

令和 4 年 9 月 5 日現在

機関番号：32702
研究種目：若手研究(A)
研究期間：2017～2020
課題番号：17H05014
研究課題名(和文) 遺伝的キャパシターの探索とその制御機構の解明

研究課題名(英文) Search for genetic capacitor

研究代表者

高橋 一男 (Takahashi, Kazuo)

神奈川大学・理学部・教授

研究者番号：10450199

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,000,000円

研究成果の概要(和文)：生物にとって、形や大きさの「遺伝しやすさ」というのは、進化の速度に直接影響する要因の一つである。例えば、形態、体色、行動などの形質が遺伝しやすく、特定の形質ほど有利である場合には、その生物の形質は特定の方向へと速やかに進化する事が予想される。本研究では、このような「形質の遺伝しやすさ」を制御している遺伝的なメカニズムを理解することを目的として研究を行った。その結果、そのような機能を持つと思われる遺伝子がゲノム上に複数存在する事が確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、分子シャペロンの一つであるHSP90が様々な形質の「遺伝しやすさ」に影響することをゲノム網羅的なアプローチによって示した。ゲノムの塩基配列とその結果として生じる形質の関係は必ずしも厳密に決定されている訳では無い事、また、HSP90の制御対象がゲノム全域に及んでいる可能性が示唆された。本研究で得られた知見は、生物の進化可能性に関する基礎的な理解を進めるだけでなく、育種における複雑な人為淘汰の効率化にもつながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：For organisms, heritability of shape and size is one of the factors that directly affects the rate of evolution. For example, if certain traits such as morphology, body color or behavior is easy to inherit and certain trait value is more advantageous, it is expected that the traits of the organism will evolve quickly in a certain direction. In this research, I aimed to understand the genetic mechanism controlling heritability. As a result, it was confirmed that there are multiple genes on the genome thought to have such functions.

研究分野：進化生物学

キーワード：隠蔽変異 HSP90 ゲノムワイド関連解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

遺伝的ロバストネスとは、生命システムが持つ、遺伝的な攪乱に対する恒常性を指し、ゲノムの塩基配列に生じた突然変異が表現型に影響しにくくなっている状態とも考えることが出来る。一般的に、遺伝的ロバストネスによって、表現型に与える影響が中立(突然変異が生存上有利でも不利でも無くなること)となる遺伝的変異は「隠蔽変異」と呼ばれる。この隠蔽変異は、広範な分類群の生物での存在が示唆されており、「生物学における暗黒物質」とも言われる普遍的なものであるが、その制御機構については未解明な部分が多い。遺伝的ロバストネスによる遺伝変異の蓄積は、生物の進化可能性を増大し、進化を加速させる要因となるため、その制御機構の解明は生物進化の理解だけでなく、育種における人為的進化の効率化などにも寄与しうる重要性を持つ。

研究開始時点において、遺伝的なロバストネスを担う分子である、遺伝的キャパシターの最も有力な候補と考えられているのは、分子シャペロンの一種の HSP90 だけであった。HSP90 は標的タンパク質に生じた遺伝的変異を緩衝し、隠蔽変異とする効果があるのではないかと考えられている。HSP90 の活性を低下させた時に、様々な隠蔽変異が形態異常として顕在化する事例が、昆虫、植物や脊椎動物においても知られており、広範な分類群の生物において遺伝的ロバストネスの維持に重要な役割を果たしていると考えられている。この HSP90 に関しては、分子シャペロン機能のクライアントとなるタンパク質が多数存在している事は知られているものの、どのような遺伝的変異が HSP90 によって隠蔽されているのかに関する知見は全くない。遺伝的ロバストネスが破綻した際に、表現型と新たに関連性を持つようになるゲノム配列の変異を、これまで試みの無かったゲノム網羅的なアプローチを用いて特定する事で、遺伝的ロバストネスの制御機構の理解に繋がると考えられる。

HSP90 は、1998 年にショウジョウバエにおける遺伝的ロバストネス維持効果が指摘されて以来、様々な生物を対象として、その効果が検討されてきたが、HSP90 がどのような作用機序で遺伝的ロバストネス維持効果を発揮しているのかについては、現時点では推測の域を出ておらず、主にその分子シャペロン機能からの類推によってのみ説明がなされている。また、HSP90 以外の遺伝的キャパシターについては、その作用機序は完全に不明である。本提案の独創的な点は、確かに存在している遺伝的ロバストネス維持効果の作用機序を明らかにするために、遺伝的キャパシターによって中立化されている遺伝変異を特定し、その共通性や特徴から遺伝的キャパシターの作用機序を類推しようとする点である。また、本研究では遺伝学におけるモデル生物であるキイロショウジョウバエを用いることで、高効率な解析および遺伝学的操作の効率性を確保しているが、ゲノムシーケンシング技術が高度に発達している昨今、非モデル生物においても大規模なゲノムワイド関連解析を行う事は原理的に可能であり、他の生物への発展性も十分である。

2. 研究の目的

本研究では、キイロショウジョウバエを研究材料として、遺伝的キャパシターによる遺伝的ロバストネス制御機構を解明し、遺伝的ロバストネスが持つ、生物の進化可能性への潜在的効果を明らかにするため、i) ゲノム網羅的なアプローチによる HSP90 が隠蔽する遺伝変異の特定、ii) 新規の遺伝的キャパシターの特定、iii) 新規の遺伝的キャパシターが隠蔽する遺伝変異の特定の 3 点を目的として研究を行った。

3. 研究の方法

キイロショウジョウバエには、DGRP (Drosophila Genetic Reference Panel) と呼ばれるゲノム解読済み系統が約 200 系統存在している。これらの系統は、SNP (一塩基多型) の分布が全て判明しており、約 200 系統の間に、解析に使用可能な SNP が約 250 万個と十分な数存在していることから、SNP と注目している表現型との関連性を評価する、ゲノムワイド関連解析を行うのに適した研究材料である。本研究では、この DGRP 系統に HSP90 阻害剤であるゲルダナマイシンを投与する処理と対照処理を施すことで、HSP90 の機能を阻害した状態と、対照の状態とで網羅的に表現型の評価を行った。

4. 研究成果

本研究では、様々な形質の測定を試みたが、研究期間終了時点では、交尾器形態、発育期間の測定が完了した。解析方法を検討した結果、ゲノムワイド関連解析を行う際に、HSP90 阻害処理の効果を統計モデルの変数として組み込むことで、HSP90 阻害処理特異的に表現型に影響する SNP を特定することが可能となり、HSP90 による恒常性維持効果の全貌を明らかにすることが可能に

なった。これらの形質についてゲノムワイド関連解析により、HSP90 依存的な効果を持つ一塩基多型 (SNPs) を多数同定した (図 1)。

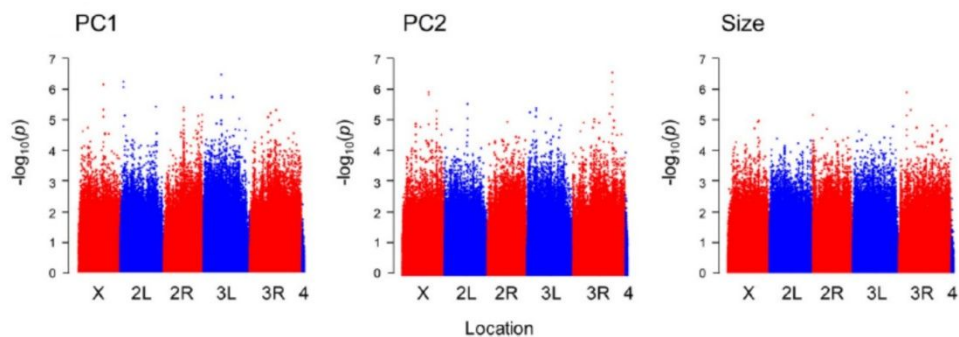


図1 交尾器形態にHSP90阻害が与える影響をゲノムワイドに評価した結果。交尾器の形態スコア (PC1、PC2) および大きさ (Size) について解析をおこなった。

これらの SNP は、HSP90 にポテンシエーター (HSP90 阻害時の対立遺伝子効果が小さい) としての効果を受けるものと、キャパシター (HSP90 阻害時の対立遺伝子効果が大きい) としての影響を受けるものに分類された。キャパシターとしての効果を受ける SNP が大半を占める一方で、ポテンシエーターとしての効果を受ける SNP も多く存在することがわかった。この結果は、Hsp90 の効果が 遺伝的キャパシターとしてだけでなく、遺伝的修飾効果としてより広く記述されるべきであることを示唆した。今回の研究で HSP90 依存的な効果を持つ SNP から推定された候補遺伝子の大半は、HSP90 と直接相互作用することが報告されていないため、HSP90 の広範囲に渡る遺伝的修飾効果は、遺伝子制御ネットワークにおける遺伝子間相互作用によって発揮されるのかもしれない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hiroaki Kidera, Toshimitsu Hatabu and Kazuo H. Takahashi	4. 巻 148
2. 論文標題 Apoptosis inhibition mitigates aging effects in <i>Drosophila melanogaster</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genetica	6. 最初と最後の頁 69-76
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10709-020-00088-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kazuo H. Takahashi Motoyuki Ishimori Hiroyoshi Iwata	4. 巻 72
2. 論文標題 HSP90 as a global genetic modifier for male genital morphology in <i>Drosophila melanogaster</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Evolution	6. 最初と最後の頁 2419-2434
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/evo.13598	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kazuo H. Takahashi	4. 巻 88
2. 論文標題 Multiple modes of canalization: Links between genetic, environmental canalizations and developmental stability, and their trait-specificity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Seminars in Cell & Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 14-20
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.semcd.2018.05.018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Haruki Tatsuta, Kazuo H. Takahashi, Yoshitaka Sakamaki	4. 巻 21
2. 論文標題 Geometric morphometrics in entomology: Basics and applications	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Entomological Science	6. 最初と最後の頁 164-184
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ens.12293	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高橋一男
2. 発表標題 ハイパースペクトル画像解析による昆虫の翅干渉色の定量化法の検討
3. 学会等名 西日本応用動物昆虫研究会例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋一男
2. 発表標題 ハイパースペクトル画像解析による昆虫の翅干渉色の定量化
3. 学会等名 日本生態学会第66回全国大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋一男
2. 発表標題 雑種の翅は何色か？：ショウジョウバエの翅干渉色の遺伝形式
3. 学会等名 第63回日本応用動物昆虫学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋一男
2. 発表標題 ハイパースペクトル画像解析による昆虫の翅干渉色の定量化法の検討
3. 学会等名 日本応用動物昆虫学会
4. 発表年 2017年

〔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
---------	---------