

## 環境との関係で冗長になった遺伝子の退化による進化

Evolution by loss of genes that have become redundant in relation to changing environments

高畑 尚之 (Takahata Naoyuki)  
総合研究大学院大学・学長



### 研究の概要

生物進化の道筋は、そ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。種の個別性とは既存の遺伝子の発現をその生息環境に適応させて整理した結果である。本研究では、このような作業仮説に基づき、数百万年の期間に獲得されたヒトの個別性に関する遺伝的変容を探った。また、同様の観点から、家禽化に伴うニワトリの遺伝的変容を研究し、作業仮説の一般性を検証した。

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

キーワード：偽遺伝子、遺伝子発現、環境と生物、ゲノム

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトとチンパンジーの様な近縁種間では、遺伝的（ゲノム塩基配列）な違いはわずか1.2%であるが、それに比して形態的・生理的な相異は大きい。この違いを生み出す遺伝的要因については、構造タンパク質の違いではなく、遺伝子発現調節の違いであることが推測されているが、その実態はよくわかっていない。

### 2. 研究の目的

環境の変化による遺伝子発現の変化が進化を押し進めるという仮説を検証する。

近縁種での種特異性を生み出す遺伝的変異は環境との相互作用により遺伝子発現のパターンを換えて適応進化してきた。実際に近縁種間での遺伝子の発現がどの程度異なるか、またその影響を及ぼした形態的・生理的な差があるかを明らかにする。さらに、同様な環境駆動的遺伝的変化をニワトリ、南極海に生息するノトセニア亜目魚類で調べる。

### 3. 研究の方法

発現についてはRNAを用いて、発現遺伝子の種類と量の比較を行った。他にゲノムデータベースや文献検索などで、偽遺伝子の同定、近縁種間でのオーソログの塩基配列の決定と比較を行い、偽遺伝子化に関わる遺伝的変容等を同定した。この際に、サーマルサイクラーやパルスフィールド電気泳動装置を使用した。

### 4. 研究の主な成果

本研究課題は3つのプロジェクトで構成されている。

1) ヒトとヒトを取り巻く生物的・物理的環境との関係性をゲノムレベルで明らかにする。

特に本研究課題ではヒトの生物学的特性がチンパンジーとの分岐以降どのように獲得されたかに焦点を当てた。ヒトとチンパンジーの様な近縁種間の場合、新たな種特異性の獲得が新規遺伝子の獲得による可能性は極めて低い。そのような場合、むしろ既存の遺伝子の発現パターンを変化させている可能性が指摘されている。

ヒトとチンパンジーでどの程度発現遺伝子の量や種類が異なるのかを明らかにするために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と比較した。その結果、ヒトとチンパンジーで100倍以上の遺伝子発現量に違いのある遺伝子がおよそ200あることが明らかとなった。この中で、チンパンジーで発現量が高い遺伝子とそれとは反対にヒトで発現量が高い遺伝子との割合はほとんど半々である。これらの遺伝子の機能をみると、特にチンパンジーで高い発現量を示した遺伝子の4割がケラチンおよびケラチン関連タンパク質であった（図1）

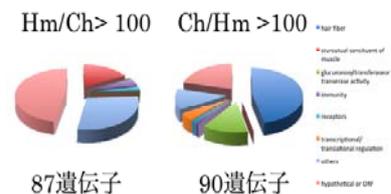


図1 皮膚発現遺伝子プロファイルの比較

ヒトとチンパンジーでの発現パターンの違いを知るために、ヒト特異的偽遺伝子にも着目した。すでに文献やデータベースで報告されている大きな遺伝子族の中のヒト特異的偽遺伝子を除き、11 遺伝子を調べた。その結果、およそ半数にあたる6 遺伝子座で、ヒト以外の霊長類でも独立に偽遺伝子化していることがわかった。偽遺伝子化は遺伝子重複による機能的冗長さによりもたらされると考えられてきたが、本研究課題で明らかになった様々な霊長類の系統での独立な偽遺伝子化の例（偽遺伝子化の収れん進化）は、機能的冗長さが、環境変化の様な外部要因でも起きうることを明らかにした。

その他に、霊長類での苦味受容体遺伝子群、主要組織適合性抗原遺伝子群(MHC)での分子進化、性染色体上の遺伝子の分子進化とゲノム構造の関連などについて研究を遂行した。特に苦味受容体遺伝子群とMHC の分子進化は、いずれも外部環境に強く依存することが期待されるが、特に偽遺伝子化のタイミングに両者に大きな違いがある。このタイミングの違いはこれらの遺伝子の機能的な違いを反映するものと考えられる。

2) 環境との関係性に基づくゲノム進化の普遍性とその意味論を展開するために、家禽化という人為的環境変化に伴うニワトリゲノムの変容を明らかにする。

ニワトリと野鷄 18 個体と、ウズラ、シチメンチョウ、データベースにある“野鷄”の 25 遺伝子座、30 のイントロンの配列を比較した。その結果、ニワトリに最も近縁なのは赤色野鷄であること、ニワトリと青襟野鷄、赤色野鷄との間で遺伝子浸透が起きていること、家禽化に伴い各品種内ではホモ接合度が高くなっていたが、集団内の遺伝的多様性の減少はみられなかったこと等が明らかになった。ニワトリは家禽化され様々な品種があるものの、遺伝的多様性は野鷄と同程度であることは、品種化に関与する遺伝子座の数が極めて少ないことを意味する。

3) 極限環境である南極海に生息するスズキ類ノトセニア亜目のゲノムの変容を明らかにする。

ノトセニア亜目魚類の塩基配列の分子進化学的な解析から、ノトセニア亜目魚類において免疫系遺伝子は正の自然選択を受け進化していること、ノトセニア亜目魚類の一部の系統で偽遺伝子となっている遺伝子について正常な機能をもつ遺伝子を保持している種でも特異的な進化をおこしていることを明らかにした。

## 5. 得られた成果の世界・日本における位置づけとインパクト

1999 年 Olson により偽遺伝子の生物学的意義について、“less is more” 仮説が提唱された。本研究課題は、偽遺伝子の生物学的意義ではなく、その偽遺伝子化の原因に着目している。偽遺伝子化の原因は遺伝子重複等による機能的な冗長さであることが多いが、この冗長さが環境要因の変化によってももたらされる可能性を示した。さらに、ヒト特異的といわれる偽遺伝子の多くが、ヒト以外の霊長類でも偽遺伝子となっていることが明らかになり、「偽遺伝子の収れん進化」という新しい遺伝子進化の概念を提唱することができた。

## 6. 主な発表論文

Sawai, H., Go, Y. and Satta, Y. 2008 Biological implication for loss of function at major histocompatibility complex loci. *Immunogenetics* 60: 295-302.

Takahata, N. 2007 Molecular clock: An anti-neo-Darwinian legacy. *Genetics* 176: 1-6.

Bhowmick, B. K., Satta, Y. and Takahata, N. 2007 The origin and evolution of human ampliconic gene families and ampliconic structure. *Genome Res.* 17: 441-450

Kaneko, S., Aki, I., Tsuda, K., K., Mekata, K., Moriwaki, K., Takahata, N. and Satta, Y. 2006 Origin and evolution of processed pseudogenes that stabilize functional Makorin1 mRNAs in mice, primates and other mammals. *Genetics* 172: 2421-2429

Go, Y., Satta, Y., Takenaka, O., and Takahata, N. 2005 Lineage-specific loss of function of bitter taste receptor genes in humans and non-human primates. *Genetics* 170:313-326.

Hayakawa, T., Aki, I., Varki, A., Satta, Y., and Takahata, N. 2005 Fixation of the human-specific CMP-N-acetylneuraminic acid hydroxylase pseudogene and implications of haplotype diversity for human evolution. *Genetics* 172: 1139-1146

ホームページ：現在準備中