

本論文はすでに公開されています
本情報はすぐにご利用いただけます

2023年5月26日

消えるのか？残るのか？ ～遺伝子の運命は周辺のゲノム環境に左右される～

■ 概要

生物の生存に欠かせない機能を果たす遺伝子は多様な生物で共有されています。これは祖先の生物でも生存に重要であった遺伝子が現生の生物に受け継がれたためです。一方で、機能が必要ではなくなると、その遺伝子がなくても個体は生存できるため、遺伝子は進化の過程で失われることがあります。

これまで、進化において遺伝子が失われることは、「必要でなくなれば無くてよい」、すなわち、遺伝子機能の要不要という側面で議論されてきました。一方で、遺伝子はゲノムと呼ばれる遺伝情報の一部であり、ゲノムの情報はDNAという高分子にコードされているため、遺伝子が失われる現象はその遺伝子がコードされる領域のDNAの特徴にも影響をうける可能性があります。しかしながら、遺伝子が失われることに対して遺伝子機能以外の要因はわかっていませんでした。

東京都医学総合研究所の原雄一郎主席研究員(研究当時 国立研究開発法人理化学研究所 生命機能科学研究センター 客員研究員)と情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所の工樂樹洋教授(研究当時 国立研究開発法人理化学研究所 生命機能科学研究センター チームリーダー、現客員研究員)による研究チームは、進化の過程で「消えやすい」遺伝子をヒトゲノムに多数同定し、消えやすい遺伝子もつ機能面以外の特徴を見出すことに挑みました。その結果、「消えやすい」遺伝子は、1)GC含量が高く、2)塩基置換が高頻度であり、3)発現が抑制されている、という特徴を持つことを見つけました。さらに、消えやすい遺伝子の特徴は、脊椎動物の多様な種における相同なゲノム領域で共有されていることがわかりました。

これらの結果から、進化における遺伝子の消えやすさには、遺伝子機能の要不要だけではなく、その遺伝子が存在するゲノム領域の特徴が大きく影響していることが明らかになりました。すなわち、ゲノム領域の特徴は、遺伝子の存亡という進化の出来事に関わっているのです。また、遺伝子の存亡を決めるゲノム領域の特徴が、ヒトとサメの共通祖先の時代から数億年にわたって保持されていて、特定の遺伝子が継続して消えやすい状態にあることもわかりました。進化において同じ遺伝子が色々な系統で失われるという現象は、このようにゲノムの不均一性に由来していると考えられます。

本研究成果は、国際科学雑誌「eLife」に2023年5月25日(日本時間)に掲載されました。



「消えやすい」遺伝子の特徴

■ 成果掲載誌

本研究成果は、国際科学雑誌「eLife」に 2023 年 5 月 25 日（日本時間）に掲載されました。

論文タイトル: The Impact of Local Genomic Properties on the Evolutionary Fate of Genes
(ゲノムの局所的な特徴が遺伝子の存亡の運命に影響する)

著者: Yuichiro Hara, Shigehiro Kuraku
(原 雄一郎、工樂 樹洋)

■ 研究の詳細

● 研究の背景

遺伝子の種類は、ヒトを含む様々な生物に共通しています。たとえば体の前後を決める遺伝子は動物に共通していることから、古代の動物の祖先のゲノムに保持され、現代に生きる様々な系統へ受け継がれてきたと言えます。一方で、遺伝子の機能が生存に不要となったときには、遺伝子は進化を経てゲノムから失われることがあります。たとえば、ヒトを含む霊長類のグループの祖先で、体内でのビタミン C 合成に必要な遺伝子が失われました。遺伝子を失いビタミン C を作れなくなっても祖先の霊長類が生き延びられたのは、葉や果実などの食料からビタミン C を十分摂取できたためと考えられています。このように、遺伝子がゲノムに保持される・ゲノムから失われるといった言わば遺伝子の「運命」は、その遺伝子の機能の要不要によると考えられてきました。

一方で、遺伝子は一揃いの遺伝情報であるゲノムの一要素で、遺伝子の実体は細胞内に格納された長い DNA 分子の一部です。そのため、遺伝子の進化は自身が位置している DNA 分子の構成的な特徴の影響を受けている可能性があります。最近の研究では、ゲノムの領域によって遺伝子の突然変異の起こりやすさが異なることが示されています。では、遺伝子が失われるといった進化の出来事にもゲノム領域の特徴は影響するのでしょうか。この「進化の出来事とゲノム領域の特徴の関係」という謎はこれまでほとんど調べられてきませんでした。

● 本研究の成果

本研究チームは、まず、哺乳類の進化において「消えやすい」遺伝子を、「ヒトは保持するが哺乳類の 2 つ以上の系統で独立に失われた遺伝子」と定義して、100 種を超える哺乳類の網羅的な遺伝子情報をもとに消えやすい遺伝子を探索しました。しかし、多くの生物種でゲノム解読⁽¹⁾は不完全であり、遺伝子を失ったことと解読が不完全で遺伝子が見つからなかったことを区別するには困難が伴います。そこで、特定の系統に属する生物全てで遺伝子が見つからなかった場合に、その系統の祖先で遺伝子が失われたと判断しました。それぞれのゲノム情報が不完全であっても、多数の種で確認を重ねることで精度が上がると考えられるからです。加えて、「消えやすい」遺伝子(‘elusive gene’)の対照として、解析に用いた哺乳類の種全てで保持される遺伝子(以下「消えない」遺伝子、‘non-elusive gene’と呼ぶ)を同定しました。191 種の哺乳類を用いた遺伝子の網羅的な分子系統解析により、813 の消えやすい遺伝子と 8050 の消えない遺伝子が見つかりました(図 1)。

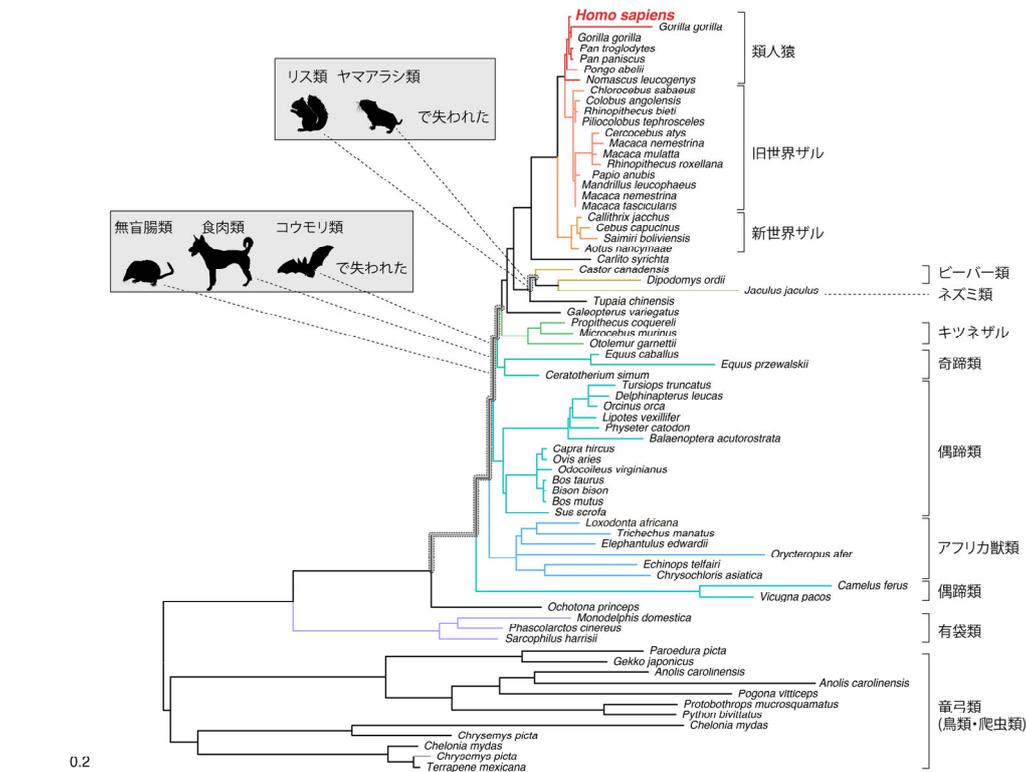


図 1: 分子系統解析による「消えやすい」遺伝子の探索

哺乳類を中心とした Chitinase 3-like 2 (CHI3L2) 遺伝子の分子系統樹。系統樹は、哺乳類の祖先から遺伝子が保持され、現存の哺乳類に受け継がれたことを示している。哺乳類の各種でこの遺伝子の有無を丹念に調べると、リス類、ヤマアラシ類、無盲腸類、食肉類、コウモリ類の種では遺伝子が見つからなかった。すなわち、これらの 5 つの系統では、遺伝子が独立に失われたと考えられる。

次に、ヒトにおける消えやすい遺伝子と消えない遺伝子の塩基配列を比較して、両者で異なる特徴を探しました。これまでの知見から想定されるとおり、消えやすい遺伝子では、消えない遺伝子よりも非同義置換⁽²⁾率が高く遺伝子機能の重要性が低減していることが示されました(図 2)。また、消えやすい遺伝子では、遺伝子の機能とは中立な同義置換⁽²⁾率やイントロン領域の塩基置換率も高いことが示されました(図 2)。さらに、消えやすい遺伝子では、GC 含量⁽³⁾が高い、周辺のゲノム領域で遺伝子が密に存在している、といった特有のゲノム配列的特徴も明らかにされました。次に、ヒトにおける遺伝子発現とエピゲノム⁽⁴⁾の大規模データベースから、消えやすい遺伝子に特異的な遺伝子発現プロファイルと転写制御の状態を調べました。すると、消えやすい遺伝子では発現する組織が限られていることが多く、クロマチン構造による転写を抑制する制御が働いていることがわかりました。これらの結果から、進化的に消えやすい遺伝子が存在するゲノム領域には固有の特徴があり、この特徴により遺伝子が発現する機会が限定され、結果として遺伝子の機能の重要性が損なわれている可能性が考えられます。

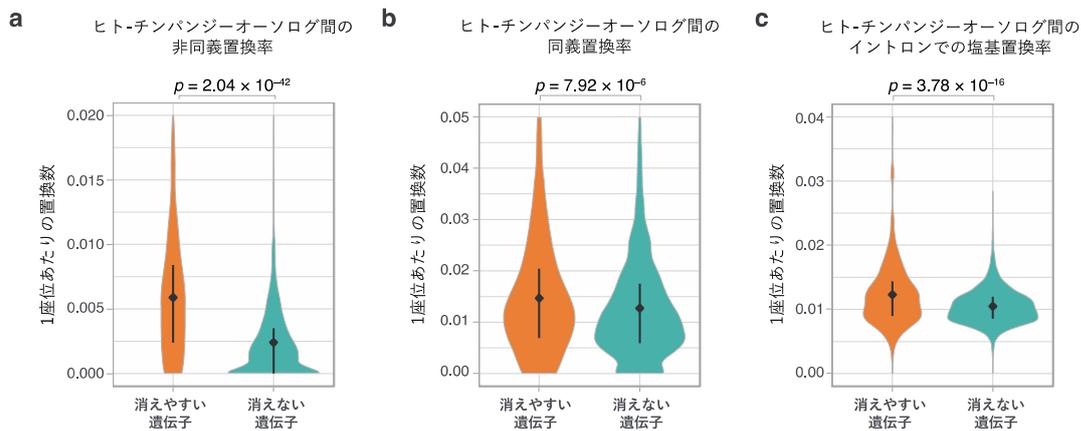


図2: 「消えやすい」遺伝子と「消えない」遺伝子における塩基置換率の違い

各遺伝子についてチンパンジーとのオースログとの間で塩基置換率を計算し、その頻度の分布をグラフに表した。消えやすい遺伝子は高い非同義置換率を示し、遺伝子の機能の重要性が薄まっていることを示唆している。加えて、消えやすい遺伝子では同義置換率およびイントロン領域での塩基置換率がともに高く、遺伝子を含むゲノム領域で突然変異率が上昇していることが示唆される。

さらに、これらの消えやすい遺伝子のゲノム領域が哺乳類以外の脊椎動物のゲノムでも同様の特徴を有するかを調べました。すると、ニワトリ、アノールトカゲ、シーラカンス、スポッテッドガー、イヌザメなどの脊椎動物のゲノムで、消えやすい遺伝子のオースログ⁽⁵⁾の領域がヒトゲノム上と同様の配列的特徴をもつことがわかりました。消えやすい遺伝子を有するゲノム領域の特徴は、4億5千万年以前の有顎脊椎動物の祖先にも遡り(カバー図)、そのゲノム領域は当時のゲノム構成の中で特定の染色体に偏っていた可能性が示されました(図3)。

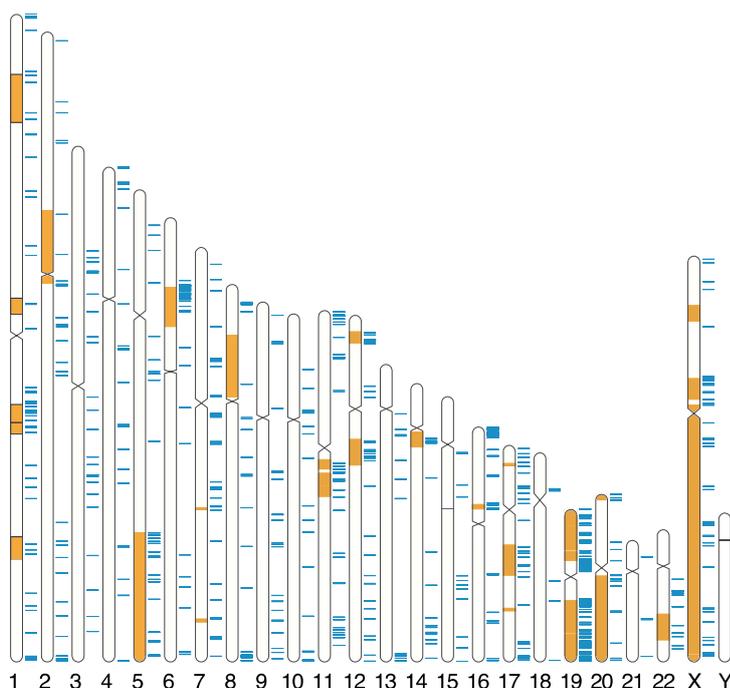


図3: 「消えやすい」遺伝子のヒト染色体上での分布と祖先脊椎動物が保持したと推定されるマイクロ染色体と相同な領域の関係
ヒト染色体の外観像(イデオグラム)に消えやすい遺伝子の位置(青緑色の線)と祖先脊椎動物におけるマイクロ染色体の相同領域(黄色領域; Nakatani et al., Nature Communications, 2021 より)を重ねて図示した。消えやすい遺伝子は祖先マイクロ染色体に由来するゲノム領域に多く存在していることが示されている。

● 今後の期待

本研究の成果は、脊椎動物の祖先以来4億年以上も受け継がれてきた、遺伝子進化を形成する遺伝子機

能とゲノム内の領域の特徴の不均一性と複雑な相互作用に光を当てるものです。ゲノムの変異は、DNA 複製のミスといった内的要因と酸化ストレスなど外的環境が複雑に絡み合って生じ、その結果生じたゲノム領域の局所的な変異性が遺伝子の進化にも影響すると考えられます。

本研究成果により、遺伝子の進化を論ずるときには、個々の遺伝子の機能的制約^⑥の強弱だけではなく、より広域なゲノム領域の変異性にも着目できるようになることが期待されます。そのためにも、この遺伝子進化と遺伝子機能、ゲノム内の領域の特徴の相互作用を無脊椎動物、菌類、植物といった他の系統でも検証することが必要です。

■ 用語解説

(1) ゲノム解読

生物の一揃いの遺伝情報であるゲノムは、長く連なった DNA の分子として細胞内に存在する。DNA における構成要素の並び順(塩基配列)を決定することをゲノム解読という。最新の技術で、ゲノムを完全に解読することがようやくできるようになってきたが、現状では多くの生物で「読み残された」部分が存在する。

(2) 同義置換・非同義置換

ゲノムのうちタンパク質がコードされる領域において、1つの塩基置換でコードするアミノ酸が変化する場合を非同義置換、コードするアミノ酸が変わらない場合を同義置換と呼ぶ。その変化する割合を置換率という。

(3) GC 含量

DNA を構成する核酸は、アデニン(A)、チミン(T)、グアニン(G)、シトシン(C)のいずれかの塩基を含んでいる。ゲノムの全部あるいは一部において、これら4つのうちグアニンまたはシトシンをもつ塩基の割合を GC 含量という。

(4) エピゲノム

ゲノム DNA は細胞内でいつも同じ状態にあるわけではなく、ヒストンという分子に巻き付く、あるいはメチル化と呼ばれる塩基の分子組成を少し変化させた状態を保つ、というように塩基配列には違いは生じないものの物理化学的特徴を変化させている状態をとっている。この物理化学的に変化した情報をエピゲノムという。エピゲノムの状態の変化によって遺伝子の発現が活性化/抑制化することが知られている。

(5) オーソログ

複数の生物種で共通する相同な遺伝子で、それらの共通祖先である生物にも存在し、種分岐に伴って受け継がれてきたとされる。

(6) 機能的制約

ゲノムにはランダムに変異が起きるが、機能に重要な箇所にかきた変異は多くの場合に生存に有害にはたらし、結果としてその変異をもつ個体は集団内で生き残ることができない。その過程の中で、遺伝子の機能に重要な領域には、中立として想定されるより少ない変異のみ観察されるようになる。この遺伝子の機能によって見かけ上の変異の数が少なくなることを機能的制約という。

※遺伝子の中立進化

ゲノムに起きる突然変異と遺伝的浮動に変異が集団中にランダムに広がることによってもたらされる、生存にとって有利でも不利でもない進化を中立進化という。遺伝子に起きる中立進化は、機能や転写の活性に影響を与えないゲノムの場所(塩基)に起きた突然変異に由来する。

■ 研究体制と支援

本研究は、公益財団法人 東京都医学総合研究所 ゲノム医学研究センター 原 雄一郎 主席研究員と情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 ゲノム・進化研究系 分子生命史研究室 工樂 樹洋 教授の研究グループによって遂行されました。

本研究は、以下の支援を受けて行われました。

理化学研究所(工樂)

科研費(20H03269 (工樂), 21K06132 (原))

日本医療研究開発機構(AMED)(JP21wm0325050 (原))

持田記念医学薬学振興財団 2019 年度研究助成金(原)

本研究は、情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所が有する遺伝研スーパーコンピュータシステムを利用しました。

■ 問い合わせ先

<研究に関すること>

- 東京都医学総合研究所 ゲノム医学研究センター
主席研究員 原 雄一郎 (はら ゆういちろう)
- 国立遺伝学研究所 分子生命史研究室
教授 工樂 樹洋 (くらく しげひろ)

<報道担当>

- 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
- 理化学研究所 広報室 報道担当

※Zoom 会議での取材にも対応できますので、Zoom 会議をご希望の場合には、その旨お知らせください。

配付先

文部科学記者会、科学記者会、三島記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブ、神戸市政記者クラブ、神戸民間放送記者クラブ、京都大学記者クラブなど