

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：27103

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06815

研究課題名（和文）適応進化の駆動因は何か：集団内変異による迅速な環境適応の原理を探る

研究課題名（英文）Evolutionary dynamics of a polygenic system under stabilizing and directional natural selection

研究代表者

高橋 亮（TAKAHASHI, RYOU）

福岡女子大学・国際文理学部・学術研究員

研究者番号：50342811

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：複数の遺伝子に同時に作用する自然選択（多遺伝子選択 polygenic selection）が引き起こす迅速な形質進化のメカニズムを明らかにするため、多数の遺伝子によって構成されるシステム（多遺伝子システム）の進化動態を記述するシミュレーションモデルを構築し、その数理的な性質の解明を目指した。具体的には、遺伝子座数に制限を加えない大自由度系シミュレーションモデルの開発と解析を進め、遺伝子座毎に独立した頻度変化を仮定する連鎖平衡モデルと遺伝子座間の独立性を仮定せずに連鎖領域全体の頻度変化を追うハプロタイプベースモデルの比較解析から、連鎖平衡を仮定する近似の有効性と有用性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生物多様性の根源となる遺伝変異は突然変異によって供給されるが、では、生物の進化的な変化に寄与する突然変異とは、一体どのようなものだろうか。それは、毎世代低頻度で生じる新生突然変異の中にみつかるとは、それとも、既に生物集団中に一定量存在する多様性の中にみつかるとは、この疑問に対する答えを与えることは、生物進化の基本原則を明らかにするだけでなく、ヒト遺伝性疾患の成り立ちを理解し、その診断法や治療法を開発する上で有用な情報をもたらすものであり、或いは、農作物等の有用生物をよりよいものへと改変したり、新たな機能変異を探索して遺伝資源を拡充したりする上でも役立つことが期待される。

研究成果の概要（英文）：Evolutionary dynamics of a polygenic system under stabilizing and directional natural selection were studied using a series of mathematical models that simulate temporal changes in the genetic composition of a panmictic population. A comparison was made between an approximate model that assumes an independent inheritance of each locus in the system versus a model that does not make such an assumption. While strict linkage equilibria are imposed in the former, the latter explicitly models linkage and recombination among loci along a chromosome. We investigated the validity and utility of the approximate theory, and found that while the computational burden was greatly reduced by the independence assumption, the outcome was not much different between the two models in the case of weak selection.

研究分野：集団生物学

キーワード：多遺伝子選択 大自由度系シミュレーション 連鎖不平衡

## 1. 研究開始当初の背景

多くの生物において広範なゲノム領域に及ぶ大規模多型データが利用可能になった今日、たくさんの遺伝子が自然選択の標的となったことが明らかにされつつある。中でもショウジョウバエは正の自然選択の効果が顕著な生物として知られている (Sella et al. 2009 PLoS Genet 5:e1000495)。ところが、ショウジョウバエと同様に分子集団遺伝解析が盛んなヒトでは、正の自然選択の効果が明瞭に認められることは滅多にない (Pritchard et al. 2010 Curr Biol 20:R208-R215)。なぜか。

それは、これまで想定されることのなかった未知のタイプの自然選択がヒトには作用しているからだと少なくない研究者が考え始めている (Pritchard & Di Rienzo 2010 Nature Rev Genet 11:665-667; Fu & Akey 2013 Annu Rev Genom Hum Genet 14:467-489; Messer & Petrov 2013 Trends Ecol Evol 28:659-669)。旧来からの適応進化のモデルは、低頻度で存在する新生突然変異が正の自然選択を受け、集団中に急速に増加し、最終的に固定に至る過程を漠然と描いていた (McCandlish & Stoltzfus 2014 Q Rev Biol 89:225-252)。このような場合、有利な突然変異に連鎖するゲノム領域には変異の著しい減少が見られる。正の自然選択によって周辺のゲノム領域から変異が取り除かれる現象は、ごみを掃いて捨てる作業になぞらえて selective sweep (選択による一掃) と呼ばれている。

突然変異の独立な固定を前提とする旧来のモデルとは対照的に、ヒトは新しい環境に適応する際、有利な新生突然変異の出現を待つのではなく、複数の遺伝子座において多型的に維持される既存の遺伝変異 standing genetic variation を有効活用した可能性が示唆されている (Hancock et al. 2010 Phil Trans R Soc B 365:2459-2468; Hernandez et al. 2011 Science 331:920-924)。このような場合、適応進化に寄与する各遺伝子座において変異を一掃する効果は部分的なものに留まる (部分的な選択一掃 partial sweep)。

旧来的な selective sweep の考え方によれば、新しい適応が進化するには新生突然変異の出現を待たねばならず、それまでの間、集団は最適値からずれた非適応的な状態に取り残される。集団は適応的な突然変異が欠乏した mutation-limited 状態にあるともいえ、突然変異が生じなければ進化も進まないことから、突然変異が適応進化を駆動する主要因であるといえる。また、有利な突然変異が一つ一つ独立に固定するため、多型的な変異間の相互作用 (エピスタシス変異) が進化に及ぼす影響は軽微なものに留まる。これは、現在の進化研究において最も支配的なエピスタシスに対する考え方 (Hill et al. 2008 PLoS Genet 4:e1000008) である。更に、適応進化に寄与する変異は、集団内多型として観察される遺伝変異とは異なるタイプの特殊な変異である可能性が示唆される。

対照的に、partial sweep の考え方によれば、集団は既存の変異を活用して環境の変動に迅速に追従できるため、常に最適な状態が実現可能である。環境変動が適応進化に直結することから、適応進化を駆動する主要因は環境変動であるともいえる。また、自然選択が複数の遺伝子に同時に作用することから、多型的な変異間のエピスタティックな相互作用が適応進化の方向性を大きく左右する可能性も無視できない。更に、普段から集団中に多型的に存在する遺伝変異が新たな適応の素材となることから、適応進化に寄与する変異は何ら特殊なものではなく、我々が日常的に目にする種内変異と大差ないことになる。

以上の対比から、partial sweep が普遍的ならば、進化をどのように捉えなおせるだろうか。

第一に、適応進化の駆動因として突然変異よりも環境変動が相対的に重要になる。進化速度は突然変異率にあまり依存せず、環境が変化するスピードに大きく左右されることになる。このことは、進化研究において、環境変動という生態学的な側面をこれまで以上に重視する姿勢に繋がる。

第二に、複数の多型的な遺伝子間の相互作用に目を向けることは、適応進化におけるエピスタシスの役割を再評価する動きに繋がる。

第三に、集団中に多型的に維持される遺伝変異が新たな適応の素材になるということは、生物機能を向上させる可能性を秘めた遺伝変異が自然集団中に潜んでいることを示唆する。

このように、partial sweep を引き起こすパラメータ条件が広く成立するのであれば、旧来の進化観が依拠してきた理論的な前提が大きく崩れることにもなり、突然変異の独立な蓄積を仮定したこれまでの議論に大きな修正が必要となることが予測される。

## 2. 研究の目的

従来理論予測に従えば、集団内変異量が少ない生物では、環境変動に対応するには新しい突然変異の出現を待たねばならず、partial sweep は稀であると予想される。逆に集団内変異量が多い生物では、既存の変異を活用して環境変動に迅速に対応できることから、partial sweep が頻発すると期待される。従って、単純に考えれば、有効集団サイズが大きく、集団内変異量も多いショウジョウバエにおいて partial sweep が頻発し、有効集団サイズが小さく、集団内変異量も少ないヒトでは旧来的な selective sweep が比較的多く認められると予想される。ところが実証研究の示すところは理論予測の正反対である。この逆転現象をもたらす要

因を明らかにすることは、有効集団サイズや突然変異率といった集団遺伝的な特性に加え、環境変動の規模や頻度といった生態要因が自然選択の働き方を左右し、迅速な環境適応を引き起こす原理を明らかにする上で重要だと考えられる。

本研究は、複数の遺伝子間の相互作用（エピスタシス）を明示的に組み込んだ集団遺伝モデルを構築し、その解析から導かれる理論予測を基に、partial sweepの普遍性の追究を目指す。partial sweepは複数の遺伝子に同時に作用する自然選択（多遺伝子選択 polygenic selection）によってもたらされるため、その理論構築には、複数の遺伝子座に及ぶ進化的な挙動を同時並行的に追跡する多遺伝子座モデルの定式化が必要である。しかしながら、遺伝子数の増加とともに数理解析に要求される計算量も飛躍的に増大することから、多遺伝子座モデルの理論構築はこれまで限定的なものに留まっている。このため、いくつかの近似計算に基づくシミュレーションモデルを開発し、近似計算の妥当性と有効なパラメータ領域を明らかにする。一連の解析を通して、有効集団サイズや突然変異率といった生物集団の遺伝的な特性に加え、環境変動の規模や頻度といった生態要因が自然選択の働き方を変化させ、適応進化のダイナミズムを左右する原理を明らかにする。最終的に、partial sweepを引き起こすパラメータ条件下で生物集団はどのように環境の変化に対応するのか、その進化的なメカニズムを解き明かす。

### 3. 研究の方法

複数の遺伝子に同時に作用する自然選択 polygenic selection による迅速な形質進化のメカニズムを明らかにするため、遺伝子座数に制限を加えない大自由度系シミュレーションモデルを定式化し、遺伝子座毎に独立した頻度変化を仮定する連鎖平衡モデル (1) と遺伝子座間の連鎖平衡を仮定せずに連鎖領域全体の頻度変化を追うハプロタイプベースモデル (2) の比較解析から、連鎖平衡を仮定する近似の有効性を検討する。

そもそもどういった状況で partial sweep が生じ、どういった状況で生じないのか。この疑問に答えるには、partial sweep を予め想定することなく、いくつかのパラメータ（集団サイズ、突然変異率、個々の突然変異が多遺伝子形質に及ぼす効果、形質に作用する自然選択の強さ、環境変動の頻度、等々）の相互作用を通して多型的な遺伝子座数が決定される中で、各遺伝子座における対立遺伝子の挙動を追跡するモデルが必要とされる。このように制約が少なく、自由度の高い多遺伝子座モデルのシミュレーション解析から、パラメータ空間中で partial sweep が生じる領域、生じない領域を特定し、その普遍性（もしくは特殊性）を明らかにする。

#### (1) 連鎖平衡モデル

自然選択が作用する遺伝子座間の連鎖が（自然選択の強さに比べて）相対的に緩い場合、組換えの効果によって遺伝子座間には連鎖平衡が近似的に保たれる。このとき、対立遺伝子の相対頻度は遺伝子座毎にほぼ独立に変化すると仮定でき、解析の簡略化と効率化が望める。連鎖平衡を仮定するシミュレーションモデルの開発と予備的な解析を進め、現有の計算解析環境の下でシミュレーション可能なパラメータ領域、特に集団サイズと多型的な遺伝子座数をどれだけ現実的な値に近付けることができるかを検討する。

#### (2) ハプロタイプベースモデル

連鎖平衡を仮定する近似モデルの有効性を評価するため、遺伝子座間の連鎖関係（ハプロタイプ構造）を明示的に組み込んだシミュレーションモデルの解析を並行して進める。遺伝子座間の平均的な組換え率を指標に、解析領域を、(a) 組換え率が高く、連鎖平衡モデルに基づく近似計算が高精度に成立する領域、(b) 組換えが極端に制限され、ハプロタイプ全体がまとまりを維持しながら進化する領域、(c) 領域 a と b に挟まれる中間域の三領域に分割し、領域 a については連鎖平衡モデルとの比較検討から近似解析の計算効率と精度を評価し、領域 b と c については代替となる近似解析の可能性を探る。

### 4. 研究成果

遺伝子座間の連鎖平衡が近似的に成り立つとき、集団全体の進化動態は各遺伝子座における対立遺伝子の頻度変化によってほぼ完全に表現できるため、連鎖平衡モデルの計算効率は集団中の個体数（有効集団サイズ）にあまり左右されない。これに対し、遺伝子座毎の対立遺伝子の組み合わせを明示的に追跡するハプロタイプベースモデルでは集団サイズとともに計算量が増加し、解析可能な個体数が大きく制限される。このため、例えば急激な個体数増加を遂げた現生人類の進化解析には不向きである。

連鎖平衡を仮定する近似の有効性を吟味するため、ハプロタイプベースモデルが適用可能な定常集団の比較解析を進め、解析的に導かれた結果（Kimura 1969 Genetics 61:893-903 他）とも照合しながら近似計算の妥当性を評価した（図 1-3）。

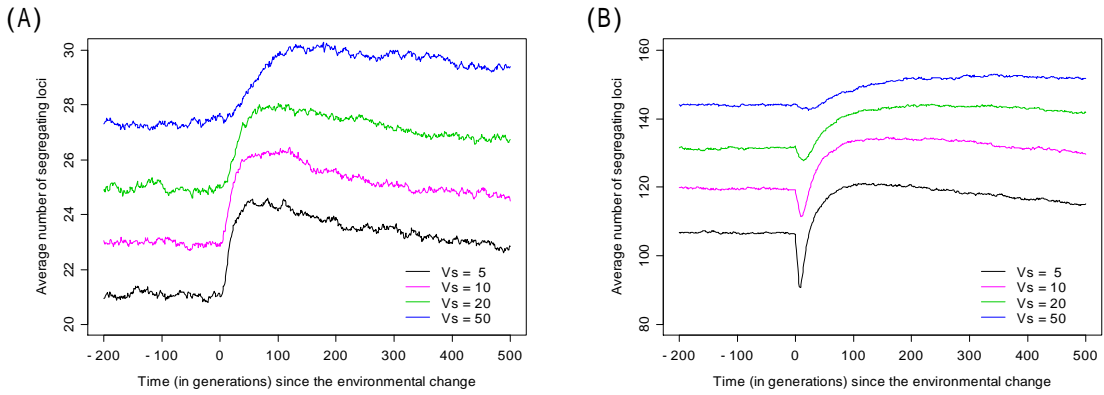


図 1. 多型的な遺伝子座数の経時変化. 環境変動後の時間 (世代数, 横軸) に対する平均分離座数の時間的な変動 (縦軸) を示す. 単一の多遺伝子形質に対してガウス型生存力選択 ( $V_s = 5, 10, 20, 50$ ) が作用し, 時刻  $t = 0$  に最適形質値が  $Z_{opt} = 0$  から  $Z_{opt} = \theta$  に瞬時に移動する環境変動を考える. 連鎖平衡モデルを仮定. (A) 形質値に対する突然変異の効果は反射ガンマ分布に従う場合. 突然変異効果の分散  $\alpha^2 = .5$ ; 総突然変異率  $U = 1e-3$ ;  $\theta = 5$ . (B) 多遺伝子形質に対する突然変異の効果はガウス分布に従う場合.  $\alpha^2 = .1$ ;  $U = 5e-3$ ;  $\theta = 10$ . その他のパラメータ: 有効集団サイズ  $N_e = 1,000$ . 自然選択に対して中立な突然変異の場合の期待値 (cf. Kimura 1969) は (A) 68.80; (B) 344.0.

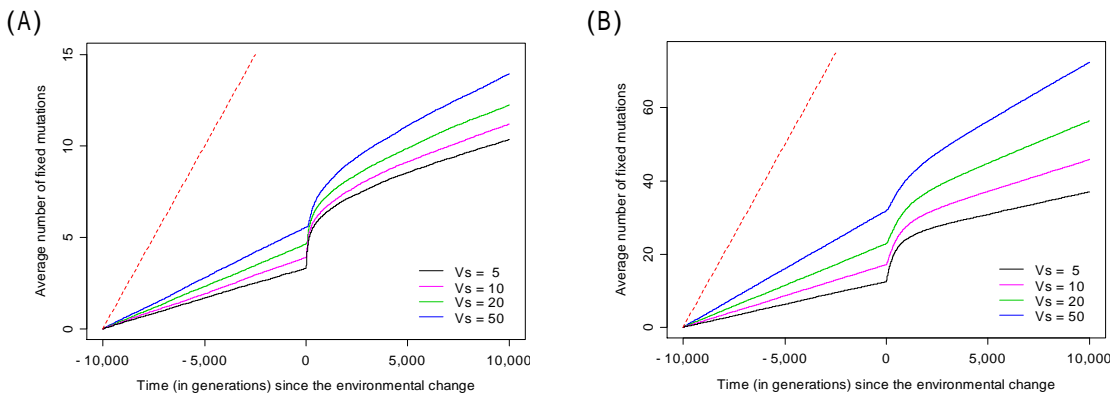


図 2. 固定した突然変異の累積数変化. 横軸: 環境変動後の時間 (世代数). 縦軸: 集団中に固定した突然変異の平均累積数. 赤い点線で自然選択に対して中立な場合の期待値を示す. パラメータは図 1 と同一.

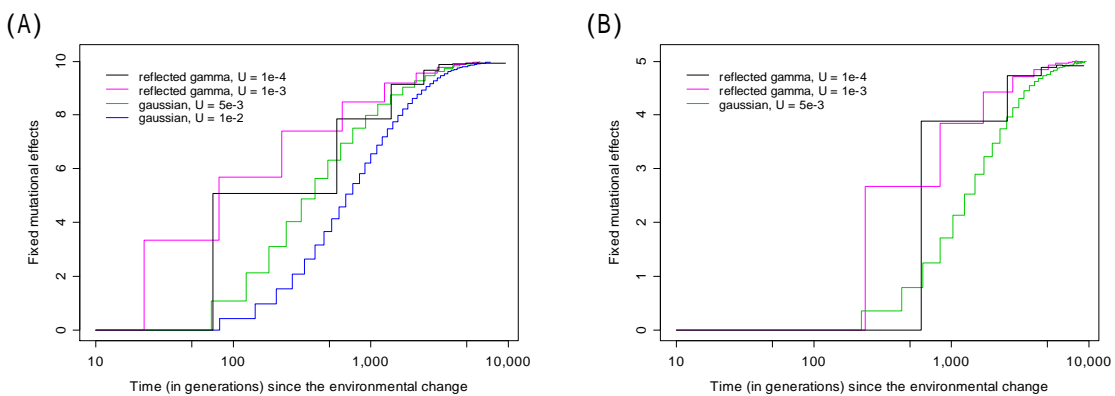


図 3. 固定した突然変異の形質値に対する累積効果. 横軸: 環境変動後の時間 (世代数, 対数軸). 縦軸: 形質値に対する固定突然変異の平均累積効果. (A)  $V_s = 10$ ;  $\theta = 10$ . (B)  $V_s = 50$ ;  $\theta = 5$ . 同一の突然変異モデルの下では, 総突然変異率  $U$  が高いときに微小な効果の突然変異が多数集積して全体的な形質変化がもたらされるのに対し, 総突然変異率が低いときは大きな効果を持つ少数の突然変異が固定するだけで新しい環境への適応がほぼ完遂される. このことから, 有利な突然変異率が高く, かつ形質に対する個々の突然変異の効果が小さいときに partial sweep は相対的に生じやすいことが伺える.

また、個体数が急激に増加した集団の一例として、ヒトの集団史を念頭に、複数回の集団ボトルネック（急激な人口の減少）に続いて世代当たり数パーセントの率で増加する集団に着目し、適応上有利な突然変異が集団中に固定する速さを連鎖平衡モデルを用いて計算した。その結果、集団増加率が自然選択の強さに比べて充分大きいとき、集団が増加に転じて暫くの間、世代毎に固定する突然変異の数が期待値を下回る過渡期が観察された（図 4）。固定する突然変異の一時的な減少は数百世代に渡って認められることから、ヒトゲノムには正の自然選択の明確な痕跡が乏しいが、更新世末期以降の急激な人口増加がその一因となったことが推察される。

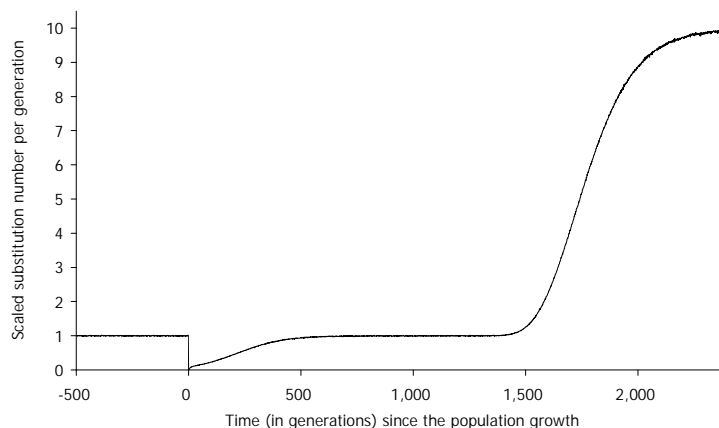


図 4 . 急激な個体数増加に伴う突然変異置換数の経時変化 . 有効集団サイズが増加してからの経過時間（世代数，横軸）に対する世代毎に固定（置換）する突然変異数の変動（縦軸）を増加前の置換数に対する相対値として示す . 個々の突然変異に正の選択（ $s = 0.01$ ）が作用し，時刻  $t = 0$  に有効集団サイズが  $N_e = 10,000$  から  $N_e = 100,000$  に瞬時に増加する個体数変動を考える . 連鎖平衡モデルを仮定 . 有効集団サイズが 10 倍に増加するのに伴い，相対置換数も 10 倍に増加するが，この増加は単調に進むのではなく，数百世代（人類集団では数千年以上に相当）に渡って初期値よりも低い置換数に留まる過渡期が観察される . このような一過性の動態は，集団サイズの増加に伴い，有利な突然変異の頻度増加が鈍化するために生じる現象である .

また，このような置換速度の変化は自然選択に対して中立な突然変異についても認められたことから，集団サイズが変化する状況下では中立進化速度と中立突然変異率が少なくとも短期的には一致しないことが示された .

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

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

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