

研究種目：基盤研究(S)
 研究期間：2004～2008
 課題番号：16107001
 研究課題名(和文) 環境との関係で冗長になった遺伝子の退化による生物の進化
 研究課題名(英文) Evolution by loss of genes that have become redundant in relation to changing environments
 研究代表者
 高畑 尚之(TAKAHATA NAOYUKI)
 総合研究大学院大学・学長
 研究者番号 30124217

研究成果の概要：生物進化の道筋は、その生物を取り巻く生物的・物理的環境によって決められてきた。種の個別性とは既存の遺伝子の発現をその生息環境に適応させて整理した結果である。本研究では、このような作業仮説に基づき、数百万年の期間に獲得されたヒトの個別性に関する遺伝的変容を探った。また、同様の観点から、家禽化に伴うニワトリの遺伝的変容を研究し、作業仮説の一般性を検証した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2004年度	16,200,000	4,860,000	21,060,000
2005年度	16,000,000	4,800,000	20,800,000
2006年度	16,000,000	4,800,000	20,800,000
2007年度	16,000,000	4,800,000	20,800,000
2008年度	16,000,000	4,800,000	20,800,000
総計	80,200,000	24,060,000	104,260,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：基礎生物学・遺伝ゲノム動態

キーワード：偽遺伝子、遺伝子発現、環境と生物、ゲノム

1. 研究開始当初の背景

本研究は、基盤研究(A)「人類および近縁霊長類の遺伝的多様性と遺伝的未来」(平成8年-11年)および「支えあう生物多様性のポストゲノム科学」(平成12年-15年)の成果として得られた「環境との関係で冗長となった遺伝子の退化による生物の進化」という新しい視点から、特にゲノムの進化に関わる環境の影響を明らかにすることを目的とした。

生物進化の道筋は、当該の生物を取り巻く生物的・物理的環境によって決められてきた。各生物が有する生理・形態学的な個別性は、その生物に固有な環境の反映である。こうした環境依存のかつ環境駆動的な生物進化のテンポとモードは、新たな遺伝子を獲得することで達成できることもありうるが、それは遺伝子が変化する速度と環境変動の速度が調和している場合に限られる。生物はこれより早く変動する環境には新規遺伝子の獲得では応答できないし、さらに早く変動する

環境には絶滅の危険が増すばかりである。従って、ゲノムに劇的な変化をきたすことなく起きた種の分化や生物の個別性・多様性をもたらす環境変動とは、新規遺伝子を創出する過程より早く、また生物を絶滅させない程度に緩慢に起きたものである。言い換えれば、種の個別性の獲得とは、既存の遺伝子の発現量を変化させたり偽遺伝子として無用な遺伝子を整理してきた過程であるといえる。本研究では、数百万年のオーダーで起きる種の個別性の獲得と既存の遺伝子における発現量の調節や偽遺伝子化の過程を解明し、生物の個別性の遺伝的基盤を究明するとともに、同じテンポで起きる環境変動との係わりを探る。また、同様の観点から家禽を例にとり、人為選択に対する遺伝応答を究明する。

2. 研究の目的

本研究では以下の三つのテーマを掲げる。まず第1のテーマはヒトとヒトを取り巻く生物的・物理的環境との関係性をゲノムレベルで明らかにし、現在のヒトゲノムが如何に過去の環境を反映したものであるかを実証することである。

ヒトとチンパンジーのゲノム DNA の配列は1%程の違いしかない。一方で、大きく異なる2種の表現形質の違いは遺伝子の発現調節の違いによると推測されて以来すでに4半世紀経つが、その実態はいまだに不明である。しかし、最近ではヒトや霊長類で顕著に遺伝子（発現）の消失（抑制）が起きている例が知られるようになってきた。その代表的な例は、最大級のコピー数を有する嗅覚受容体遺伝子族である。また、毛髪ケラチンタイプ I やアセチルノイラミン酸水酸化酵素遺伝子のヒト特異的な機能の消失もある。遺伝子発現の調節という観点にたつて、ヒトの進化をゲノムレベルで究明する動きが米国やドイツではじまっているが、環境との関係性の視点に乏しく、新しい自然観を構築することまで意図されていない。本研究では、まず、ヒトでの遺伝子発現のパターンを他の霊長類、とくにチンパンジーとの比較することを行う。

本研究では、形態的・生理的な違い

が顕著である皮膚での遺伝子発現の種間差に着目する。定量的な発現量の差を明らかにした上で、遺伝子のプロファイルを明らかにする。また発現量の違う遺伝子のなかでも、ヒトで発現を失っている遺伝子に着目し、ヒト特異的な偽遺伝子化のプロセスも明らかにしていく。

進化生物学にゲノム科学の技術や成果を応用することは今後ますます盛んになると予想されるが、その成果を明日の人類のために活かすことを明確に意図する必要がある。それを代表者のライフワークとして取りまとめ、当該分野のこれからの研究者に対して社会における科学の役割として例示する。

第2のテーマは、環境との関係性に基づくゲノム進化の普遍性とその意味論を展開するため、家禽化という人的環境変化にともなうニワトリゲノムの変容の研究である。このために、ニワトリとその祖先種の野鶏のゲノムを比較し、家禽化に伴いニワトリゲノムに起きた変化とその変化の時間スケールを明らかにすることである。

第3のテーマは、ニワトリと同様に環境とゲノム進化の関係性を明らかにするために極限環境のひとつである南極海に生息するスズキ類ノトセニア亜目のゲノム変容を探索する。特に、代謝や免疫系での遺伝子の変化と生息環境の変化の関連を明らかにする。

3. 研究の方法

遺伝子発現については RNA を用いて発現遺伝子の種類と量の比較を行った。他にゲノムデータベースや文献検索などで、偽遺伝子の同定、近縁種間でのオーソログの塩基配列の決定と比較を行い、偽遺伝子化に関わる遺伝的変化等を同定した。この際に、サーマルサイクラーやパルスフィールド電気泳動装置を使用した。

4. 研究成果

本研究課題は3つのプロジェクトで構成されている。

1) ヒトとヒトを取り巻く生物的・物理的環境との関係性をゲノムレベルで明ら

かにする。

特に本研究課題ではヒトの生物学的特性がチンパンジーとの分岐以降のように獲得されたかに焦点を当てた。ヒトとチンパンジーの様な近縁種間の場合、新たな種特異性の獲得が新規遺伝子の獲得による可能性は極めて低い。そのような場合、むしろ既存の遺伝子の発現パターンを変化させている可能性が指摘されている。

ヒトとチンパンジーでどの程度発現遺伝子の量や種類が異なるのかを明らかにするためにヒトとチンパンジーの皮膚で発現する遺伝子のプロファイルを比較した。その結果、ヒトとチンパンジーで100倍以上の遺伝子発現量に違いのある遺伝子がおよそ200あることが明らかとなった。この中で、チンパンジーで発現量が高い遺伝子とそれとは反対にヒトで発現量が高い遺伝子との割合はほとんど半々である。これらの遺伝子の機能をみると、特にチンパンジーで高い発現量を示した遺伝子の4割がケラチンおよびケラチン関連タンパク質であった

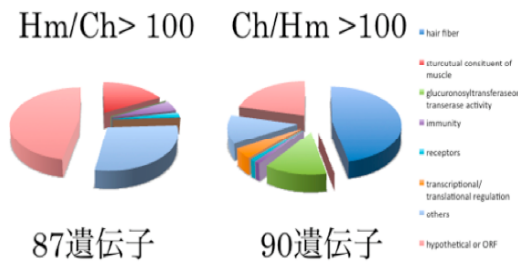


図1 皮膚発現遺伝子プロファイルの比較

ヒトとチンパンジーでの発現パターンの違いを知るために、ヒト特異的偽遺伝子にも着目した。すでに文献やデータベースで報告されている大きな遺伝子族の中のヒト特異的偽遺伝子を除き、11 遺伝子を調べた。その結果、およそ半数にあたる6 遺伝子座で、ヒト以外の霊長類でも独立に偽遺伝子化していることがわかった。偽遺伝子化は遺伝子重複による機能的冗長さにより、もたらされると考えられてきたが、本研究課題で明らかになった様々な霊長類の系統での独立な偽遺伝子化の例（偽遺伝子化の収れん進化）は、機能的冗長さが、環境変化の様な外部要因でも起きうることを明らかにした。

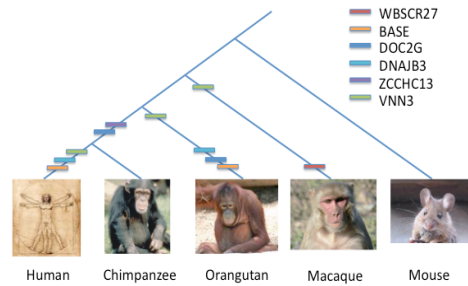


図2 偽遺伝子化の収れん進化

その他に、霊長類での苦味受容体遺伝子群、主要組織適合性抗原遺伝子群(MHC)での分子進化、性染色体上の遺伝子の分子進化とゲノム構造の関連などについて研究を遂行した。特に苦味受容体遺伝子群とMHCの分子進化は、いずれも外部環境に強く依存することが期待されるが、特に偽遺伝子化のタイミングには両者の間に大きな違いがある。このタイミングの違いはこれらの遺伝子の機能的な違いを反映するものと考えられる。

2) 環境との関係性に基づくゲノム進化の普遍性とその意味論を展開するために、家禽化という人為的環境変化に伴うニワトリゲノムの変容を明らかにする。

ニワトリと野鶏18個体と、ウズラ、シチメンチョウ、データベースにある“野鶏”の25 遺伝子座、30 のイントロンの配列を比較した。その結果、ニワトリに最も近縁なのは赤色野鶏であること、ニワトリと青襟野鶏、赤色野鶏との間で遺伝子浸透が起きていること、家禽化に伴い各品種内ではホモ接合度が高くなっていったが、集団内の遺伝的多様性の減少はみられなかったこと等が明らかになった。ニワトリは家禽化され様々な品種があるものの、遺伝的多様性は野鶏と同程度であることは、品種化に関与する遺伝子座の数が極めて少ないことを意味する。

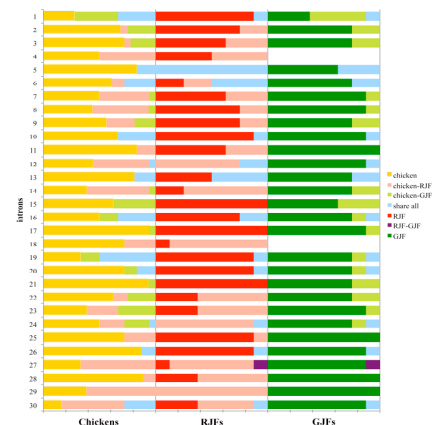


図3 ニワトリと野鷄での共有されるハプロタイプの割合

3) 極限環境である南極海に生息するスズキ類ノトセニア亜目のゲノムの変容を明らかにする。

ノトセニア亜目魚類の塩基配列の分子進化学的な解析から、ノトセニア亜目魚類において免疫系遺伝子は正の自然選択を受け進化していること、ノトセニア亜目魚類の一部の系統で偽遺伝子となっている遺伝子について正常な機能をもつ遺伝子を保持している種でも特異的な進化をおこしていることを明らかにした。

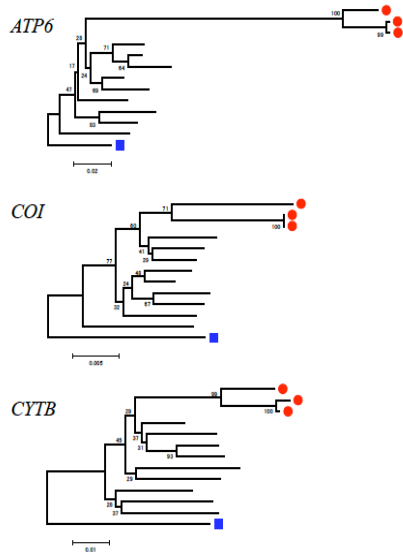


図4 ミトコンドリア遺伝子の分子進化
赤：ノトセニア亜目魚類
無印：スズキ目の魚類
青：外群

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 21 件)

- ① Sawai, H., Go, Y. and Satta, Y. Biological implication for loss of function at major histocompatibility complex loci. *Immunogenetics* 60: 295-302,(2008), 査読有
- ② Samonte, I. E., Satta, Y., Sato, A., Tichy, H., Takahata, N. and Klein, J. Gene flow between species of Lake Victoria haplochromine fishes. *Mol. Biol. Evol.* 24: 2069-2080,(2007), 査読有

- ③ Oka, T., Ino, Y., Nomura, K., Kawashima, S., Kuwatama, T., Hanada, H., Amano, T., Takada, M., Takahata, N., Hayashi, Y. and Akishinomiya, F. mtDNA sequences show Japanese native chickens have multiple origins. *Animal Genet.* 38: 287-293,(2007), 査読有
- ④ Iwase, M., Kaneko, S., Kim, H., Satta, Y. and Takahata, N. Evolutionary history of sex-linked mammalian amelogenin genes. *Cells Tissues Organs* 186: 49-59,(2007), 査読有
- ⑤ Takahata, N. Molecular clock: An anti-neo-Darwinian legacy. *Genetics* 176: 1-6,(2007), 査読有
- ⑥ Udaka, T., Okamoto, N., Aramaki, M., Torii, C., Kosaki, R., Hosokai, N., Hayakawa, T., Takahata, N., Takahashi, T. and Kosaki, K. An Alu retrotrans-position-mediated deletion of CHD7 in a patient with CHARGE syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 143: 721-726,(2007), 査読有
- ⑦ Bhowmick, B. K., Satta, Y. and Takahata, N. The origin and evolution of human ampliconic gene families and ampliconic structure. *Genome Res.* 17: 441-450,(2007), 査読有
- ⑧ Sato, J. J., Tsuru, Y., Hirai, K., Yamaguchi, Y., Mekada, K., Takahata, N. and Moriwaki, K. Further evidence for recombination between mouse hemoglobin-beta b1 and b2 genes based on the nucleotide sequences of intron, UTR, and intergenic spacer regions. *Genes, Genet. Syst.* 81: 201-209,(2006), 査読有
- ⑨ Kaneko, S., Aki, I., Tsuda, K., Mekada, K., Moriwaki, K., Takahata, N., and Satta, Y. Origin and evolution of processed pseudogenes that stabilize functional Makorin1 mRNAs in mice, primates and other mammals. *Genetics* 172: 2421-2429,(2006), 査読有
- ⑩ Hayakawa, T., Aki, I., Varki, A., Satta, Y. and Takahata, N. Fixation of the human-specific CMP-N-acetylneuraminic acid hydroxylase pseudogene and

implications of haplotype diversity for human evolution. *Genetics* 172: 1139-1146 (2006), 査読有

- ⑪ Go, Y., Satta, Y., Takenaka, O., and Takahata, N. Lineage-specific loss of function of bitter taste receptor genes in humans and non-human primates. *Genetics* 170: 313-326,(2005), 査読有
- ⑫ Satta, Y., Hickerson, M., Watanabe, H., OhUigin, C., and Klein, J. Ancestral population sizes and species divergence times in the primate lineage on the basis of intron and BAC end sequences. *J. Mol. Evol.* 59: 478-487,(2004), 査読有
- ⑬ Satta, Y., and Takahata, N. The distribution of the ancestral haplotype in finite stepping-stone models with population expansion. *Mol. Ecol.* 13: 877-886,(2004), 査読有
- ⑭ Sawai, H., Kawamoto, Y., Takahata, N., and Satta, Y. Evolutionary relationships of major histocompatibility complex class I genes in simian primates. *Genetics* 166:1897-1907,(2004), 査読有

[学会発表] (計 39 件)

- ① 高畑尚之 「遺伝子の退化によるヒトの進化-尿酸酸化酵素遺伝子を例として」、第41回日本痛風・核酸代謝学会、ランチョンセミナー、福井、2月14・15日、2008
- ② 高畑尚之 「環境とゲノム」、生態学会シンポジウム『ゲノム進化学と生態学』、福岡、3月15日、2008
- ③ Satta, Y. 「Evolutionary origin of peptideglycan recognition proteins in the vertebrate innate immune system」 22nd European Immunogenetics and Histocompatibility Conference, Satellite Symposium “MHC gene polymorphism and evolution”, Toulouse, 2-5 April, 2008
- ④ 颯田葉子 「機能を失った遺伝子の進化-偽遺伝子の生物学的意味」、日本バイオインフォマティクス学会、第19回システムバイオロジー研究会、横浜、6月27日、2008
- ⑤ 大田竜也 「極限環境におけるノトセニア亜目硬骨魚類の分子進化」 第77回岩手大学COEフォーラム、岩手大学、11月28日、2008
- ⑥ 高畑尚之 「Motoo Kimura: An original thinker on evolution in Japan」、JSPS サマープログラム、葉山、7月18日、2007
- ⑦ 高畑尚之 「The current status of the neutral theory of molecular evolution」、遺伝学会ミニシンポジウム『分子進化の中立説: これまでの40年とこれから』、岡山、9月19日、2007
- ⑧ 颯田葉子 「ヒト特異的な遺伝的变化」、BRCセミナー、筑波、5月31日、2007
- ⑨ 颯田葉子 「偽遺伝子と進化医学」、国立遺伝学研究所シンポジウム『ヒトゲノム多様性に基づく進化医学の発展』、三島、10月3日、2007
- ⑩ 颯田葉子 「人類特異的な遺伝的变化と人類進化」、人間行動進化研究会、葉山、12月8日、2007
- ⑪ 高畑尚之 「アミノ酸の合成酵素と味覚受容体遺伝子群の進化と退化」、ICAAS 「アミノ酸の科学 シリーズ講演会」 第六回 -進化の視点から栄養を考える-、東京、4月13日(2006)
- ⑫ Takahata, N., Evolution of primate sex chromosomes and sex-linked genes. Masatoshi Nei Legacy Symposium, Genomes, Evolution & Bioinformatics 2006 (SMBE), Arizona State University, May 24-28, 2006
- ⑬ 高畑尚之 「集団遺伝学理論および分子進化に関する研究」、第8回進化学会、木村賞受賞講演、東京、8月29日-31日、2006
- ⑭ 高畑尚之 「生物の進化と病気」、人間行動進化研究会、東京、12月2日、2006
- ⑮ 高畑尚之 「人間の由来と病気」、日本文学研究専攻特別講義、12月14日、2006
- ⑯ 大田竜也 「スズキ類ノトセニア亜目魚類における多重遺伝子族の進化」 日本分子生物学会2006フォーラム、シンポジウム「生物進化の遺伝メカニズム-生

物環境適応と重複遺伝子の分子進化」
名古屋、12月6-8日、2006

- ⑰ Go, Y., Satta, Y., Kuno, K., and Takahata, N. Reduced repertoires of olfactory receptor genes in marine mammals, Cetacea. Annual meeting for Society for Molecular Biology and Evolution, Auckland Convention Center, New Zealand, June 19-24 (2005)
- ⑱ Sawai, H., Satta, Y., and Takahata, N. A large ancestral population size and the origin of domestic chickens. Annual meeting for Society for Molecular Biology and Evolution, Auckland Convention Center, New Zealand, June 19-24 (2005)
- ⑲ Kaneko, S., Tsuda, K., Mekada, K., Moriwaki, K., Takahata N., and Satta, Y. Origin and evolution of processed pseudogenes that stabilize functional Makorin1 mRNAs in mice, primates and other mammals. Annual meeting for Society for Molecular Biology and Evolution, Auckland Convention Center, New Zealand, June 19-24 (2005)

〔図書〕 (計 2 件)

- ① 颯田葉子・斎藤成也 「遺伝子からみたヒトの進化」 シリーズ進化学 第2巻「ヒトの進化」第2章、岩波書店(2006)
- ② 郷康広・颯田葉子「環境をく感じる」 岩波サイエンスライブラリー、岩波書店(2009)、114ページ

〔その他〕

市民公開講演会、サイエンスカフェ等 7件

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高畑 尚之 (TAKAHATA NAUYUKI)
総合研究大学院大学・学長
研究者番号 30124217

(2) 研究分担者

颯田 葉子 (SATTA, YOKO)
総合研究大学院大学・

先導科学研究科・教授
研究者番号 20222010

大田 竜也 (OTA TATSUYA)
総合研究大学院大学・
先導科学研究科・准教授
研究者番号 30322100

(3) 連携研究者

郷 康広 (GO YASUHIRO)
総合研究大学院大学・
葉山高等研究センター・
上級研究員
研究者番号 50377123

澤井 裕美 (SAWAI HIROMI)
総合研究大学院大学・
葉山高等研究センター・
上級研究員
研究者番号 60377124

金子 聡子 (KANEKO SATOKO)
総合研究大学院大学・
葉山高等研究センター・
上級研究員
研究者番号 30456339

金 慧琳 (KIM HIE LIM)
総合研究大学院大学・
葉山高等研究センター・
上級研究員
研究者番号 60507200

井川 武 (IGAWA TAKESHI)
総合研究大学院大学・
葉山高等研究センター・
上級研究員
研究者番号 00507197

岩瀬 峰代 (IWASE MINEYO)
総合研究大学院大学・
葉山高等研究センター・
センター研究員
研究者番号 30155048