

研究成果プレスリリース

2022年 12月 26日

長浜バイオ大学 大森義裕

報道解禁日 12月 26日 19:00 (日本時間)

キンギョのシングルセル遺伝子発現解析で進化の謎に迫る

—全ゲノム重複後の遺伝子発現パターンの進化をシングルセルレベルで解析—

分野： 生命科学・医学系

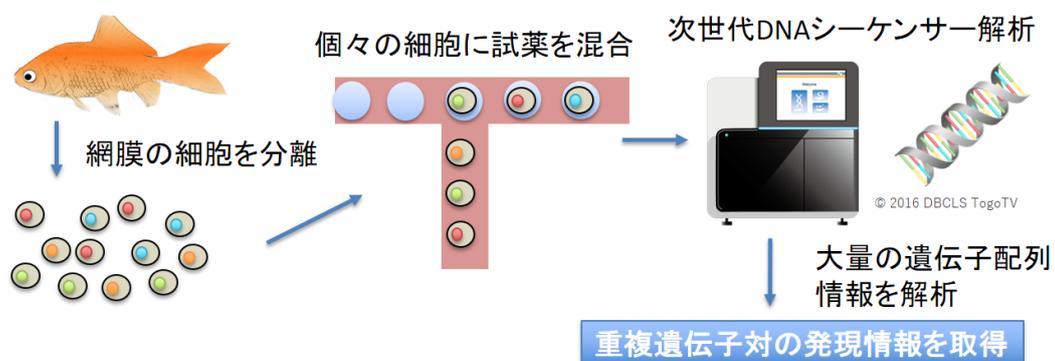
キーワード： ゲノム科学、分子進化、全ゲノム重複

★研究成果のポイント

- 1) 近年に全ゲノム重複した脊椎動物では世界で初めてシングルセルレベルで重複遺伝子の発現進化の解析に成功した。
- 2) キンギョの網膜において、全ゲノム重複後の1400万年という比較的短い時間に306ペアの遺伝子対が新たな発現パターンを獲得したことが明らかになった。
- 3) シングルセルレベルで全ゲノム重複後に重複した遺伝子対の非対称サブゲノム進化が進行していることが証明された。

★概要

長浜バイオ大学の長森義裕教授・今鉄男特任助教（現在：ウィーン大学シニアリサーチフェロー）の研究グループは、国立遺伝学研究所（豊田敦特任教授）、データサイエンス共同利用基盤施設（野口英樹特任教授、福多賢太郎研究員）、愛知県水産試験場弥富指導所、ウィーン大学および米国国立衛生研究所（NIH）と共同でフナを原種とするキンギョの眼球の網膜組織から約2万3千個の細胞を分離し、それぞれの細胞に発現す



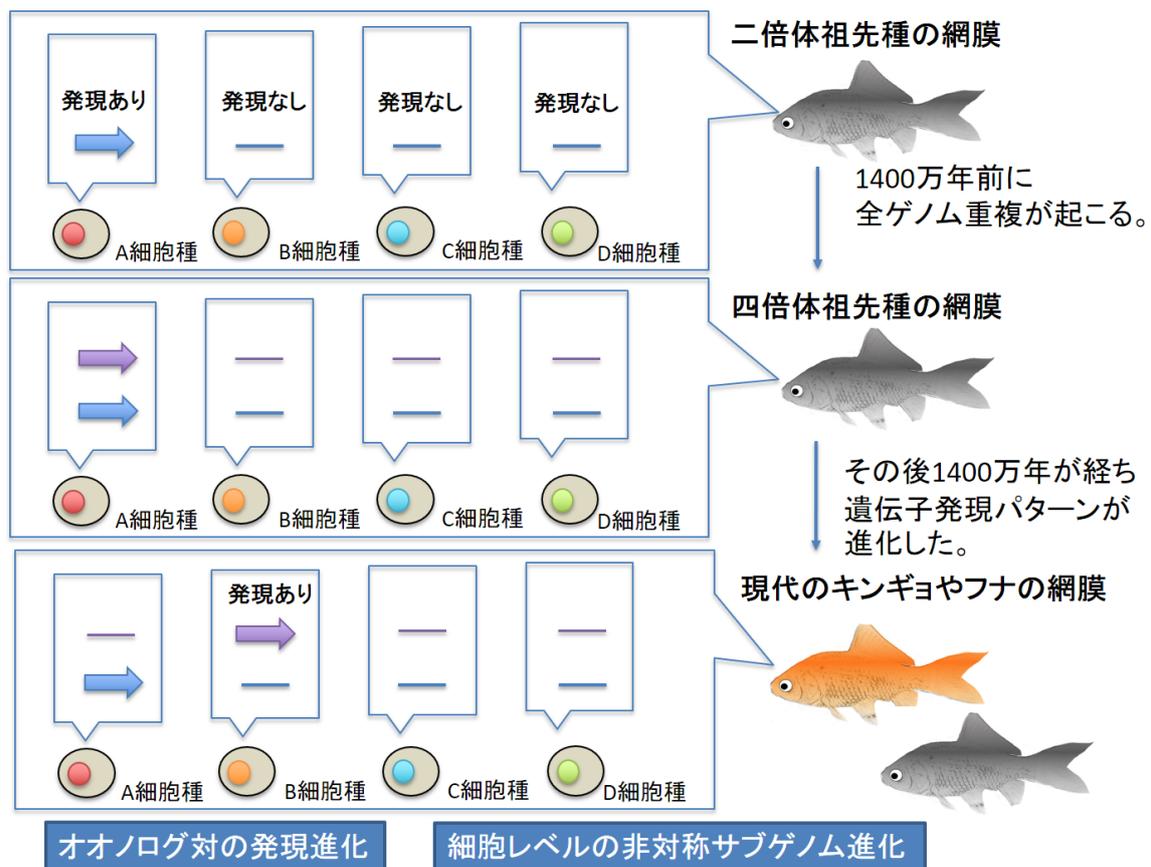
る数万個の遺伝子発現など（シングルセル RNA-seq 解析とシングルセル ATAC-seq 解析）を測定することに成功しました。キンギョの網膜において、全遺伝子が同時に倍加する進化上まれな現象である全ゲノム重複によって倍加した遺伝子のうち、306 ペアの遺伝子対の発現が進化し新たな発現パターンを獲得したことを明らかにしました。これは全ゲノム重複後の 1400 万年という比較的短い時間に細胞レベルで遺伝子の発現パターンの進化が起こることを具体的に示した世界初の報告となります。また、全ゲノム重複後に重複した遺伝子対の発現が重複前の片方のゲノムに偏っているという「非対称サブゲノム進化」がシングルセルレベルで進行していることが証明されました。これらの発見は、現在も謎の多い全ゲノム重複という現象の全体像の解明に向けた重要な一歩となります。また、キンギョをモデルとしたヒトの網膜関連疾患の研究に繋がると期待されます。

★研究の背景

私たち人間やカエル、キンギョを含む脊椎動物の祖先は約 5 億年前に全遺伝子が同時に倍加する進化上まれな現象である全ゲノム重複を 2 回起こしたことが明らかとなっています。ゲノムに存在する数万個の遺伝子が突然倍加する全ゲノム重複は数億年の生物進化の歴史の中でもまれな現象で、急激な進化をもたらす生命の進化にとって重要な出来事と考えられています。脊椎動物の祖先に約 5 億年前に起きた全ゲノム重複は古い時代の出来事なので、その証拠が多く残っておらず、全ゲノム重複の直後にどのような遺伝子の進化が進んだかは現在でも謎の多い領域です。脊椎動物の中では、まれですが比較的近代に全ゲノム重複を起こした生物がいくつか知られています。サケ・マス類（約 8000 万年前）やコイ・フナ類（約 1400 万年前）とアフリカツメガエル（約 1800 万年前）が知られていますが、コイ・フナ類はこれらの中でも最も新しい全ゲノム重複であり、全ゲノム重複直後の遺伝子進化を研究する上での良い材料として知られています。これらの生物種のなかで、全ゲノム重複によって倍加して 2 つになった遺伝子（オオノログ；重複遺伝子）の発現は、年代とともに大きく変化することが知られています。ほとんどのオオノログは片方が必要ないために淘汰され 1 つに戻ってしまいます。しかし、一定数の重複遺伝子対は新たな発現パターンを獲得して進化に貢献します。これまで、サケ・マス類やアフリカツメガエル、コイ・フナ類で脳や筋肉といった臓器・組織レベルでのオオノログの発現は研究されてきました。しかし、遺伝子は臓器・組織ではなく細胞を最小単位として発現しているために、臓器・組織レベルの発現解析では不明な点が多く、単一細胞（シングルセル）レベルでの発現解析が期待されていました。私たちはこれまでに野生のフナが現在から約 1000 年前に家畜化されたキンギョの全ゲノム配列を世界で初めて報告し、デメキンやランチュウなどのキンギョ品種の特長と関連する遺伝子変異を発見してきました。

★研究成果と今後の展開

今回、今特任助教らは、遺伝子発現進化が比較的早いと考えられる網膜組織を使ってシングルセルレベルの遺伝子発現解析 (single cell RNA-seq) を行いました (下図)。また、遺伝子発現のスイッチがオンになっているゲノム領域は、DNA をコンパクトに巻き付けているタンパク質 (クロマチン) が緩んで「開いた」状態になっていることが知られています。これをオープンクロマチン領域と呼びますが、今回の解析ではシングルセル ATAC-seq と呼ばれる方法により、遺伝子発現のエピジェネティックな制御についても調査しました (研究協力 KOTAI バイオテクノロジー株式会社)。これらの解析では、最新の細胞分離装置や遺伝子増幅装置を用いて精巧な実験が行われ、膨大な遺伝子配列情報を一般のデスクトップパソコンの数十倍のスペックを持つハイスペック・コンピュータによって大量情報処理することにより、研究が実現しました。キンギョ網膜から約 2 万 3 千個の細胞に含まれる約 1 万 1 千対のオオノログペアの発現について解析が行われた結果、306 対のオオノログが新たな発現パターンを獲得したことが明らかとなりました。また、遺伝子発現が全ゲノム重複後に倍加した 2 組の祖先種のゲノムのうち一方に偏っているという現象 (非対称サブゲノム進化) がシングルセルレベルで観察されることがわかりました。この成果は、現在も謎の多い全ゲノム重複という現象の全体像の解明に向けた重要な一歩となります。一方で、キンギョには人間の網膜色素



変性や緑内障など網膜関連疾患のモデルとなる品種があり、これらのキンギョ品種の網膜をシングルセルレベル発現解析し今回得られたデータと比較することで、網膜関連疾患の診断法や治療法の開発に繋げることが期待されます。

★本研究成果は、2022年12月26日(月)19:00(日本時間)に国際科学誌「Communications Biology」(オンライン)に掲載されます。

タイトル：“Single-cell transcriptomics of the goldfish retina reveals genetic divergence in the asymmetrically evolved subgenomes after allotetraploidization”

著者名：Tetsuo Kon, Kentaro Fukuta, Zelin Chen, Koto Kon-Nanjo, Kota Suzuki, Masakazu Ishikawa, Hikari Tanaka, Shawn M. Burgess, Hideki Noguchi, Atsushi Toyoda, Yoshihiro Omori
<https://www.nature.com/articles/s42003-022-04351-3>

★本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

長浜バイオ大学 フロンティアバイオサイエンス学科 ゲノム機能科学研究室
教授 大森 義裕 (おおもり よしひろ)

ウィーン大学

シニアリサーチフェロー 今 鉄男 (こん てつお)

国立遺伝学研究所 比較ゲノム解析研究室 / 先端ゲノミクス推進センター
特任教授 豊田 敦 (とよだ あつし)

データサイエンス共同利用基盤施設 ゲノムデータ解析支援センター
特任教授 野口 英樹 (のぐち ひでき)

<報道担当>

長浜バイオ大学 広報担当

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所
リサーチ・アドミニストレーター室広報チーム