

平成 21 年 5 月 28 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19570226

研究課題名（和文） ゲノム情報を活用した人類学研究の新ストラテジー構築

研究課題名（英文） A new strategy for anthropological studies applying genome information

研究代表者

太田 博樹（OOTA HIROKI）

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・助教

研究者番号：40401228

研究成果の概要：

ゲノム情報からヒトにおいて環境適応に関連してきた可能性のある多型が見つかる。これらについて（1）機能解析を行うための実験モデル生物としてメダカ (*Oryzias latipes*) が有望であることが明らかになった。また（2）ゲノム中で人類集団間での対立遺伝子（アレル）頻度が大きく異なることが知られていたアルコール脱水素酵素（ADH）遺伝子クラスターについて、全ヒト多様性のうち、東アジアにおいて正の自然淘汰の強い証拠が検出された。これらの成果はヒトゲノム多様性の進化的意義を知る上で有用な知見である。

交付額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| 2007 年度 | 2,200,000 | 660,000 | 2,860,000 |
| 2008 年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：人類学

キーワード：分子人類学 ゲノム人類学 適応進化 多型 生体機能解析 多因子疾患

1. 研究開始当初の背景

(1) 世界的動向として、ヒトゲノム計画の完了（2003年）そして国際 HapMap 計画（2005年）以来、ヒトや近縁種（霊長類を含む脊椎動物）のゲノム情報が膨大に蓄積されてきている。

(2) 自然人類学は、古くから「ヒトの進化（系統・適応）」の解明に取り組んできた。

2. 研究の目的

本研究課題は、自然人類学の古典的テーマ（ヒトの系統進化や環境適応）を解き明かすため、21世紀になって爆発的に蓄積されつつあるヒト（およびヒト以外の生物）のゲノム全体の膨大な情報を有効に活用する、その新ストラテジーを構築することを目的とする。

3. 研究の方法

ヒト集団内に見られる遺伝子多型（特に SNP と呼ばれる一塩基多型）は国際 HapMap 計画の進展により既に 300 万個をゆうに超える数に上っている。これらの SNP の中には集団間で大きなアレル頻度差を示すものがある。これらは遺伝的浮動により偶然により生じた差である場合が多いが、中には地域集団の地理的環境への適応による頻度の偏りである可能性もある。すなわち、こうした SNP を解析することは、ヒトの適応進化を明らかにする重要な鍵となる。そこで以下の 4 つのアプローチから SNP データに基づく新ストラテジー構築を目指す。

- (1) ヒト集団間で高いアレル頻度差を示す非同義 SNP (アミノ酸置換を起こす多型) に着目し、アレル間の生化学的機能差を解析するためのモデル生物実験系を構築する。
- (2) 既に生化学的機能差がよく知られている高アレル頻度差を示す SNP について、ヒト集団内で、その SNP を含むゲノム領域のハプロタイプ・連鎖不平衡解析を行い、集団遺伝学的解析から正の自然選択を検出し、また他の霊長類とその SNP を含むゲノム領域の塩基配列を比較し、環境適応の意義を考察する。
- (3) ゲノムワイド関連解析などで見つかってきている多因子疾患の原因候補遺伝子に着目し、地域集団での原因アレル頻度を調べ、環境適応との関連を考察する。
- (4) 国際 HapMap ではヒト集団をアフリカ人、ヨーロッパ人、東アジア人の 3 集団に分類したが、より詳細な地域集団（特に東アジア）において調査し、ゲノム情報から集団階層構造や地域集団間の遺伝的近縁性を明らかにする。その結果から、詳細な地域集団間で観察されたアレル頻度差が、偶然によるものなのか、それとも環境適応なのかを判断とする指標を作る。

4. 研究成果

成果(1)は「5 主な発表論文等〔雑誌論文〕原著論文（全て査読あり）」のリストに相当し、成果(2)は同リストに相当する。なお、成果(3)(4)は論文準備中であり、内容の一部を学会等で報告している。たとえば、成果(3)は「[学会発表]学会・シンポジウム・報告会発表」の に、(4)は に相当する。

- (1) ヒト集団のアナロジーとして野生メダカは有用なモデルである：ヒト SNP 機能解

析のモデル生物として脊椎動物であることが望ましい。そこでメダカに着目した。メダカは多様性に富み、野生集団の入手が比較的容易である。またモデル生物としての歴史も古く、分子生物学実験系がよく整備されている。リソースとして系統維持も充実し、しかも最近ゲノム全配列が公表された。私たちはまず野生メダカ集団をヒト集団のアナロジーと考え、集団内・集団間の多様性を分析した。この結果、メダカの高い集団間多様性と集団によって異なる集団内多様性という遺伝的階層構造の特徴が明らかになった (Katsumura et al. in press)。また、ヒト集団間で高アレル頻度差を示す非同義 SNP がメダカ地域集団間でも高い頻度差を示すか、11 の遺伝子座について調べたところ、それぞれ多型性は高く、しかもうち 1 つについて正の自然選択を受けてきた可能性を示す強いシグナルが観察された (Matsumoto et al. 2009)。これらの結果からヒトとの比較集団ゲノム学のモデル生物としてメダカが極めて有望であり、現在さらにモデル生物としての実験系の構築を進めている。

- (2) アルコール代謝に関する遺伝子座は環境適応と関係していそう：アルコール加水分解酵素 (ADH) およびアセトアルデヒド加水分解酵素 (ALDH) は高アレル頻度差を示す SNP を含み、それらのアレル間の生化学的機能差が明らかになっている。そこで重複遺伝子である *ADH* クラスターの霊長類での進化を調べたところ、ヒトで 3 つあるクラス I *ADH* 遺伝子は、類人猿でも 3 つあり、しかもそれぞれ多少異なる進化速度を示していた。すなわち、3 つの遺伝子は機能分化し、それぞれの種で独特の役割を果たしてきた可能性が示唆された (Oota et al. 2007)。また世界 40 人類集団（約 2000 検体）について、クラス I *ADH* 遺伝子クラスターのハプロタイプ・連鎖不平衡解析を行った結果、東アジア人で正の自然淘汰を受けた強い証拠が得られた (Han et al. 2007)。さらに、*ALDH2* 遺伝子の東アジア特異的なアレルについて、東アジアの少数民族を含む詳細な調査を行ったところ、中国南部で頻度が高いことが示され、東アジア特異的なアレルの起源に関する手がかりが得られた (Luo et al. 2009)。これらの結果はアルコール代謝に関わる遺伝子が環境適応と強い関係があることを示唆する。現在、その適応の要因が何である

か、より多くの霊長類（原猿や新世界ザル）やヒト集団（琉球諸島住民）の分析を進めている。

- (3) **クローン病原因アレルは地域集団特異的である**：多因子疾患のモデルとしてクローン病をとらえ、クローン病の原因候補としてヨーロッパ人で同定されてきた 8 個の遺伝子を日本人の患者で調べたところ、日本人ではアレル自体が存在しなかったり、多型はあっても病気との相関が示されなかった。現在、これらの遺伝子座位についてハプロタイプ・連鎖不平衡解析を行っている。
- (4) **琉球諸島民は台湾原住民と遺伝的近縁性が低い**：日本の自然人類学は「ヒトの進化」における地域的集団の系統形成に関する身近な例として「日本人の起源」をテーマとしてきた。従来これらは骨の形態データをもとに研究が進められてきた。が、分子生物学が台頭した 1980 年代以降は個別の遺伝子（ミトコンドリア遺伝子や Y 染色体、HLA など）を分析する研究が広まった。しかし、日本列島の最南西に位置する琉球諸島のヒト集団については、その多様な島々の環境があるにもかかわらず、沖縄本島のヒト集団をその代表としてきた。近年、歯牙の形態から琉球諸島に含まれる先島諸島は、特定の形質において台湾原住民との共通性が示された。ゲノムワイド SNP 解析を行い、これらの集団階層構造を調査するための前段階（予備研究）として、ミトコンドリア DNA、Y 染色体、常染色体上の STR 多型を分析した。その結果、先島諸島民は遺伝的に沖縄本島に一番近く、地理的により近い台湾原住民とは遺伝的近縁性が低いことが示された。さらに、Y 染色体はアイヌとの関連を示唆し、日本人の起源を探る上で、琉球諸島が重要な対象であることが明らかになった。

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 6 件)

原著論文（全て査読あり）

（*は責任著者、#は同等貢献著者、二重下線は代表者、下線は分担者、点線下線は研究協力者、波下線は海外協力者）

Y. Matsumoto[#], H. Oota^{#*}, Y. Asaoka, H. Nishina, K. Watanabe, J.M. Bujnicki, S. Oda, S. Kawamura, H. Mitani*
Medaka: a promising model animal for comparative population genomics
BMC Research Notes 2:88-96 (2009)

T. Katsumura, S. Oda, S. Mano, N. Suguro, K. Watanabe, H. Mitani, H. Oota^{*}, S. Kawamura
Genetic differentiation among local populations of medaka fish (*Oryzias latipes*) evaluated through grid- and deme-based sampling
Gene (in press)

H.R. Luo, G.S. Wu, A.J. Pakstis, L. Tong, H. Oota, K.K. Kidd, Y.P. Zhang*.
Origin and dispersal of atypical aldehyde dehydrogenase *ALDH2487Lys*
Gene 435:96-103 (2009)

Y. Han[#], S. Gu[#], H. Oota, M.V. Osier, A.J. Pakstis, W.C. Speed, J.R. Kidd, K.K. Kidd*
Evidence of positive selection on a Class I ADH locus
American Journal of Human Genetics 80: 441-456 (2007)

H. Oota^{*}, C.W. Dunn, W.C. Speed, A.J. Pakstis, M.A. Palmatier, J.R. Kidd, K.K. Kidd
Conservative evolution in duplicated genes of the primate Class I ADH cluster
Gene 392: 64-76 (2007)

〔学会発表〕(計 23 件)

国際会議での招待講演

H. Oota

Title: How Do We Link between Genome Information and Experimental Biology?
The 1st International Symposium of the Global COE project "from Genome to Ecosystem" (Mar. 19, 2008 Kyoto, Japan)

H. Oota

Title: Human genome diversity in East/Southeast Asia
21st Pacific Science Congress. Diversity and Change: Challenges and opportunities

for managing natural and social systems in Asia Pacific (Jun. 14. 2007 Naha, Okinawa, Japan)

H. Oota

Title: Anthropological view of personalized medicine – How to use genome diversity data?
IBC 's 2nd Annual International Conference and Exhibition. Drug Discovery and Development Partnering, Licensing and R&D Innovation Summit. Focus Session: Pharmacogenomics and Personalized Medicine (Apr. 27. 2007 Tokyo, Japan)

学会・シンポジウムでの発表 (英語)

(が発表者。代表者が共著者での発表は省略。二重下線は代表者、下線は分担者、点線下線は研究協力者、波下線は海外協力者)

H. Oota, Y. Matsumoto, Y. Asaoka, H. Nishina, K. Watanabe, J. M. Bujnicki1, S. Oda, S. Kawamura, H. Mitani

Title: Are genes that are highly diversified between human populations also variable in the medaka populations? (Poster)

The Society for Molecular Biology and Evolution, Annual Meeting (Jun. 5 -8, 2008 Barcelona, Spain)

H. Oota, A.J. Pakstis, M. Y. Lee, J.R. Kidd, K.K. Kidd

Title: Distinctive LD and haplotype frequencies in human populations extend beyond *ALDH2*. (Poster)

The American Society of Human Genetics, 57th Annual Meeting (Oct. 25, 2007 San Diego, U.S.A.)

日本語による学会・シンポジウム・研究会などでの発表

招待講演

太田博樹

Title: ヒトとメダカの集団比較ゲノム学
日本進化学会大会ワークショップ『適応遺伝子探索の新展開：ゲノム情報を用いたアプローチ』(駒場) 2008年8月23日

太田博樹

Title: 霊長類ゲノム種内種間比較の新展開

京都大学霊長類研究所共同利用プログラム・シンポジウム『霊長類ゲノムと脳・感覚研究の最前線』

(犬山) 2007年9月6日

太田博樹

Title: ゲノム科学における「ヒト」の位置
日本霊長類学会 第23回大会 人類学関連学会協議会合同シンポジウム『人間=ヒトの謎をめぐって』(彦根) 2007年7月16日

セミナー講演

太田博樹

Title: ヒト全ゲノム配列決定以降の分子人類学
東京大学・大学院新領域創成科学研究科 人類学関連学会協議会 第3回交流会(柏) 2009年3月27日

太田博樹

Title: 人類進化とゲノム医学
佐賀大学医学部 分子生命科学セミナー(佐賀) 2008年9月8日

太田博樹

Title: 琉球諸島ヒト集団の歯冠形態と遺伝的多様性の不整合について
国立遺伝学研究所研究会『中立論の現在』(三島) 2008年7月28日

太田博樹

Title: 自然人類学的視点 ゲノム医学・創薬に生かすには?
第一製薬株式会社 研究開発本部 創薬研究室主催セミナー(東京) 2007年1月25日

学会・シンポジウム・報告会発表

(が発表者。二重下線は代表者、下線は分担者、点線下線は研究協力者、波下線は海外協力者)

中込滋樹、竹山康章、向坂彰太郎、松井敏幸、間野修平、河村正二、太田博樹

Title: クロウン病原因候補アレルの北部九州日本人における頻度
日本人類遺伝学会 第53回大会(横浜) 2008年9月29日(ポスター)

勝村啓史、尾田正二、勝呂尚之、渡辺幸治、三谷啓志、太田博樹、河村正二

Title: メダカ:ヒト多型機能解明に向けた

集団比較ゲノム解析モデル脊椎動物としての有用性の検証
第 14 回小型魚類研究会 (岡崎) 2008 年 9 月 21 日 (口頭)

勝村啓史、尾田正二、勝呂尚之、渡辺幸治、三谷啓志、太田博樹、河村正二
Title: 野生メダカにおける集団内多様性の集団遺伝学的解析
日本遺伝学会 第 80 回大会 (名古屋) 2008 年 9 月 5 日 (口頭)

覚張隆史、太田博樹、大谷進、米田穰
Title: 硬部組織遺留物におけるアミノ酸のラセミ化率と DNA 残存量の相関に関する検討
日本法医学会 第 92 次総会 (長崎) 2008 年 4 月 24 日 (ポスター)

太田博樹、松本圭史、仁科博史、浅岡洋一、渡辺幸治、尾田正二、河村正二、三谷啓志
Title: ヒト メダカ集団ゲノム解析にもとづく環境適応と関連する多型遺伝子のスクリーニング
日本分子生物学会 (第 30 回) 日本生化学会 (第 80 回) 合同大会 (横浜) 2007 年 12 月 11 日 (ポスター)

白井祐介、太田博樹、河村正二
Title: ヒト色覚変異の適応的意義検討に向けた L M オプシン遺伝子解析法の開発
日本人類学会 第 61 回大会 (新潟) 2007 年 10 月 4 日 (口頭)

松草博隆、太田博樹、河村正二、羽地都映、当真隆、石田肇
Title: mtDNA と Y-STR から見た琉球諸島 (宮古・石垣島) 住民の遺伝的多様性
日本人類学会 第 61 回大会 (新潟) 2007 年 10 月 4 日 (口頭)

松本圭史、太田博樹、仁科博史、浅岡洋一、渡辺幸治、尾田正二、河村正二、三谷啓志
Title: ヒト集団間で地理的に高度な分化を示す遺伝子はメダカでも高い地域差を示すか?
第 13 回小型魚類研究会 (東京) 2007 年 9 月 17 日 (口頭)

中込滋樹、竹山康章、向坂彰太郎、松井敏幸、河村正二、太田博樹
Title: クローン病原因候補遺伝子の集団遺

伝学解析
東京大学生命研究ネットワークシンポジウム 2007 (東京) 2007 年 9 月 15 日 (ポスター)

松本圭史、太田博樹、仁科博史、浅岡洋一、渡辺幸治、尾田正二、河村正二、三谷啓志
Title: ヒト集団で高度な分化を示す非同義置換 SNP を含む遺伝子はメダカでも高い地域差を示すか?
東京大学生命研究ネットワークシンポジウム 2007 (東京) 2007 年 9 月 15 日 (ポスター)

太田博樹、松本圭史、渡辺幸治、尾田正二、河村正二、三谷啓志
Title: 高 F_{st} 値非同義置換をもつヒトの遺伝子はメダカ近縁種内でも多様か?
日本進化学会 第 9 回大会 (京都) 2007 年 8 月 31 日 (口頭)

[図書] (計 3 件)

総説 (査読なし)

太田博樹
ゲノムが語るメダカとヒトの多様性
総研大ジャーナル No. 13 特集『メダカの科学』: メダカ研究の最前線 pp15-17
2008 年 3 月 31 日

太田博樹
ゲノム科学と人類学 世界の動向と今後の展望 / Genome Sciences and Anthropology. 人類学雑誌 第 115 巻 pp73-83 2007 年 12 月 22 日 (with English abstract)
Anthropological Sciences (Japanese Series)

太田博樹
霊長類 - ヒト 進化速度のパラドクス: “パラドクス” についてのイントロダクション
生物の科学 遺伝 別冊 No.20 進化でどこまでわかるか? 日本進化学会 2006 年大会特集 pp127-128 2007 年 1 月 (NTS)

[その他]

太田博樹 (代表者) 研究室ホームページ
<http://www.jinrui.ib.k.u-tokyo.ac.jp/oota/index.html>

河村正二 (分担者) 研究室ホームページ
<http://www.jinrui.ib.k.u-tokyo.ac.jp/ka-wamura-home.html>

尾田正二（分担者）研究室ホームページ
<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/K-medaka/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

太田 博樹 (OTA HIROKI)
東京大学・大学院新領域創成科学研究科・助教
研究者番号：40401228

(2) 研究分担者

尾田 正二 (ODA SHOJI)
東京大学・大学院新領域創成科学研究科・講師
研究者番号：50266714

河村 正二 (KAWAMURA SHOJI)
東京大学・大学院新領域創成科学研究科・准教授
研究者番号：40282727

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

松草 博隆 (MATSUKUSA HIROTAKA)
東京大学・大学院新領域創成科学研究科・修士課程 (当時)

松本 圭 (MATSUMOTO YOSHIFUMI)
東京大学・大学院新領域創成科学研究科・日本学術振興会特別研究員 (当時) (現在：理化学研究所・脳科学研究センター)

中込滋樹 (NAKAGOME SHIGEKI)
東京大学・大学院新領域創成科学研究科・博士課程 3 年

勝村 啓史 (KATSUMURA TAKAFUMI)
東京大学・大学院新領域創成科学研究科・博士課程 1 年

(5) 海外協力者

Kenneth K. Kidd
Yale University School of Medicine
Professor