

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26440202

研究課題名(和文) 補完的分子進化に関する理論的・実験的研究

研究課題名(英文) Theoretical and empirical studies for compensatory molecular evolution

研究代表者

長田 直樹 (Osada, Naoki)

北海道大学・情報科学研究科・准教授

研究者番号：70416270

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：DNA塩基配列やタンパク質アミノ酸配列において、二つ以上の突然変異が互いに補い合って適応度を保つように進化することを補完的分子進化と呼ぶ。本研究計画では、まず弱有害な効果が集団中に固定し、その後それを補完する適応的変異が固定するという弱有害補完的分子進化について、どのような分子メカニズムが存在するか、また、現実に存在する分子データから存在の大きさが確かめられるかについて様々な分子メカニズムを対象として検証を行った。

研究成果の概要(英文)：Compensatory molecular evolution refers to the process where the fixation of multiple mutation that are singly deleterious maintain organismal fitness by compensating their effects. In this research project, we mainly focus on the compensatory weak selection model, where the fixation of slightly advantageous mutations follow the fixation of slightly deleterious mutations in a variety of molecular systems, including protein-protein interaction and gene expression.

研究分野：集団遺伝学, 分子進化学

キーワード：分子進化

1. 研究開始当初の背景

遺伝子解析技術の発展に伴い、多くの種におけるゲノム配列が明らかになってきた。それに伴い、どのように生物のゲノム配列や遺伝子配列が進化してきたかについての詳細なモデルを立て、予測を行うことが可能になってきた。近年注目されている現象に、遺伝子間、またはタンパク質をコードするアミノ酸間の相互作用がある。相互作用を行っている二つ以上のアミノ酸サイトがどのように協調的に進化しているかについてはこれまで多くの研究が行われてきたが、その詳細については明らかになっていない。協調的な進化を説明するモデルの一つとして、補完的進化が存在する。これは一つのアミノ酸変異だけが起これば生物の適応度を下げるが、それに対応する別の変異が起これば、その有害さを補完するというモデルである。補完的進化のパターンは集団遺伝学見地から、二つの補完的変異が同時に固定する中立補完的進化、弱有害変異の固定に有利な変異の固定が続く弱有害補完的進化、の二つに分類することができる。

2. 研究の目的

本研究計画では、特に弱有害補完的進化に注目し、様々な分子メカニズムを対象として、補完的分子進化がどのように、どのくらいの規模で生物のゲノム進化に関わっているかを、理論的な考察と、実際のデータの解析により明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

本研究計画では、複数のアプローチを用いて研究を進める。まず、文献調査により、補完的分子進化が起こり得る分子メカニズムについて整理し、そのうえで、ヒトの疾患に関わる遺伝子における相互作用、弱有害変異の固定や頻度変化に関わる研究、遺伝子発現における補完的進化のそれぞれについて、ゲノム情報やゲノム多型情報を利用した解析を行う。

4. 研究成果

文献調査により、古典的な DNA 実験で用いられてきた逆方向突然変異は広義の弱有害補完的進化に相当すると考えられた。逆方向突然変異に関する理論的研究はこれまで限られた研究だけで行われており、注目されることは少なかったが、今後更に研究を続けることにより、補完的分子進化についてより多くの知見をもたらすと考えられる。ヒトの疾患に関連する遺伝子においても補完的進化が起こっている可能性があり、そ

の詳細について知ることは個人の遺伝子型から疾患リスクを予測する技術にもつながる。一つのケースとして、ヒト グロビン遺伝子(HBB)についての研究を行った。HBBは非常によく研究されてきている遺伝子であり、遺伝子に起こるほぼすべての突然変異とその表現型が報告されている希な遺伝子である。HBB 遺伝子の脊椎動物における遺伝子進化パターンを調べることで、複数のサイトが共進化していることが示唆された。しかし、HBB 遺伝子における変異と疾患との関連は他の遺伝子と比べて特殊であり、通常みられる進化的保存性と疾患との関連が薄いことが示唆されている。遺伝子発現の進化においても、プロモータなどに起こり遺伝子発現を直接変化させる *cis* 制御変異と、転写因子などに起こる *trans* 制御変異との間に補完的な進化が起こっていることが示唆されている。そのメカニズムを明らかにするため、特殊なデザインで交配されたキイロショウジョウバエの系統群についてアリル特異的遺伝子発現をゲノムレベルで定量し、*cis* 制御変異による遺伝子発現変化と、*trans* 制御変異による遺伝子発現変化の定量を行う、新しい手法を考案した。また、同様にキイロショウジョウバエにおいて *cis* 制御変異と遺伝的変異ではないエピジェネティックな効果とを同時に推定する一般線形化モデル (GLM) を考案することができた。

また、弱有害補完進化が起こるためには弱有害変異の固定が必要である。弱有害変異が集団に与える影響を調べるため、16世紀にごく少数の個体が導入されるとされるモーリシャス島産カニクイザルのゲノム解析を行った。その結果、非常に少数の個体から始まるボトルネックの影響は、その後集団中の個体数が爆発的に増えることにより、アリル頻度の分布に影響を与えるものの、遺伝的多様性はそれほど大きく減少しないことが実証的に示された。この結果は、多くの弱有害変異は低頻度で存在し、その多くはボトルネックによる遺伝的浮動によって取り除かれるため、集団としての適応度はあまり変わらないという理論的予測と一致した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計9件)

Yasuaki Takada, Ryutaro Miyagi, Toshinori Endo, Aya Takahashi, Naoki Osada*. A generalized linear model for decomposing genetic, parent-of-origin, and maternal effects on allele-specific gene expression. *G3* 7: 1-8 (2017)

Hisayuki Nomiya*, Naoki Osada, Ichiro Takahashi, Keiji Terao, Kazuya Yamagata, Osamu Yoshie. Translational repression of a splice variant of cynomolgus macaque *CXCL1L* by its C-terminal sequence. *J. Interferon Cytokine Res.* 37: 129-138 (2017)

Tomotaka Matsumoto, Katsuhiko Mineta, Naoki Osada, Hitoshi Araki*. An individual-based diploid model predicts limited conditions under which stochastic gene expression becomes advantageous. *Front. Genet.* 6: 336 (2015)

Ryutaro Miyagi, Noriyoshi Akiyama, Naoki Osada, Aya Takahashi*. Complex patterns of *cis*-regulatory polymorphisms in *ebony* underlie standing pigmentation variation in *Drosophila melanogaster*. *Mol. Ecol.* 24: 5829-5841 (2015)

Naoki Osada*. Genetic diversity in humans and non-human primates and its evolutionary consequences. *Genes & Genet. Syst.* 90: 133-145 (2015)

Chao-Li Huang, Pei-Hua Pu, Hao-Jen Huang, Huang-Mo Sung, Hung-Jiun Liaw, Yi-Min Chen, Chien-Ming Chen, Ming-Ban Huang, Naoki Osada, Takashi Gojobori, Tun-Wen Pai, Yu-Tin Chen*, Chi-Chuan Hwang*, Tzen-Yuh Chiang*. Ecological genomics in *Xanthomonas*: the nature of genetic adaptation with homologous recombination and host shifts. *BMC Genomics* 16:188 (2015)

Katsuhiko Mineta, Tomotaka Matsumoto, Naoki Osada, Hitoshi Araki*. Population genetics of non-genetic traits: evolutionary roles of stochasticity in gene expression. *Gene* 562: 16-21 (2015)

Shigeki Nakagome, Takehiro Sato, Hajime Ishida, Tsunehiko Hanihara, Tetsutaro Yamaguchi, Ryosuke Kimura, Shuhei, Mano*, Hiroki Oota*, The Asian DNA Repository Consortium. Model-based verification of hypotheses on the origin of modern Japanese revisited by Bayesian inference based on genome-wide SNP data. *Mol. Biol. Evol.* 32: 1533-1543 (2015)

Naoki Osada, Nilmini Hettiarachchi, Isaac Adeyemi Babarinde, Naruya Saitou, Antoine Blancher*. Whole-genome sequencing of six Mauritian cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) reveals a genome-wide pattern of polymorphisms under extreme population bottleneck

Genome Biol Evol. 7: 821-830 (2015)

Yasuhiro Uno*, Shotaro Uehara, Sakae Kohara, Naoki Osada, Norie Murayama, Hiroshi Yamazaki. *CYP2D44* polymorphisms in cynomolgus and rhesus macaques, *Mol. Biol. Rep.* 42: 1149-1155 (2015).

【学会発表】(計8件)

Population genomics of non-human primates: a case of Mauritian cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). Naoki Osada, Soichi Sakurai. 5th Asian Primate Symposium, Sri Jayewardenepura Sri-Lanka, 2016年10月20日

ショウジョウバエ自然集団における体色多型を生み出すメラニン合成系遺伝子群の *cis* 発現量解析 宮城竜太郎, 秋山礼良, 長田直樹, 高橋文 第17回日本進化学会大会 中央大学 2015年8月21日

Genetic differences on depression behavior between human and rhesus monkey based on gene ontology. Zheng Liu, Naoki Osada, Toshinori Endo. 生命医薬情報学連合大会2015年大会 2015年10月29-30日 京都大学宇治キャンパス(ポスター発表)

旧世界ザルにおけるサルレトロウィルスの内在化に関する進化系統解析 池田昌輝, 遠藤俊徳, 長田直樹 第32回日本霊長類学会大会 鹿児島大学 2016年7月16日(ポスター発表)

モーリシャス島産カニクイザルの24個体の全ゲノム配列の解析 櫻井聡一, 遠藤俊徳, 長田直樹 日本進化学会第18回大会 東京工業大学尾岡山キャンパス 2016年8月25-27日(ポスター発表)

Revisiting the relationship between evolutionary conservation and disease causality: a case study of beta globin gene. Sageetha Ratnayake, Toshinori Endo, Naoki Osada. 日本遺伝学会第88回大会 日本大学国際関係各部三島駅北口校舎 2016年9月7日

キイロショウジョウバエ自然集団由来のアリルサンプルを用いたトランスクリプトーム解析 長田直樹, 宮城竜太郎, 高橋文 日本遺伝学会第88回大会 日本大学国際関係各部三島駅北口校舎 2016年9月9日

アリル特異的遺伝子発現の定量によるキイロショウジョウバエ (*Drosophila*

melanogaster) の逆交雑における遺伝子発現変化の原因究明 高田恭彰, 高橋文, 宮城竜太郎, 遠藤俊徳, 長田直樹 日本遺伝学会第 88 回大会 日本大学国際関係各部 三島駅北口校舎 2016 年 9 月 9 日

【図書】(計 2 件)

Naoki Osada*. Compensatory Evolution.
In: R. Kliman, R.M. (ed.), *Encyclopedia of Evolutionary Biology*, vol. 1, pp. 329-333. Academic Press (2016)

長田直樹 古代ゲノムで辿る人類史 第 7 回: 古代ゲノムの解析手法 (情報編) 細胞工学 34:1092-1095 (2015)

【産業財産権】

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長田直樹 (Osada, Naoki)

北海道大学・情報科学研究科・准教授

研究者番号: 70416270