊椎動物についてもいえることであり、4 つのクラスターのあいだのエピゲノム制御が一樣ではないことを示している。HoxC クラスターへの構造的制約が低下しているサメ類では、このエピゲノム制御の違いにも表れた差異が、より大きな配列上の変化を許容し、一部の HoxC 遺伝子の欠失や反復配列の侵入、そしてクラスター長の弛緩を許容したと考えられる。

課題の実施期間内に終えることができなかったデータ解析は今後も実施し、設定した究極的な問いに迫るための解析を継続するが、計画全体として予定していたデータ取得は(一部計画の変更はあったものの) 実現することができた。いっぽうで、想定以上の困難にも直面した。今回、全ゲノム配列情報を導出した解析を行ったとはいえ、サメ類の HoxC 遺伝子群周辺の GC 含量の偏りや高頻度の反復配列のせいで、ゲノム配列の取得が局所的に阻まれ、その領域については、種間あるいはゲノム領域間のエピゲノム状態の比較を徹底的に行うことができなかった。これらの問題は従来から把握しており、並行して進めていたゲノムデータ整備によって大幅に改善すると見通していたが、最新の高精度ロングリード配列に基づくゲノムアセンブリ手法によっても完全に解決することはできなかった。他グループから報告されているサメ・エイ類のゲノムアセンブリにおいても同様の問題があり、卵生種であるテンジクザメ *Chiloscyllium plagiosum*、八ナカケトラフザメ *Scyliorhinus canicula*、ガンギエイの一種 *Leucoraja erinacea* のそれぞれの全ゲノムアセンブリ配列において、HoxC 遺伝子はひとつも含まれておらず、HoxC 遺伝子群の胚における情報発現機構についての解析は、他所では全く実現していない。困難に直面したとはいえ、(HoxC 遺伝子クラスターの配列を捕捉できている) イヌザメを中心に据えて進めた本課題によって、サメ類の HoxC 遺伝子まで含めた、世界全体で (2024 年 6 月現在では) 唯一の Hox クラスターの包括的比較解析を実現することができたと自負している。

(3) 広範な生命科学に資する軟骨魚のゲノム情報集積

上記の発見を支え、さらにより高質で網羅性の高いエピゲノム解析を実現するための材料として、イヌザメのゲノムアセンブリの改善を図るとともに、2021年度に「先進ゲノム支援」に採択され生 HiFi リードの取得を行ったトラザメのゲノムアセンブリに取り組んだ。その結果、DNA 配列の長さや染色体配列の本数の両面で、既知の核型（イヌザメ $2n = 106$; トラザメ $2n = 64$; Uno, et al., *Commun. Biol.* 2020. 3: 65）やゲノムサイズ（イヌザメ 4.7Gb; トラザメ 6.7 Gb、ともにハプロイド核ゲノム量）を反映したゲノムアセンブリを得ることに成功した。並行して、他の軟骨魚類についても全ゲノム情報の集積に努め、その多くについて、他グループからの近縁種のゲノムアセンブリを凌駕する完成度を達成した。これらの成果は、助教・川口茜博士および大学院生の丹羽大樹氏の貢献に依るところが大きい。ゲノム配列情報だけでなく、生体飼育にもとづく試料や培養細胞など、施設面および技術面の土台を整えたうえで集積したリソースの多くは、他の後続の生命科学研究に広く活用することが可能である。

その中でも、軟骨魚類についてのオミクス情報集積は、当課題の実施主体である研究室（開始当初は、理化学研究所生命機能科学研究センター分子配列比較解析チーム、その後2年間の移行期間を経て、2023年度からは国立遺伝学研究所 分子生命史研究室）が進めるオミクス解析コンソーシアム Squalomix (<https://github.com/Squalomix/info>) として、世界規模のイニシアチブである Earth BioGenome Project (EBP; Lewin et al., *PNAS*, 2022. 119: e2115635118) に加盟し、技術的な連携関係にある。Hox 遺伝子についての解析ではないが、上記のゲノム配列リソースは、脊椎動物の生命現象を究める様々なプロジェクトにも利用され、その進化的変遷を探る種間比較を可能にした(Ohishi et al., *Genome Biol. Evol.* 2023. evad028; Nishihara et al., *Nat. Ecol. Evol.* 2023. 111-; Itoigawa et al., *Curr. Biol.* 2024. R271-)。

<引用文献>
本文中に記入

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Kuraku Shigehiro	4. 巻 in press
2. 論文標題 Enigmatic Nodal and Lefty gene repertoire discrepancy: Latent evolutionary history revealed by vertebrate wide phylogeny	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Developmental Dynamics	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) 10.1002/dvdy.710	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 Kuraku Shigehiro, Sato Mana, Yoshida Kohta, Uno Yoshinobu	4. 巻 71
2. 論文標題 Genomic reconsideration of fish non-monophyly: why cannot we simply call them all 'fish'?	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Ichthyological Research	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10228-023-00939-9	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 Nishihara Hidenori, Toda Yasuka, Kuramoto Tae, Kamohara Kota, Goto Azusa, Hoshino Kyoko, Okada Shinji, Kuraku Shigehiro, Okabe Masataka, Ishimaru Yoshiro	4. 巻 8
2. 論文標題 A vertebrate-wide catalogue of T1R receptors reveals diversity in taste perception	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Ecology & Evolution	6. 最初と最後の頁 111~120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41559-023-02258-8	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 Itoigawa Akihiro, Toda Yasuka, Kuraku Shigehiro, Ishimaru Yoshiro	4. 巻 34
2. 論文標題 Evolutionary origins of bitter taste receptors in jawed vertebrates	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 R271~R272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2024.02.024	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 Yamaguchi Kazuaki, Koyanagi Mitsumasa, Sato Keiichi, Terakita Akihisa, Kuraku Shigehiro	4. 巻 120
2. 論文標題 Whale shark rhodopsin adapted to deep-sea lifestyle by a substitution associated with human disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2220728120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2220728120	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 Yamaguchi Kazuaki, Uno Yoshinobu, Kadota Mitsutaka, Nishimura Osamu, Nozu Ryo, Murakumo Kiyomi, Matsumoto Rui, Sato Keiichi, Kuraku Shigehiro	4. 巻 33
2. 論文標題 Elasmobranch genome sequencing reveals evolutionary trends of vertebrate karyotype organization	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Genome Research	6. 最初と最後の頁 1527 ~ 1540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gr.276840.122	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 Hara Yuichiro, Kuraku Shigehiro	4. 巻 12
2. 論文標題 The impact of local genomic properties on the evolutionary fate of genes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e82290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.82290	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 Zhang Zicong, Sakuma Atsuhiko, Kuraku Shigehiro, Nikaido Masato	4. 巻 12
2. 論文標題 Remarkable diversity of vomeronasal type 2 receptor (Olfc) genes of basal ray-finned fish and its evolutionary trajectory in jawed vertebrates	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-10428-0	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 Nishimura Osamu,, Kuraku Shigehiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Squalomix: shark and ray genome analysis consortium and its data sharing platform	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 F1000Research	6. 最初と最後の頁 1077 ~ 1077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12688/f1000research.123591.1	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 該当する

1. 著者名 Ohishi Yuta, Arimura Shogo, Shimoyama Koya, Yamada Kazuyuki, Yamauchi Shinya, Horie Taku, Hyodo Susumu, Kuraku Shigehiro	4. 巻 15
2. 論文標題 Egg Yolk Protein Homologs Identified in Live-Bearing Sharks: Co-Opted in the Lecithotrophy-to-Matrotrophy Shift?	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Genome Biology and Evolution	6. 最初と最後の頁 evad028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/gbe/evad028	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 Aburatani Naotaka, Takagi Wataru, Wong Marty Kwok-Shing, Kuraku Shigehiro, Tanegashima Chiharu, Kadota Mitsutaka, Saito Kazuhiro, Godo Waichiro, Sakamoto Tatsuya, Hyodo Susumu	4. 巻 13
2. 論文標題 Molecular and morphological investigations on the renal mechanisms enabling euryhalinity of red stingray <i>Hemirhamphys akajei</i>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2022.953665	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 Kuraku, S.	4. 巻 477
2. 論文標題 Shark and ray genomics for disentangling their morphological diversity and vertebrate evolution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 262-272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2021.06.001	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 Lewin, H., ..., Kuraku, S., ..., et al.	4. 巻 119
2. 論文標題 The Earth BioGenome Project 2020: Starting the clock	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proc. Natl. Acad. Sci. USA	6. 最初と最後の頁 e2115635118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2115635118	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 Kuraku, S. et al.	4. 巻 n/a
2. 論文標題 Squalomix: shark and ray genome sequencing to analyze their diversity and evolution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Authorea	6. 最初と最後の頁 n/a
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.22541/au.162498956.63679523/v1	査読の有無 無
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 Blaxter, M., ..., Kuraku, S., ..., et al.	4. 巻 119
2. 論文標題 Why sequence all eukaryotes?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proc. Natl. Acad. Sci. USA	6. 最初と最後の頁 e2115636118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2115636118	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 Sugahara, F., Pascual-Anaya, J., Kuraku, S., Kuratani, S., Murakami, Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Genetic Mechanism for the Cyclostome Cerebellar Neurons Reveals Early Evolution of the Vertebrate Cerebellum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front. Cell. Dev. Biol.	6. 最初と最後の頁 700860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.700860	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 Mitsutaka Kadota, Kazuaki Yamaguchi, Yuichiro Hara, Shigehiro Kuraku	4. 巻 10
2. 論文標題 Early vertebrate origin of CTCFL, a CTCF paralog, revealed by proximity-guided shark genome scaffolding	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-71602-w	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 Kazuaki Yamaguchi, Yuichiro Hara, Kaori Tatsumi, Osamu Nishimura, Jeramiah J Smith, Mitsutaka Kadota, Shigehiro Kuraku	4. 巻 NA
2. 論文標題 Inference of a genome-wide protein-coding gene set of the inshore hagfish <i>Eptatretus burgeri</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2020.07.24.218818	査読の有無 無
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12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 工樂樹洋, 山口和晃, 門田満隆, 柴田ありさ, 増田幸子, 白須賢, 武島弘彦, 野原健司, 倉島陽, 仙波靖子
2. 発表標題 漁業対象種ヨシキリザメとアオザメを含む 複数軟骨魚種の染色体DNA配列の比較ゲノム解析
3. 学会等名 令和4年度 日本水産学会春季大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 工樂樹洋
2. 発表標題 軟骨魚類と条鰭魚類を分けるゲノムの性質の探究
3. 学会等名 令和4年度 水産育種研究会・定例シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 工樂樹洋
2. 発表標題 多様な魚類の核ゲノムDNA情報が明らかにした脊椎動物5億年の進化
3. 学会等名 日本魚類学会年会 シンポジウム「ゲノムが拓く魚類表現型多様性研究の新展開：分野横断的自然史研究と今後の展望」
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 工樂樹洋
2. 発表標題 オーソログ発見困難事例－発生制御遺伝子を見渡して
3. 学会等名 国立遺伝研研究集会「生命科学を支える分子系統学」
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shigehiro Kuraku
2. 発表標題 Outstanding features of developmental gene repertoires of slow-evolving genomes of elasmobranchs
3. 学会等名 8th Meeting of European Society for Evolutionary Developmental Biology (EED) in Naples
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 工樂樹洋
2. 発表標題 軟骨魚類の全ゲノム配列情報の集積と性染色体の同定
3. 学会等名 日本水産学会令和4年春季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 工樂樹洋
2. 発表標題 DNA配列解析から見えてきた核型構成パターンとその謎
3. 学会等名 日本進化学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 工樂樹洋
2. 発表標題 理解と発見のための基礎情報にとどまらないゲノム情報の意義
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 工樂樹洋
2. 発表標題 軟骨魚類の全ゲノム配列情報の集積と性染色体の同定
3. 学会等名 日本板鰐類研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 工樂樹洋, 宇野好宣, 山口和晃
2. 発表標題 欠如が囁かれた板鰐類HoxC遺伝子群の発見と独特のクラスター構造にかかる大域的制約からの逸脱
3. 学会等名 第91回日本動物学会オンライン大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 工樂樹洋
2. 発表標題 ツールキット遺伝子の保存性を疑う：初期発生を司る遺伝子群のレパトリ可塑性
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 工樂樹洋
2. 発表標題 我々が知り得た最も古い全ゲノム重複の痕跡を探る
3. 学会等名 遺伝研研究集会「倍数性研究会」(国立遺伝研)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 S. Kuraku (ed. David Ferrier)	4. 発行年 2023年
2. 出版社 Routledge	5. 総ページ数 218
3. 書名 'Structural Constraints in Hox Clusters: Lessons from Sharks and Rays' in the book 'Hox Modules in Evolution and Development'	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>Squalomixコンソーシアム(日本語版) https://www.treethinkers.info/squalomix Squalomixコンソーシアム(英語版) https://github.com/Squalomix/info</p>
--

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
研究協力者	川口 茜 (Kawaguchi Akane) (10749013)	国立遺伝学研究所・ゲノム・進化研究系・助教 (63801)	
研究協力者	丹羽 大樹 (Niwa Taiki)	総合研究大学院大学・生命科学研究科・特別研究員(DC2) (12702)	

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