

令和 元年 6 月 10 日現在

機関番号：63801

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K15169

研究課題名（和文）ビッグデータ解析から分子進化のほぼ中立説が抱える矛盾を解決する

研究課題名（英文）Resolving the paradox of nearly neutral theory from big genome data analysis

研究代表者

松本 知高（MATSUMOTO, Tomotaka）

国立遺伝学研究所・ゲノム・進化研究系・助教

研究者番号：00780321

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,000,000 円

研究成果の概要（和文）：2017年は、ゲノム中の突然変異が受けている弱い自然選択の正確な検出を可能にするため、集団から得られた複数のゲノム（集団内多型ゲノム）からその祖先ゲノムの状態を推定する手法を開発し、論文として発表した。2018年にはその手法を用いてキイロショウジョウバエゲノムを解析し、弱い自然選択を受けている大量の突然変異が存在していることの証明およびそれらの突然変異の進化モデルの詳細な理解を得ることを目的に研究を行なった。このデータ解析に結果の一部は現在研究室全体の成果として論文にまとめている最中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ゲノム中に起こる多くの突然変異がどのような進化的な力（自然選択、遺伝的浮動等）の影響を受けて進化してきたのかという疑問は、半世紀にわたり議論が続いている生物学における重要なトピックの1つである。本研究で開発された祖先推定の手法は、近年大量に蓄積されているゲノムデータから微弱な自然選択の痕跡の検出を可能にするという点で、このトピックに関わる今後の研究を大きく促進するものになると期待できる。実際に申請者の所属研究室で現在行なっているデータ解析では、過去の研究では見つかっていない自然選択の痕跡が検出されており、今後の議論の的となるような成果を発表できるのではないかと期待している。

研究成果の概要（英文）：First I developed a method to infer the ancestral state of multiple genomes sampled from a single population (Matsumoto and Akashi 2018). This method allows much more accurate estimation of site frequency spectrum compared with the previous method and therefore, is very useful to detect the evidence of weak selection.

Then, using the above method, I analyzed *Drosophila melanogaster* genome to show that huge amount of mutations have been evolving under weak selection and also, to understand the detailed evolutionary model (e.g., shape of fitness function, existence of epistasis) of these mutations. This data analysis showed very interesting result and now I and other lab members are preparing to publish it.

研究分野：集団遺伝学

キーワード：祖先推定 site frequency spectrum 弱い自然選択 分子進化のほぼ中立説 *Drosophila melanogaster*

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

#### 1. 研究開始当初の背景

進化遺伝学における大目標の1つは、ゲノム進化のメカニズムを説明する理論を構築することである。「分子進化のほぼ中立説 (nearly neutral theory)」は40年以上前に太田朋子博士によって提唱され現在も多くの支持を集めている説であるが (Ohta 1972)、近年盛んに行われてきた大量のゲノムデータを用いた研究ではこの説と矛盾する結果を示しているものも少なくない。申請者はその中でも特に、「太田博士の理論的な予測よりも広い条件で、実際の生物ではほぼ中立な進化が起きているように見える」(Akashi et al. 2012)という矛盾に着目し、理論的な手法およびデータ解析からその解決を試みたいと考えた。

#### 2. 研究の目的

上記の矛盾に対する説明として、収穫逨減 (diminishing returns) を示す適応度関数のもとでの進化が過去の研究では議論されてきた。本研究では、収穫逨減を示す適応度関数のもとで進化したという証拠を実際の生物のゲノムデータから検出することで、分子進化のほぼ中立説が抱える矛盾を解決することを大きな目的とした。この目的を達成するためには、ゲノムデータから微弱な自然選択を正確に検出できることが重要であると考え、そのためのメソッドの開発から研究をスタートさせた。

#### 3. 研究の方法

(1) 弱い自然選択の証拠を検出するにあたっては、集団内に多型として保たれている突然変異の頻度分布 (site frequency spectrum) を見るのが有効である。申請者は、過去の研究で用いられた最尤法に基づく手法に集団遺伝学的な理論を組み入れることで、site frequency spectrum の推定の精度を上げることができるのではないかと考え、コンピューターシミュレーションから得られたゲノムデータを用いて検証を行った。

(2) 収穫逨減を示す適応度関数については、まず理論的な数値計算を行い、過去の議論でなされてきた仮説 (この適応度関数によってほぼ中立説が抱える矛盾を解決できる) が正しいかを検証した。ほぼ中立な進化は、mutation-selection-drift balance による平衡状態で特徴付けられるため、それが観察されるパラメーター範囲 (特に集団サイズ) を計算し、収穫逨減を示さない適応度関数のもとでの結果と比較した。続いてコンピューターシミュレーションから、収穫逨減を示す適応度関数のもとで進化した時に現れるゲノム中の痕跡のようなものが存在するかを調べた。

(3) また、上記のメソッドをキイロショウジョウバエゲノムに適用し、突然変異にかかる弱い自然選択の有無を検証し、また収穫逨減を示す適応度関数の痕跡があるかを検証した。この研究では、特に遺伝子中の同義コドン間の突然変異および比較的短いイントロン中に起こる突然変異を対象とした。これらの突然変異については過去の多くの研究において弱い突然変異の存在の有無が議論されており、新たなメソッドを用いた解析を行うことで、より詳細な理解を得ることができるはずである。

#### 4. 研究成果

(1) 本研究で開発されたメソッドは、「集団からサンプルされたゲノム配列中の塩基サイトが多型であるかどうか」という情報を2つのゲノム配列で表し、それらを用いて種間の系統樹のもとで最尤法に基づく祖先推定を行う。そこで推定された祖先状態の確率に、集団内多型の頻度から集団遺伝学の理論を用いて推定される祖先状態の確率を重み付けすることで、種間と種内の変異双方の情報を取り入れた祖先推定を可能にする。

このメソッドは Bifurcating Tree with Weighting (BTW) と名付けられ、コンピューターシミュレーションを用いた検証の結果、過去の研究で用いられてきたメソッドと比較して、集団内多型の祖先状態およびそれに基づく site frequency spectrum の推定の精度を大きく上昇させた (figure 1)。様々なシナリオのもとで進化したゲノム配列を検証に用いたが、その全てで BTW は非常に高い精度での site frequency spectrum の推定を可能にした。この成果は英文科学誌 *Genes Genomes Genetics* に昨年発表済みであり、今後多くの分子進化学的研究でこのメソッドが利用されることが期待される。

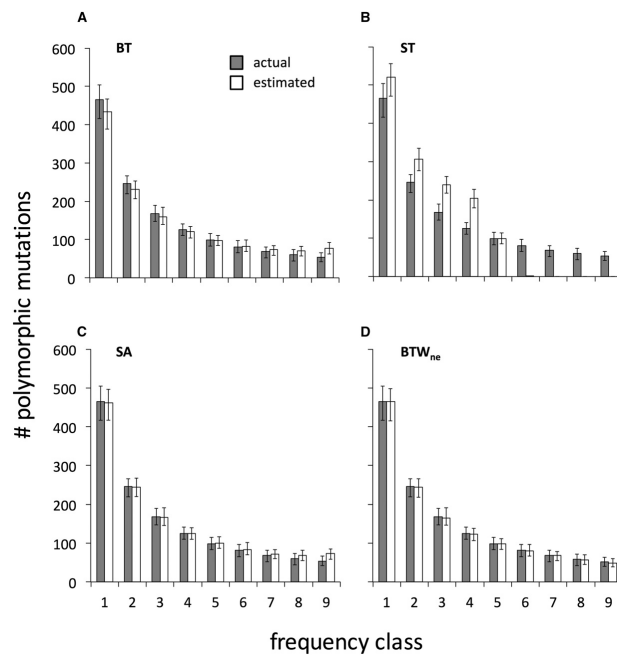
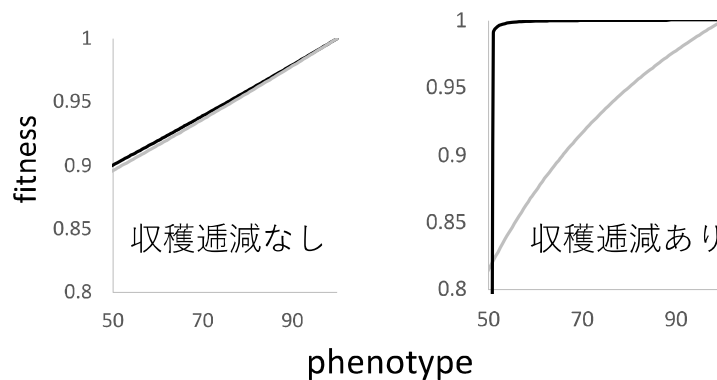


Figure1. BTW(D)および過去の研究で用いられてきたメソッド(A~C)のもとで推定された site frequency spectrum の比較。灰色のバーはシミュレーションの結果であり、この図では全ての突然変異が中立に進化しているとしている。  
図は Matsumoto and Akashi (2018)の figure 3 から抜粋している。

(2) 収獲逡減を示す適応度関数を仮定することで、ほぼ中立な進化がより広いパラメーター範囲で観察されるという仮説は正しいことが数値計算により示された。一例を挙げれば、figure 2 のように収獲逡減を仮定することで、形が大きく異なる適応度関数であっても同一の集団サイズのもとで共に mutation-selection-drift balance による平衡状態を示すことが可能になることが明らかになった。過去の研究では、収獲逡減とほぼ中立な進化の関係はほぼ verbal な議論にとどまっており、本研究はその仮説が正しいことを理論的に示したという点で価値があると言える。

Figure 2.  
収獲逡減を仮定した場合としない場合で、mutation-selection-drift balance による平衡状態を可能にした適応度関数の範囲。Phenotype にはゲノム中の GC 含量を仮定している。灰色の線は最も低い GC 含量での mutation-selection-drift balance、黒色の線は最も高い GC 含量での mutation-selection-drift balance を示した適応度関数を示している。



しかしコンピューターシミュレーションの結果からは、収獲逡減を示す適応度関数のもとでの進化の痕跡と言えるような傾向は発見できなかった。Figure 2 のグラフのように、広い phenotype の範囲では収獲逡減を示す適応度関数と示さない適応度関数は形が大きく異なるが、狭い phenotype の範囲では、収獲逡減を示す適応度関数もほぼ直線と見分けがつかなくなってしまう。実際の生物において GC 含量の進化は狭い範囲で起こり、またシミュレーションでもそのような状況を仮定していたため、収獲逡減を示す適応度関数と示さない適応度関数の間に大きな違いが観察されなかったのではないかと考えられる。ただ全く差が生じないというわけではなく、収獲逡減を仮定した場合に集団内多型レベルの減少、塩基置換率の減少などが観察された。しかしこの現象は収獲逡減以外の要因でも説明できるため、その証拠として採用することはできないと結論づけた。

(3) BTW を用いたキイロショウジョウバエゲノムデータの解析については、現在もまだ進行中である。Site frequency spectrum の推定精度が上昇したことにより、過去の研究では発見されていなかった非常に興味深い自然選択の傾向がクリアに得られている。この結果は現在研究室全体の成果として論文にまとめている。  
また収獲逓減を示す適応度関数に関連する結果としては、キイロショウジョウバエの近縁種 *Drosophila simulans* において、G で終わる同義コドンの遺伝子中の頻度が上がるにつれて、そのコドンを持つことの有利性が薄れていくという結果が得られている。現在はこの部分的な収獲逓減が、コドン使用頻度の mutation-selection-drift balance の維持にどの程度寄与しているのかをコンピューターシミュレーションを用いて検証中である。

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 1 件)

- Matsumoto and Akashi (2018) Distinguishing Among Evolutionary Forces Acting on Genome-Wide Base Composition: Computer Simulation Analysis of Approximate Methods for Inferring Site Frequency Spectra of Derived Mutations. *Genes Genomes Genetics* 8: 1755-1769. doi: <https://doi.org/10.1534/g3.117.300512>. 査読あり

### 〔学会発表〕(計 3 件)

- 松本知高 「集団遺伝学的解析からほぼ中立説が抱える矛盾の解決を試みる：収獲逓減を示す適応度関数」国立遺伝学研究所研究集会「理論分子進化学の新機軸」2018 年
- Tomotaka Matsumoto, Haruka Yamashita, Kent Kawashima, Hiroshi Akashi 「Approximate method for inferring site frequency spectra of polymorphism in recombining region」annual meeting of the Society for Molecular Biology and Evolution 2018 Yokohama
- 松本知高、明石裕 「集団内多型を用いた祖先ゲノム配列の推定」日本遺伝学会第 89 回大会 2017 年

### 〔図書〕(計 件)

### 〔産業財産権〕

出願状況(計 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 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：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。