

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 11日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21770003

研究課題名（和文） 遺伝子重複によるゲノム進化の解明

研究課題名（英文） Genome evolution caused by gene duplication

研究代表者

手島 康介（TESHIMA KOSUKE）

九州大学・理学研究院・学術研究員

研究者番号：20447593

研究成果の概要（和文）：

生物は非常に長い時間をかけて進化し、複雑なシステムを作り上げてきた。複雑なシステムを生み出すメカニズムとして、遺伝子重複が有力なプロセスの一つであると考えられてきた。遺伝子が重複し新規機能を獲得するプロセスの理解は、生物進化のまさに根源部分の理解につながる。本研究では、集団遺伝学の理論およびゲノムデータ解析を用い、新規機能遺伝子誕生のメカニズムを研究した。重複した遺伝子に働く遺伝子変換や自然選択の効果を取り入れることのできるシミュレーションプログラムを開発し、重複遺伝子およびその周辺領域の遺伝的変異パターンと自然選択の検出方法について研究を行った。特に自然選択に関しては、重複遺伝子内部よりも周辺領域の変異パターンを利用した方が検出しやすいことを明らかにした。本研究の結果は、今後の更なるゲノムデータ解析に応用されることが期待される。

研究成果の概要（英文）：

Gene duplication is one of the most important factors that contribute to genome evolution. Researches on gene duplication and neo-functionalization will improve our understanding of biological evolution. In this project, I conducted theoretical population genetics research and genome data analysis to understand the evolutionary mechanism of gene duplication. Extensive simulation study revealed the detailed pattern of nucleotide diversity within and flanking regions of gene duplication. One of the unexpected results obtained from this project is that the signature of natural selection is more likely to be preserved in the flanking region rather than within duplicates. Simulation programs developed in this project and the results of this project will contribute to further genome data analysis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,000,000	600,000	2,600,000

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

1. 研究開始当初の背景

ヒトだけでなく多くの生物種のゲノムが解読され、信頼できる大量のゲノムデータが利用できるようになった。これらのデータの解析を通して、ゲノム中には塩基置換・挿入・欠失・重複など様々なタイプの遺伝的変異が存在することが知られることとなった。特に重複をはじめとするゲノムの構造的変異は、大量のデータが利用可能になってから重要性が認識され始めた、まだ十分に研究されていないタイプの変異である。重複の場所や頻度・重複の検出方法・重複がもたらす機能的変化（疾患、個人差など）などが精力的に研究されるようになり、学術雑誌に毎号のように報告されるようになった。このように遺伝子重複についての本格的な研究が始まったばかりであった。

2. 研究の目的

生物は非常に長い時間をかけて進化し、複雑なシステムを作り上げてきた。このシステムは一体どのようにして作り上げられたのだろうか。我々はこの生命を考える上で非常に基礎的な問いに対する明確な答えを持っていない。

複雑なシステムを作り上げるためには、次々と新しい機能を獲得することが不可欠である。一方で生命のシステムに必要な情報は、すべてそのゲノムに書き込まれているため、新規機能獲得の背後ではゲノム上でもその機能になう新たな遺伝子の獲得があったはずである。そのような新規機能遺伝子を生み出すメカニズムとして、遺伝子重複がもっとも有力なプロセスであると考えられてきた。このことは遺伝子が重複し新規機能を獲得するプロセスを理解することが、生物進化のまさに根源部分の理解につながることを意味する。

そこで本プロジェクトでは、進化の出発点である「重複遺伝子による新規機能獲得プロセス」を明らかにするために研究を行うこととした。

3. 研究の方法

集団遺伝学の理論およびコンピューターシミュレーション、ゲノムデータ解析を行い、新規機能遺伝子誕生のメカニズムを解明する。

4. 研究成果

生物は進化的タイムスケールで徐々に新たな機能を獲得し、結果として現在見られるような多様かつ複雑な存在になったものと考えられる。このように複雑な生物の機能は、もとを遡れば、ゲノムにおける新規遺伝子の獲得に端を発するものと言える。本研究は、生物が遺伝子重複を通して新規機能を獲得するメカニズムを理論的に研究し、それによって実際の重複遺伝子がどのようなメカニズムのもとで進化してきたかを明らかにすることを目的としてきた。

本研究に先立ち、重複遺伝子に働く独特な進化プロセスを明らかにするための研究を行っていた (Teshima and Innan 2003, 2008)。これらの研究では、重複した領域はそれ以外の領域とは進化メカニズムが異なるため従来の解析手法を用いることができず、重複領域の進化を明確に意識した解析を行う必要があることを示していた。さらに、重複領域が進化的に中立の場合の進化パターンをシミュレートできるプログラムを開発した。これらの研究を出発点として、本プロジェクトはスタートした。

遺伝子の重複とその後に引き続く機能獲得がゲノム進化の最も基本的なプロセスであると考えられている。しかし重複をおこした遺伝子の多くは、進化に寄与することなく集団から失われてしまう。重複した遺伝子が集団中に広まり新しい機能を獲得するためには、自然選択の影響を受けることが重要であると考えられている。しかし自然選択の影響を調べることは簡単なことではない。そこでまずはじめに、自然選択の影響を組み込んだシミュレーションプログラムの開発を行った。このプログラムがそれまでに開発されてきた類似のプログラムと異なる点としては、集団の大きさの変動を考慮することができること、任意の自然選択モデルを考えることができること、現在から過去にさかのぼってシミュレートするので非常に効率がよいこと、の3点が挙げられる。図1にその概念図を示す。下から上への方向は、過去から現在への時間の流れを表す。横方向で相対的な集団サイズを表す。灰色で色がけされている部分が自然選択のターゲットとなった変異の頻度変化である。これらの条件の下で、現在から過去に系統を

さかのぼりながらシミュレートし、最終的に遺伝子の配列情報を生成する。本研究によって、遺伝子レベルでの適応進化の研究を容易に行う下地ができた。

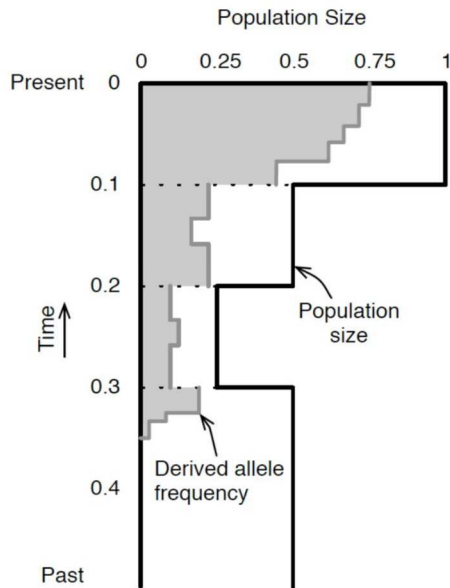


図1. 集団の大きさの変動、自然選択の影響を考慮したコンピューターシミュレーションの概念図

そこで、重複遺伝子に働く自然選択の影響を調べることができるように、遺伝子系図学を応用したシミュレーションプログラムを開発した。時間をさかのぼるにつれサンプル中の遺伝子が、各遺伝子座の共通祖先にとどまらず、遺伝子重複をおこす前の共通祖先にまでさかのぼるプロセスをシミュレートするものである。重複遺伝子に働く自然選択の影響を考慮したプログラムはこれまでに作られておらず、遺伝子の重複と自然選択を同時に考慮したという点において本研究は新しい。開発したシミュレーションプログラムが生成する系図関係の一例を図2に示す。実際にはシミュレーションによって生成された遺伝子の配列情報がアウトプットされる。

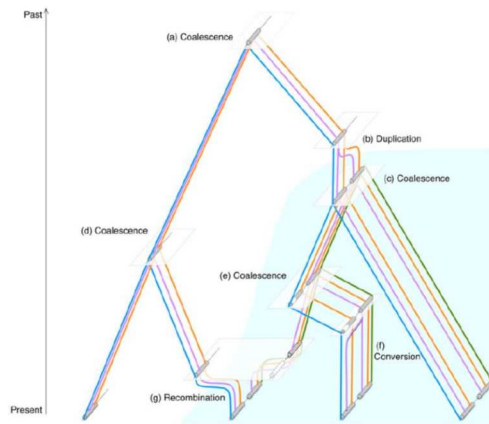


図2. 重複がある領域の遺伝子系図

本研究において開発を行ったシミュレーションプログラムを用いて、重複遺伝子内および近傍の領域に蓄積する遺伝的変異について詳細に調べた。

重複遺伝子に蓄積する遺伝的変異は突然変異・自然選択・遺伝子変換といった様々なメカニズムの影響を受けて形成される。それらの影響を、実際のデータから分離・特定することで進化メカニズムを明らかにしようとするのが多くの研究者の目指しているところである。特に重複遺伝子を持つことは生物の生存に有利に働くという考えもあるため、重複を持ったゲノムに対して有利な自然選択が働いた場合について特に詳細な研究を行った。その結果、重複遺伝子内部の配列情報は遺伝子変換の影響を受けるため、自然選択の検出には不向きであること。むしろ重複遺伝子内部よりもそのごく近傍の領域を調べた方が自然選択の影響を検出しやすいことが明らかになった。これは他の研究者が指摘していない新しい発見である。自然選択の影響の検出率についても同時に詳細に調べた。これら一連の研究の結果は、今後さらに進められることが期待されるゲノムレベルの重複データの解析に重要な知見を提供する。さらにここで開発したシミュレーションプログラムも解析ツールとしても有効に用いられるであろうと考えている。

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3件)

① Teshima KM and H. Innan, The coalescent with selection on copy number variants. *Genetics*, 査読有, vol.190, 2012,

pp.1077-1086

② Teshima KM, *mbs*: modifying Hudson's *ms* software to generate samples of DNA sequences with a biallelic site under selection. BMC Bioinformatics, 査読有, vol.10, 2009, p.166

③ Takahashi Y, Teshima KM, Yokoi S, Innan H, Shimamoto K, Variations in Hd1 proteins, Hd3a promoters, and Ehd1 expression levels contribute to diversity of flowering time in cultivated rice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 査読有, vol.106, 2009, pp. 4555-4560

[学会発表] (計 3 件)

① 手島 康介、
重複遺伝子とその周辺領域の遺伝的変異に関する研究、日本遺伝学会 第 82 回大会、
2010 年 9 月 22 日、北海道大学

② 手島 康介、
遺伝子重複の進化における遺伝子変換の影響、日本進化学会 第 12 回大会、
2010 年 8 月 4 日、東京工業大学

③ 手島 康介、
自然選択の影響をうけた DNA 配列を生成する Coalescent シミュレーションプログラムの開発、日本遺伝学会 第 81 回大会、
2009 年 9 月 18 日、信州大学

[その他]

ホームページ等

[http://www.sendou.soken.ac.jp/esb/innan/
InnanLab/](http://www.sendou.soken.ac.jp/esb/innan/InnanLab/)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

手島 康介 (TESHIMA KOSUKE)
九州大学・理学研究院・**学術研究員**
研究者番号：20447593