

令和元年5月17日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K07535

研究課題名(和文) ヒト特異的な脳細胞間相互作用の現生人類での進化

研究課題名(英文) Evolution of human-specific cell-cell communication in the brain of anatomically modern human

研究代表者

早川 敏之 (Hayakawa, Toshiyuki)

九州大学・基幹教育院・准教授

研究者番号：80418681

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：現生人類の精神機能における適応的進化については、これまでのところよく分かっていない。我々の以前の研究によって、糖の1種であるシアル酸に関わる分子によるヒト特異的な脳細胞間の相互作用の出現が、ヒトとしての高次精神機能の獲得に関わっていることが示唆されている。このため、その脳細胞間の相互作用の現生人類での進化を検討した。その結果、ヒト特異的な脳細胞間の相互作用は、東アジアの集団において社会や文化の変化による心理社会的ストレスに対して適応的に進化していることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで現生人類の社会や文化の変化・発展と遺伝子の進化との関係はよくわかっていなかった。本研究から得られた知見は、現生人類における社会や文化の変化・発展に、遺伝子レベルでの適応進化が関与していることをはじめ示すものとなる。そして、これまでは人文社会学的な視点で考えられてきた我々の社会・文化の変化・発展の基盤について、自然科学的な視点を新たに提供することで、社会や文化の学際的な理解への第一歩となり、現代の社会や文化の多様性の背景を知り、相互理解を深める糸口となると考えられる。

研究成果の概要(英文)：It has been suggested that the human-specific cell-cell communication mediated by Siglec-11 in the brain contributed to the gain of higher mental activity in the human lineage. To gain insight into an adaptive evolution in mental activities of anatomically modern human, the evolution of molecules involved in this human-specific cell-cell communication was examined. As a result, it was found that adaptive evolution began to operate on the human-specific cell-cell communication in East Asian populations about twenty thousand years ago. It is considered that this adaptive evolution has been driven by psychosocial stress due to change of social and cultural environments. The human-specific cell-cell communication might be therefore involved in social and cultural progresses in East Asia.

研究分野：自然人類学

キーワード：ヒトの進化 精神機能 脳

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々現生人類は様々な適応的進化を遂げてきている。そのような例として、皮膚色や乳糖耐性、マラリア耐性など、物理的環境や食環境、病原体への適応が知られている。しかし、精神機能における適応的進化についてはよく分かっていない。

シアル酸は、細胞表面糖鎖末端に位置する酸性の九炭糖であり、リガンドとして細胞間相互作用に重要な役割を果たしている。そのシアル酸を認識する受容体のひとつが、Siglec-11 である。Siglec-11 はヒト特異的に脳ミクログリアでの発現を獲得し、その脳内でのリガンドはポリシアル酸であることが示唆されている。このため、Siglec-11 のヒト特異的な脳での発現獲得は、ポリシアル酸認識によってヒト特異的な脳細胞間の相互作用を出現させたとみられる。

ポリシアル酸は、シアル酸転移酵素 ST8SIA2 によって合成され、神経細胞接着分子 NCAM に付加される。そして、Siglec-11 は神経保護機能を持つとともに、ポリシアル酸や NCAM の発現異常、脳ミクログリアの活性化、ST8SIA2 遺伝子のプロモーター多型は、社会生活を著しく損ねる認知や思考といった高次精神機能の障害である統合失調症の発症リスクに関わっている。このため、Siglec-11 を介したヒト特異的な脳細胞間の相互作用は、ヒトとしての高次精神機能に関わると考えられる。

2. 研究の目的

Siglec-11 を介したヒト特異的な脳細胞間の相互作用は、ヒトとしての高次精神機能の獲得に関わっているとみられる。そこで、このヒト特異的な脳細胞間の相互作用を構成する、ヒト特異的に脳発現を獲得しポリシアル酸を認識する Siglec-11、ポリシアル酸を合成する ST8SIA2、ポリシアル酸が付加される NCAM の現生人類での進化を調べることで、現生人類の精神機能の適応的進化について探る。

3. 研究の方法

SIGLEC11、ST8SIA2、NCAM の各遺伝子に働く正の自然選択の検討のための配列解析、および、正の自然選択の機能的な背景について知見を得るため、Siglec-11 のシアル酸認識能の解析、ST8SIA2 遺伝子のプロモーター活性の測定を行う。

(1) 配列解析

配列解析では、Coriell Cell Repositories より入手した世界集団サンプル 63 個体と The 1000 Genomes Project により公開されている 2504 個体からのハプロタイプ配列を用いた。世界集団サンプル 63 個体については、ゲノム PCR にて遺伝子断片を得た後、PCR 産物のサブクローニングによってハプロタイプの分離後配列を決定した。得られたハプロタイプ配列に対して、集団遺伝学的・分子進化学的手法にて正の自然選択の検出を行う。

(2) Siglec-11 のシアル酸認識能の解析

Siglec-11 のシアル酸認識に関わる細胞外領域とヒト免疫グロブリン G の Fc 領域との融合タンパクを作製し、糖鎖マイクロアレイにてシアル酸認識能を測定する。

(3) ST8SIA2 遺伝子のプロモーター活性の測定

ST8SIA2 遺伝子のプロモーター領域には、統合失調症の発症リスクに関わる 3 つの多型サイト (SNP) がある。そこで、この 3 つの SNP のハプロタイプ (プロモータータイプ) ごとに活性を測定する。測定に当たってルシフェラーゼアッセイを用いる。

4. 研究成果

Siglec-11 を介したヒト特異的な脳細胞間の相互作用に関わる 3 つの分子、Siglec-11、ST8SIA2、NCAM について以下の結果を得た。

Siglec-11 は、そのヒト特異的な脳での発現獲得とポリシアル酸認識によって、ヒト特異的な脳細胞間の相互作用の出現の要である。Siglec-11 のシアル酸認識に関わるドメインを進化的に解析したところ、ポリシアル酸に対する認識能の獲得は、シアル酸認識ドメインに働く機能的制約のゆるみによる、脳での発現獲得以前の前適応的な結果であることが分かった。また、Siglec-11 のシアル酸認識能を糖鎖マイクロアレイにより検討したところ、Siglec-11 はポリシアル酸とともに別のシアル酸糖鎖もリガンドとして認識していることが分かった。このことは、ポリシアル酸を介した Siglec-11 による脳細胞間の相互作用以外に、別のシアル酸糖鎖を介した脳細胞間の相互作用が存在することを示唆する。

ST8SIA2 遺伝子のプロモーター領域にある 3 つの SNP は、統合失調症の発症リスクに関わっている。我々現生人類 (新人) において、そのプロモータータイプは、主として TGT、TCT、CGT、CGC の 4 つ見つかっており、TGT、TCT、CGT はリスク型、CGC は非リスク型である。ヒト以外の霊長類 (チンパンジーとゴリラ) を調べたところ、TGT タイプのみ検出され、旧人 (ネアンデルタール人とデニソワ人) では CGT タイプのみ検出された。さらに非リスク型である CGC タイプの出現年代を調べたところ、新人と旧人の分岐以降であり、CGC タイプは新人系統で独自に出現したと考えられる。またプロモータータイプ間の機能の違いを調べるため、プロモーター活性を測定したところ、CGC タイプは他の 3 つのプロモータータイプよりも有意に低い活性を

示し（図1）、プロモーター活性が統合失調症の発症リスクに関わっていることが示唆された。つづいて、CGC タイプの集団間の頻度の偏りを調べるため、4つのプロモータータイプの世界集団での分布を調べたところ、CGC タイプは東アジアで特に頻度が高くなっていることが分かった（図2）。このような頻度の増加の背景として正の自然選択が考えられるため、配列の急速な多様化を調べる新たな統計量（ F_c ）を開発し、解析を行った。その結果、東アジア集団においてCGC タイプに正の自然選択が働いていることが分かった。この選択の働きはじめた時期は、約2万年前と推定されたため、CGC タイプに働く正の自然選択は、最終氷期以降の環境の変化と関係していると思われる。統合失調症の発症は、遺伝因子（SNP）と環境因子の相互作用で決まり、非リスク型に働く正の自然選択は、環境因子への適応と考えられる。この統合失調症発症の環境因子として、社会や文化の変化への対応での緊張からの心理社会的ストレスがよく知られている。東アジアでは最終氷期以降に大規模な集団の移動と交流がおこっており、社会や文化が大きく変化している。このため、非リスク型であるCGC タイプに働く正の自然選択は、心理社会的ストレスへの適応と考えられ、CGC タイプの増加は、東アジアでの最終氷期以降の劇的な社会・文化の変化に適応し生き抜く上で、有利に働いたとみられる。

NCAM は、ポリシアル酸が付加される分子であり、統合失調症の発症リスクに関わっている。その発症リスクに関わる SNP を中心に、ST8SIA2 と同様に正の自然選択の検出を試みたが、正の自然選択を示すシグナルは見つからなかった。

これらの結果から、ヒト特異的な脳細胞間の相互作用は、Siglec-11 における前適応的な進化を背景として出現しており、その出現後に現生人類において適応的に進化していることがわかった。そしてその適応的進化は、現生人類での社会や文化の変化・発展に関わっているとみられ、社会や文化の変化・発展といった環境と遺伝子の相互作用について考える糸口を提供する。

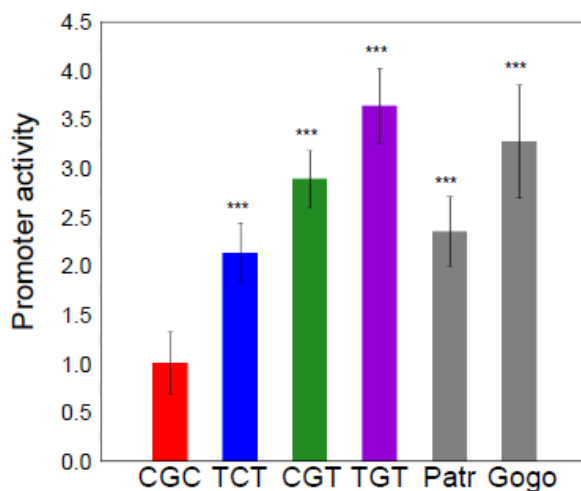


図1 . ST8SIA2 遺伝子のプロモータータイプのプロモーター活性。プロモーター活性はCGC タイプの活性を1として相対値として表す。非リスク型であるCGCタイプは、リスク型である他の3つのタイプよりも有意にプロモーター活性が低い。Patrはチンパンジー、Gogoはゴリラを示す。*** $P < 0.005$.

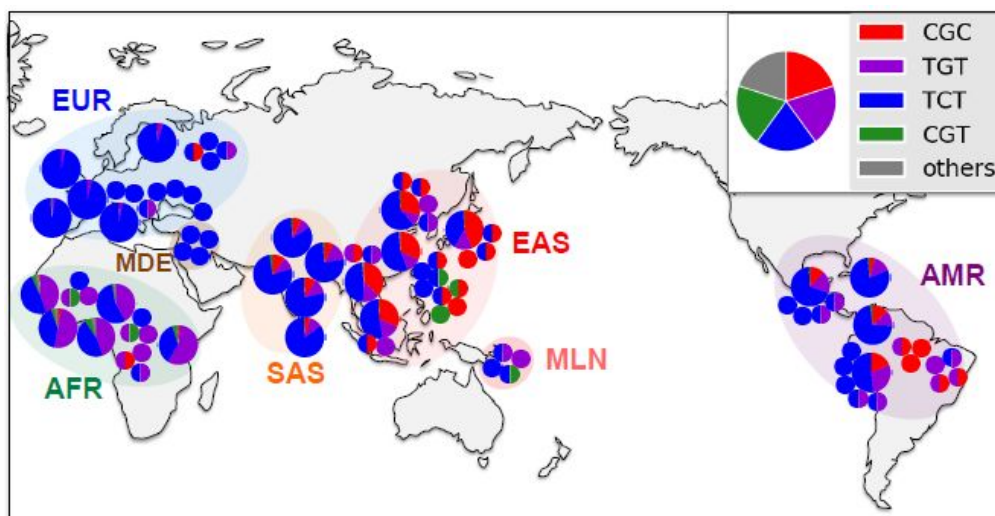


図2 . ST8SIA2 遺伝子のプロモータータイプの世界分布。世界集団を、アフリカ集団（AFR）、

中東集団 (MDE)、ヨーロッパ集団 (EUR)、南アジア集団 (SAS)、東アジア集団 (EAS)、メラネシア集団 (MLN)、アメリカ集団 (AMR) の 7 つの集団に分けて示す。大きな円は、The 1000 Genomes Project により公開されている個体の集団ごとの頻度を、小さな円は、Coriell Cell Repositories より入手した世界集団サンプル 63 個体の個体ごとの頻度を示す。ただし、由来となった場所の特定の困難な、The 1000 Genomes Project の African Caribbeans in Barbados (ACB) と Americans of African Ancestry in SW USA (ASW) は示していない。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 3件)

N.T. Fujito, Y. Satta, T. Hayakawa and N. Takahata. A new inference method for ongoing selective sweep. *Genes Genet. Syst.* 93, 149-161 (2018). 査読有

N.T. Fujito, Y. Satta, M. Hane, A. Matsui, K. Yashima, K. Kitajima, C. Sato, N. Takahata and T. Hayakawa. Positive selection on schizophrenia-associated *ST8S1A2* gene in post-glacial Asia. *PLoS ONE* 13, e0200278 (2018). 査読有

T. Hayakawa, Z. Khedri, F. Schwarz, C. Landig, S.-Y. Liang, H. Yu, X. Chen, N. T. Fujito, Y. Satta, A. Varki and T. Angata. Coevolution of Siglec-11 and Siglec-16 via gene conversion in primates. *BMC Evol. Biol.* 17, 228 (2017). 査読有

[学会発表](計 9件)

早川敏之 精神疾患関連遺伝子にみる現生人類における遺伝子と社会環境の相互作用 日本生理人類学会第1回ゲノム研究部会 2019年

早川敏之、藤戸尚子、颯田葉子、高畑尚之 ヒトゲノムからパレオアジアの文化を探る～統合失調症関連遺伝子を事例として～ 「パレオアジア文化史学」第6回研究大会 2018年

寺原匡弘、藤戸尚子、手島康介、高畑尚之、颯田葉子、早川敏之 精神疾患関連遺伝子 *ST8S1A2* にみる現生人類における社会環境と遺伝子の相互作用 日本遺伝学会第90回大会 2018年
寺原匡弘、藤戸尚子、手島康介、高畑尚之、颯田葉子、早川敏之 *ST8S1A2* 遺伝子からみたアジアにおける新人と旧人の集団間交雑 日本遺伝学会第90回大会 2018年

寺原匡弘、藤戸尚子、手島康介、高畑尚之、颯田葉子、早川敏之 精神疾患関連遺伝子 *ST8S1A2* にみる現生人類における社会環境と遺伝子の相互作用 日本進化学会第20回大会 2018年
N. Fujito, Y. Satta, M. Hane, A. Matsui, K. Yashima, K. Kitajima, C. Sato, N. Takahata, T. Hayakawa. Adaptive evolution of mental activity-related STX gene in the out-of-Africa migration. International Symposium on Evolutionary Genomics and Bioinformatics. Taiwan 2017

藤戸尚子、颯田葉子、羽根正弥、松井淳、八島健太、北島健、佐藤ちひろ、高畑尚之、早川敏之 現生人類での精神活動関連遺伝子の進化: シアル酸転移酵素 STX の低活性化による東アジア集団での適応 日本進化学会第19回大会 2017年

N. Fujito, Y. Satta, M. Hane, A. Matsui, K. Yashima, K. Kitajima, C. Sato, N. Takahata, T. Hayakawa. Adaptive evolution of mental activity-related STX gene in the out-of-Africa migration. The Annual Meeting of the Society for Molecular Biology and Evolution. U.S.A. 2017

N. Fujito, Y. Satta, M. Hane, A. Matsui, K. Yashima, K. Kitajima, C. Sato, N. Takahata, T. Hayakawa. Adaptive evolution of mental activity-related STX gene in the out-of-Africa migration. The Biology of Genomes, Cold Spring Harbor Laboratory. U.S.A 2017

[図書](計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：颯田 葉子

ローマ字氏名：SATTA YOKO

所属研究機関名：総合研究大学院大学

部局名：先導科学研究科

職名：教授

研究者番号（8桁）：20222010

(2)研究協力者

研究協力者氏名：Ajit Varki

ローマ字氏名：Ajit Varki

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。