

平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書

◆ 記入に当たっては、「平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書記入要領」を参照してください。

ローマ字		TAKAHATA NAOYUKI					
①研究代表者氏名		高畑 尚之		②所属研究機関・部局・職 総合研究大学院大学・副学長			
③研究課題名	和文	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					
	英文	Evolution by loss of genes that have become redundant in relation to changing environments					
④研究経費		平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度	総合計
18年度以降は内約額 金額単位：千円		16,200	16,000	16,000	16,000	16,000	80,200
⑤研究組織（研究代表者及び研究分担者） *平成18年3月31日現在							
氏名	所属研究機関・部局・職	現在の専門		役割分担（研究実施計画に対する分担事項）			
高畑 尚之	総合研究大学院大学・副学長	集団遺伝学		研究代表者:環境とゲノム進化およびその意味論（総括）、人為選択による家禽化に伴うゲノム変容の解析			
颯田 葉子	総合研究大学院大学・先導科学研究科・助教授	進化生理学 分子進化学		研究分担者:ヒト特異的発現抑制遺伝子の探索、霊長類の性染色体遺伝子の進化的解析			
大田 竜也	総合研究大学院大学・先導科学研究科・助手	分子進化学		研究分担者:ノトセニア亜目魚群における遺伝子解析			
⑥当初の研究目的（交付申請書に記載した研究目的を簡潔に記入してください。）							
<p>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学的、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。生物は遺伝子の突然変異率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、偽遺伝子化させたりすることにより遺伝子を整理してきた過程であるといえる。本研究では、数百万年以下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索する。</p> <p>本研究ではとくにヒトや他の霊長類の生物学的特性の獲得に着目し、ヒトの獲得した偽遺伝子やヒトの遺伝子発現パターンと特性獲得の関連をゲノムレベルで究明する。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探索する。さらに、極限環境への適応に着目し、南極海に適応したスズキ類ノトセニア亜目魚類でもどのように偽遺伝子や発現パターンの変化が生じたかを明らかにする。</p>							

⑦これまでの研究経過(研究の進捗状況について、必要に応じて図表等を用いながら、具体的に記入してください。)

本研究は、「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」という新たらしい視点から、生物とそれを取り巻く環境との関係性をゲノムレベルで明らかにすることを目的とし、4つの研究課題①ヒトの個別性に関係した遺伝子の探索、②ヒトや霊長類において環境や生殖に密接に関わる遺伝子の研究、③家禽特異的発現抑制遺伝子の探索、④極限環境への適応を設定している。

①の課題については、1) 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の違いを明らかにする実験および、2) データベースを利用したヒトゲノム中の偽遺伝子の網羅的探索、3) ヒトの精神活動に関わる遺伝子の分子集団遺伝学的解析を開始した。1) では、チンパンジーの皮膚組織より polyARNA を単離した。ヒトの polyARNA は商品化されているものを用いることにした。プロファイルの違いを明らかにするために、subtraction と differential screening の方法を併用し、平成18年度夏にはプロファイルの違いをある程度明らかにできる予定である。2) の探索については、ゲノム中の偽遺伝子を網羅的に探索する手段として、Vertebrate Genome Annotation (VEGA) データベースで同定されているヒトゲノム中の710の非プロセス偽遺伝子のうちアノテーションがついている393個の偽遺伝子についてホモロジーな遺伝子の機能をNCBIのデータベースから調べている。その機能により脳・神経系、形態形成、上皮組織、代謝、老化、病気、細胞内輸送に関わっていたと考えられるもの、その他に分類した。さらに個々の偽遺伝子についてデータベースからヒト以外の生物からホモログの配列を収集し、それらが偽遺伝子化しているか、系統樹で偽遺伝子がどのような位置にあるかなどを調べ始めた。3) に関しては、ヒトの精神疾患関連遺伝子の中から、脂質代謝系に関わる遺伝子について、ヒト集団での多型の程度を調べている。

②の課題については、1) 機能遺伝子の発現量調節を行うマコリン偽遺伝子の進化、2) ヒトや水棲哺乳類における苦味受容体遺伝子群の際立った退化現象、3) 霊長類の性染色体遺伝子の進化、4) シアル酸水酸化酵素偽遺伝子(CMAH: ヒト特異的偽遺伝子)の集団遺伝学的研究を完了し、その偽遺伝子化の自然選択上の有利さの可能性や現世人類の起源、および5) 主要組織適合性抗原遺伝子群(MHC)の偽遺伝子化の待ち時間に関する研究を行った。1) については、機能を持った偽遺伝子の存在はマウスだけでなく、霊長類を含む他の哺乳類にも存在する可能性を示し(図1)、その進化のパターンが偽遺伝子の出現頻度に依存することを明らかにした。この結果は GENETICS に掲載されることになっている。2) については、苦味受容体遺伝子は霊長類でも重複を起してきたが、36の苦味受容体遺伝子のうち3個がヒトの系統で特異的に偽遺伝子として退化した(図2)。この結果は GENETICS に掲載された。3) については、ヒトのY染色体上の遺伝子について、特にY染色体上の繰り返り領域(ampliconic region)の起源に関する知見をえた。又X染色体では、Y染色体上の偽遺伝子と比較的高頻度に遺伝子変換を起している領域を見つけている。4) のCMAHの集団遺伝学的解析の結果は GENETICS に掲載された。5) MHCの機能からその遺伝子座の数に最適値があると推測されている。この仮説を検証するためMHC遺伝子座の偽遺伝子になる待ち時間を解析した。その結果は現在投稿準備中である。

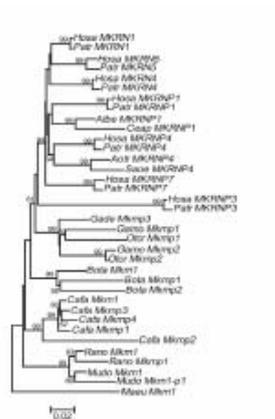


図1 様々なほ乳類で独立に MAKORIN1の偽遺伝子が生じている

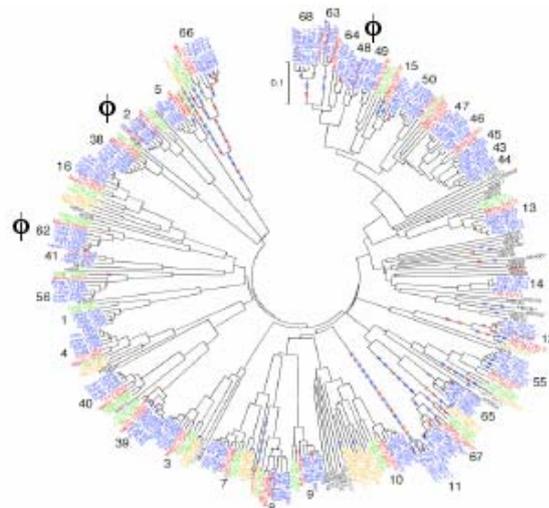


図2 霊長類での苦味受容体遺伝子末端の番号は受容体遺伝子グループ。ヒト特異的偽遺伝子には番号の横にφをつけた。枝上の×印は遺伝子の読み枠を壊す突然変異。青:類人猿、赤:旧世界猿、緑:新世界猿、その他:原猿等

③の課題に関しては家禽に保持される大量の遺伝的変異の由来を明らかにするため、33の核遺伝子のイントロンについて、家禽2系統、野鶏2系統、ウズラ、シチメンチョウの系統学的、集団遺伝学的研究を進め、その結果家禽の遺伝的起源は200-300万年前にさかのぼり、家禽の祖先集団が大きかったこと、あるいは家禽化の過程で野鶏からの遺伝子流入が頻繁であったことを示した。この結果は現在投稿準備中である。

④の課題では、南極という極限環境で放散してきたスズキ類ノトセニア亜目での適応進化について遺伝子およびタンパク・レベルでの進化を明らかにするための遺伝的なりソースな構築に努めてきた。現在までにライギョダマシの発現遺伝子の網羅的検索の基礎となる脾臓及び肝臓のcDNAライブラリーの構築、比較対象種であるノロゲンゲ・カサゴなどの硬骨魚類のサンプル収集・脾臓及び肝臓からのRNA抽出、一部免疫遺伝子のゲノム構造解析を行ってきた。

⑧特記事項 (これまでの研究において得られた、独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、学問的・学術的なインパクト等特記すべき事項があれば記入してください。)

1) ヒトにおける苦味受容体遺伝子群の際立った退化現象

ヒトの味覚受容体遺伝子群の中で、苦味に関する受容体遺伝子はそのゲノム中に 36 遺伝子座ある。しかしこれらの遺伝子の塩基配列を調べると、その中の 11 遺伝子座が偽遺伝子となっている。これら 11 遺伝子座を含め、苦味受容体遺伝子座の数や塩基配列が霊長類でどのような変化をしているかを明らかにするために、新世界猿、旧世界猿、類人猿での苦味受容体遺伝子群の塩基配列を決定した。その結果、ヒトのゲノム中の 11 偽遺伝子の中で 3 遺伝子座はヒト特異的に機能を失っていることが明らかになった。この偽遺伝子化率を、他の霊長類の率と比較したところ統計的にヒトで偽遺伝子化率が高くなっていることが示された。

このことは、ヒトの食環境や生息環境の変化に伴い遺伝子への機能的制約が緩んだことを表しているのかもしれない。ことに苦味の感知は環境や食物中のアルカロイド等の毒性の強い物質を検知するのに重要であることは想像に難くない。ヒトは食環境や生息環境の変化で毒性のものに触れる機会が減少したか、あるいはコミュニケーションの方法を発達させる等、文化を伝えることで、環境中の危険なものから身を守る術を身につけたのかもしれない。

本研究で得られた結果は、昨年 5 月 23 日の読売新聞に掲載された。

2) 機能遺伝子の発現量調節を行うマコリン偽遺伝子の進化

機能を持った偽遺伝子の存在がマウスで報告されたのは、2002 年である。まだその機構は解明されていないが、マコリン偽遺伝子はその配列の相同性の高さから、マコリン遺伝子の mRNA が分解される過程を妨げていると考えられている。当初この制御機構はマウスとその近縁種だけに発達した特異的な機構と考えられてきた。しかし、マコリン遺伝子の配列をもとに、ウシやイヌ等のゲノムデータベースを探索したところ調べたどの生物ゲノムにも、相同性の高いマコリン偽遺伝子が存在することがわかった。さらに、ラットとヒトでは相同性の高いマコリン偽遺伝子がマコリン遺伝子と共に転写されていることも明らかになった。偽遺伝子を用いた mRNA の安定性制御の機構に一般性がある可能性が示唆された。しかし、相同性の高いマコリン偽遺伝子の存在は、各生物細胞中の逆転写酵素の活性にも大きく左右されることから、逆転写酵素活性とマコリン偽遺伝子の進化の様相との関連を調べる研究にも着手している。

3) ヒト特異的偽遺伝子(CMAH:シアル酸水酸化酵素)の分子進化・進化集団遺伝学的解析

シアル酸水酸化酵素はヒトで特異的に偽遺伝子化していることは知られていた。他の動物におけるこの遺伝子の発現パターンや、ヒトでの偽遺伝子化の時期等から、偽遺伝子化がヒトの進化において正の自然選択の標的となっていた可能性が示唆された。そこで本研究では、ヒト集団に偽遺伝子が固定しているかどうか、固定している場合は、そのプロセスに自然選択が関与したかどうかを検出できないか、という点に焦点を当てて、ヒト集団由来の 132 染色体のハプロタイプ解析を行なった。132 染色体は今からおよそ 290 万年前にアフリカに存在した共通祖先に由来することがわかった。しかもこの共通祖先から現存のハプロタイプが分岐した時間は偽遺伝子化の引き金となった突然変異が起きた推定された時間 (320 万年前) にきわめて近い。この突然変異が起きた時間と現存のハプロタイプが共通祖先にたどり着くまでの時間との差が小さいことと自然選択の効果との関連を調べた。結果的には、自然選択の関与は検出できなかったが、自然選択の効果を検定できる条件を明らかにすることができた。また、他の遺伝子座 (平均 80 万年) と比べて非常に古い共通祖先 (290 万年) となった理由についてアフリカでの集団構造と人類進化の関係を論じた。本研究は平成 16 年度に第 76 回遺伝学会大会ベストペーパー賞を受賞している。

⑨研究成果の発表状況 (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

論文発表(英文)

Sawai, H., Kawamoto, Y., Takahata, N., and Satta, Y. Evolutionary relationships of major histo-compatibility complex class I genes in simian primates. *Genetics* 166: 1897-1907 (2004)

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)

Satta, Y., Hickerson, M., Watanabe, H., O'hUigin, 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)

○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)

○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 (2005)

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* (印刷中)

総説(和文)

高畑尚之 ゲノムと種、ヒト *Molecular Medicines* 41: 132-139 (2004)

○高畑尚之 遺伝子の退化がヒトを生み出した *別冊日経サエンス* 146: 64-71 (2004)

颯田葉子 ビタミンCと尿酸—偽遺伝子の生物学的意義— *医学の歩み* 214: 659-664 (2005)

郷康広・颯田葉子 五感の遺伝子から見たヒトの進化 *日経サイエンス* 2006年3月号: 32-41(2006)

招待講演

Takahata, N. Molecular population genetics, domestication and speciation. Mishima workshop on "Population genetics and molecular evolution", Nov. 14-15 (2004)

Takahata, N. Genetic variability in domestic chicken, In Human-Chicken Multi-Relationships (HCMR) Research Project: H. I. H. Prince Akishino Research Project under the Royal Patronage of H. G. H. Princess Maha Chakri Sirindhorn. Bangkok Thailand, Dec. 23 (2005)

高畑尚之 「類人猿は、なぜウリケースをうしなったか？」第38回日本痛風・核酸代謝学会 総会 ワークショップ「尿酸の生理学的役割と低尿酸症」、東京、2月3、4日(2004)

高畑尚之 「基礎集団遺伝学」第1回遺伝学談話会、日本遺伝学会主催、葉山、7月8日(2005)

颯田葉子 「自然選択による多型的MHC遺伝子座の制御」、シンポジウム『動物MHCのダイナミズムと機能—魚からヒトへ—』、理研シンポジウム、和光、4月15日(2005)

⑨研究成果の発表状況(続き) (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

颯田葉子 「自然選択による多型的 MHC 遺伝子座の制御」 シンポジウム『自己認識システムのゲノム進化』、日本進化学会大会、仙台、8月27日(2005)

颯田葉子 「人類集団の歴史と遺伝的多様性」 シンポジウム『ゲノムの多様性から探る生物集団の構造と歴史』、日本進化学会大会、仙台、8月28日(2005)

大田竜也 「正の淘汰：実例と今後の問題」 ミニシンポジウム『正の自然選択による分子進化』、日本遺伝学会 第77回大会、東京、9月27日-29日(2005)

口頭発表(国際学会)

Go, Y., Satta, Y., Takenaka, O., and Takahata, N. Lineage-dependent loss of function and diversification of bitter taste receptors genes in primates. Genomes and Evolution 2004, Annual meeting for Society for Molecular Biology and Evolution, University Park, Pennsylvania, USA, June 17-20 (2004)

Hayakawa, T., Aki, I., Takahata, N. and Satta Y. Out of Africa with a human specific pseudogene. Genomes and Evolution 2004, Annual meeting for Society for Molecular Biology and Evolution, University Park, Pennsylvania, USA, June 17-20 (2004)

Ota, T. Cheng C.-H., Miyake T., and Amemiya, C.T. Characterization of major histocompatibility complex (MHC) class II beta genes in the antarctic toothfish, *dissostichus mawsoni*. Genomes and Evolution 2004, Annual meeting Society for Molecular Biology and Evolution, University Park, Pennsylvania, USA, June 17-20 (2004)

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)

Iwase, M., Satta, Y., and Takahata, N. The evolutionary dissection of the Kallmann syndrome 1 gene. Annual meeting for Society for Molecular Biology and Evolution, Auckland Convention Center, New Zealand, June 19-24 (2005)

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)

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)

口頭発表(国内学会)

Bhowmick, B., Takahata, N., and Satta Y. Evolutionary study of male-specific genes on human Y chromosome. 日本遺伝学会 第76回大会、大阪、9月27日-29日(2004)

Go, Y., Satta, Y., Takenaka, O., and Takahata, N. 「遺伝子退化による生物の進化ークジラ類嗅覚受容体遺伝子を例にー」 日本遺伝学会 第76回大会、大阪、9月27日-29日(2004)

⑨研究成果の発表状況(続き) (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

- Iwase, M., Satta, Y., and Takahata, N. 「霊長類における KALX と KALY 間の独立の遺伝子変換」日本遺伝学会 第 76 回大会、大阪、9 月 27 日-29 日 (2004)
- Kaneko, S., Aki, I., Tsuda, K., Mekada, K., Moriwaki, K., Takahata, N., and Satta, Y. 「機能遺伝子の mRNA 安定性制御に関わる偽遺伝子 makorin1-p1 の起源と進化」日本遺伝学会 第 76 回大会、大阪、9 月 27 日-29 日 (2004)
- Satta, Y., Hayakawa, T., Aki, I., Takahata, N. 「ヒトの古集団遺伝学〜CMAH 遺伝子イントロン塩基配列からの推察〜」日本遺伝学会 第 76 回大会、大阪、9 月 27 日-29 日 (2004)
- Sawai, H., Satta, Y., and Takahata, N. 「キジ科の分岐と家鶏の遺伝的多様性」日本遺伝学会 第 76 回大会、大阪、9 月 27 日-29 日 (2004)
- Bhowmick, B., Takahata, N., and Satta, Y. Evolutionary study of male specific Y (MSY) genes in humans. 日本遺伝学会 第 77 回大会、東京、9 月 27 日-29 日 (2005)
- Go, Y., Satta, Y., Kuno, K., and Takahata, N. 「遺伝子退化による生物の進化(2)〜海棲哺乳類嗅覚受容体遺伝子を中心に〜」日本遺伝学会 第 77 回大会、東京、9 月 27 日-29 日 (2005)
- Iwase, M., Satta, Y., and Takahata, N. 「霊長類の性染色体上のカールマン症候群遺伝子領域における異所的配列交換」日本遺伝学会 第 77 回大会、東京、9 月 27 日-29 日 (2005)
- Kaneko, S., Takahata, N., and Satta, Y. 「CpG サイトにおける突然変異と塩基置換速度について」日本遺伝学会 第 77 回大会、東京、9 月 27 日-29 日 (2005)
- Kim, H.-L., Takahata, N., and Satta, Y. 「ヒトの精神活動の基盤となる遺伝子の進化を探究：精神遅滞をもたらす脂質蓄積障害に関連する遺伝子の進化」日本遺伝学会 第 77 回大会、東京、9 月 27 日-29 日 (2005)
- Sawai, H., Satta, Y., and Takahata, N. 「ニワトリにおける集団の大きさと遺伝的多型の起源」日本遺伝学会 第 77 回大会、東京、9 月 27 日-29 日 (2005)