

## 東アジアのハツカネズミが明かす進化の秘密

～亜種間交雑によるゲノム進化のメカニズムを解明～

### ポイント

- ・ 亜種間雑種である日本列島産ハツカネズミゲノムの詳細な特徴を解明。
- ・ 亜種間雑種のゲノム形成において自然選択や性選択が強く働いたことを示唆。
- ・ ハツカネズミの遺伝子から読み解く、人類と自然の共生の手がかりに期待。

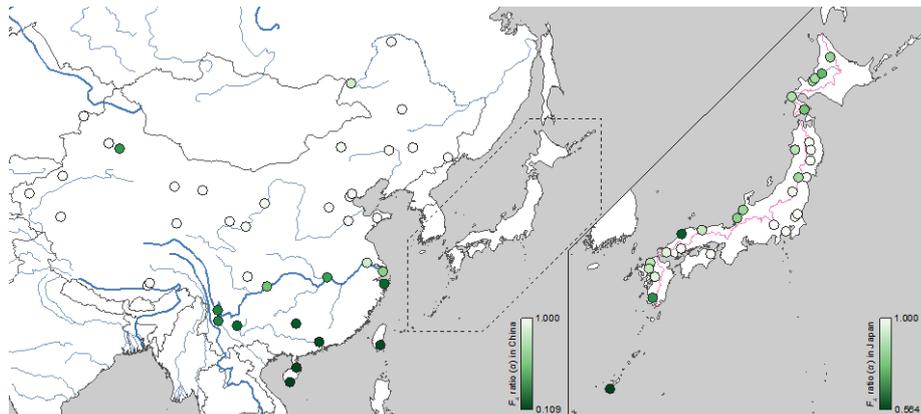
### 概要

北海道大学大学院情報科学研究所の長田直樹准教授、国立遺伝学研究所の藤原一道特任研究員（同大学大学院情報科学院博士後期課程（研究当時））、理化学研究所バイオリソース研究センターの高田豊行開発研究員、城石俊彦センター長らの研究グループは、北海道大学大学院地球環境科学研究院などとの共同研究により、日本列島や中国などの東アジア地域から集められた野生ハツカネズミの全ゲノム配列を多数決定し、東アジアにおける野生ハツカネズミの遺伝的多様性とその進化の歴史を明らかにしました。

人類の活動により世界中に広がったハツカネズミは、南アジア周辺に起源をもち、三つの主要な亜種<sup>\*1</sup>に分類されます。これらの亜種は、人類とともにそれぞれ別の経路を通過して世界中に拡散し、その後、亜種集団同士の二次的接触<sup>\*2</sup>を起こしました。今回の解析では、日本列島及び中国南部で広く亜種間雑種が形成されていることが示されました。また、二つの亜種が異所的に分布しているにもかかわらず、一方の亜種がもつ特定の型のY染色体が東アジア全体に急速に広まったことが示されました。そのメカニズムとして、X染色体とY染色体の対立による性比のゆがみが原因であるという仮説が立てられました。さらに、日本のハツカネズミにおける遺伝的構造は、免疫関連遺伝子や嗅覚受容体/フェロモン受容体遺伝子を含む特定の領域で一方の亜種からの影響を強く受けており、これが雑種ゲノムにはたらく自然選択や性選択によるものであることが示されました。

本研究では、ハツカネズミが人間の活動を通じてどのように遺伝的特徴を形成し、亜種間での遺伝的混合がどのように進行しているのかについて、新たな見解を提示しました。野生ハツカネズミのゲノム解析は、人間と密接に関連する他の生物種の進化を理解する上での重要な手掛かりとなることが期待されます。

なお、本研究成果は、2024年4月19日（金）公開のGenome Research誌に掲載されました。



全ゲノム解析を用いて可視化した、東アジア地域のハツカネズミの遺伝的多様性。緑色が南方由来である *castaneus* 亜種の遺伝的成分の強さを表している。

## 【背景】

ハツカネズミ（学名：*Mus musculus*）は、医学・薬学・生命科学で広く利用されている実験動物であり、もともとは南アジア周辺の野生集団に起源をもちます。人類の活動とともに全世界に拡散したこの種は、形態及び遺伝的に高い多様性を示しており、主に三つの亜種が認識されています。これらの亜種は約 18 万年前から 50 万年前にかけて分岐し、人類の移動とともに、それぞれ別の経路を通過して世界へと生息域を広げていきました。特に、約 1 万年前に始まった農耕文化の発展とともに、その個体数は急激に増加しました。また、人類とともに移動したその先で、異なる亜種間での交雑が生じる二次的接触も確認されています。

東アジアにおいては、南アジア・東南アジア系の *castaneus* 亜種及び北ユーラシア系の *musculus* 亜種が広く認められています。日本列島では、これら二つの亜種間交雑と考えられる *molossinus* 亜種が存在することが知られていますが、後の遺伝的解析で、*molossinus* 亜種は *castaneus* 亜種と *musculus* 亜種の雑種であることが実際に示されました。地域によって異なるミトコンドリア型が観察されることから、異なる経路を通じて日本列島へ移入したということがこれまでの研究から示唆されており、これは現代日本人の起源を説明する「二重構造モデル<sup>3</sup>」と類似しています。ハツカネズミの移動パターンは、人類の移住や交易などの活動と深く関連していると考えられます。

ハツカネズミの遺伝的多様性に関する研究は、特にミトコンドリア DNA の多様性に焦点を当てて進められてきましたが、Y 染色体の多様性や、異なる亜種間での交雑がゲノム進化に与える影響については、まだ多くが未解明の状態です。

## 【研究手法】

本研究では、主に東アジアに生息する 163 匹のハツカネズミの全ゲノム配列を分析しました。この分析を通じて、個体間の遺伝的混合パターンを定量化し、常染色体、性染色体、及びミトコンドリアの集団分化パターンを比較することにより、東アジアにおける二つの亜種集団の進化史を推定しました。さらに、性染色体上の遺伝子を解析することで、性比の偏りに関連する遺伝子の多様性について明らかにしました。また、日本列島のサンプルが、大部分のゲノム領域において *musculus* 亜種の遺伝的特徴を強くもつ一方、特定の領域において *castaneus* 亜種からの遺伝的要素が強くなっていることを示しました。この研究によって、人類社会に片利共生する野生生物が、人類活動に伴う二次的な接触を通じて、どのように遺伝的多様性を築いてきたかについて新たな知見を得ました。

## 【研究成果】

ゲノム解析の結果、ハツカネズミは日本列島や中国南部など東アジアにおいて、広範囲に渡る雑種地帯を形成していることが示唆されました。従来の研究では、ミトコンドリアに基づく系統地理学的な移動シナリオが推測されていましたが、本研究では常染色体、性染色体、及びミトコンドリアの結果を統合することで、より包括的な視点を提供しました。これまでの日本列島での研究においては、ミトコンドリアの分析から、北海道・東北地方には *castaneus* 亜種、それ以外の地域には *musculus* 亜種のミトコンドリア型が存在することが明らかにされてきました。しかし、常染色体の解析結果は、日本海側に *castaneus* 亜種由来、太平洋側に *musculus* 亜種由来の遺伝的特徴をもつ個体が生息していることを示しました。18 世紀以降に発展した船舶交易ルートによって、この日本海側での *castaneus* 亜種由来の遺伝的成分が日本海沿岸に拡散するのを容易にした可能性があり、この仮説は将来の研究で検証する価値があります。

さらに、Y 染色体の遺伝的多様性を調査した結果、日本列島や中国を含む東アジアのサンプルにおいて、すべての Y 染色体が *musculus* 亜種型であることが明らかになりました。この結果は意外なも

のであり、本研究では、東アジアで支配的な Y 染色体多様性の形成が、性染色体上の遺伝子による対立が引き起こす分離比の歪み (meiotic drive) に関連している可能性があるという仮説を提唱しました。検証のためにコンピュータシミュレーションを行い、わずかな分離比のゆがみが原因で *musculus* 亜種の Y 染色体が急速に東アジア全体に広まりえることを示しました。

また、日本列島におけるハツカネズミの二次的接触により形成されたゲノムの特徴を分析した結果、亜種間雑種ゲノムにはたらく自然選択や性選択の影響を示唆する明確なパターンが確認されました。特に、免疫関連及び嗅覚受容体/フェロモン受容体遺伝子を含む特定の領域において、*castaneus* 型の遺伝子領域が日本列島において何らかの理由で選択を受け、広がったと考えられる証拠が見つかりました。

### 【今後への期待】

ハツカネズミの遺伝的多様性とその変化は、人間の歴史や文化の発展と深く関わっています。この研究を通じて、人類と自然との関わり方の歴史がもっとよく分かるようになるかもしれません。また、性染色体にある遺伝子が、オスとメスの出生比にどのように影響するかを理解することは、生物の進化を学ぶ上でとても大切です。さらに、異なる亜種が交じり合うことで生じる遺伝的混合が、ゲノムの進化パターンに与える影響についても、今後更なる新しい発見があるでしょう。ハツカネズミを研究することは、生物学だけでなく、環境や医学、人間の歴史にも役立つ知識をもたらす可能性があります。将来的には、これらの知識を生かして、人間と他の生物とのより良い共生の道を探ることができるかもしれません。

### 【謝辞】

本研究は、文部科学省新学術領域 (複合領域)「ヤポネシアゲノム」及び学術変革領域 (A)「統合生物考古学」の助成を受けたものです。

## 論文情報

論文名 Inference of selective force on house mouse genomes during secondary contact in East Asia (東アジアにおけるハツカネズミゲノムの二次的接触による選択圧の推論)  
著者名 藤原一道<sup>1</sup>、久保俊平<sup>2</sup>、遠藤俊徳<sup>2</sup>、高田豊行<sup>3</sup>、城石俊彦<sup>4</sup>、鈴木 仁<sup>5</sup>、長田直樹<sup>2</sup> (1 国立遺伝学研究所、<sup>2</sup>北海道大学大学院情報科学研究院、<sup>3</sup>理化学研究所バイオリソース研究センター統合情報開発室、<sup>4</sup>理化学研究所バイオリソース研究センター、<sup>5</sup>北海道大学名誉教授)  
雑誌名 Genome Research (遺伝学とゲノミクスの専門誌)  
DOI 10.1101/gr.278828.123  
公表日 2024年4月19日(金)(オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学大学院情報科学研究院 准教授 長田直樹 (おさだなおき)

URL <https://www.ist.hokudai.ac.jp/div/bio/研究/sample-page/情報生物学研究室/>

## 配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

理化学研究所広報室報道担当 (〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1)

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 (〒411-8540 三島市谷田1111)

【参考図】

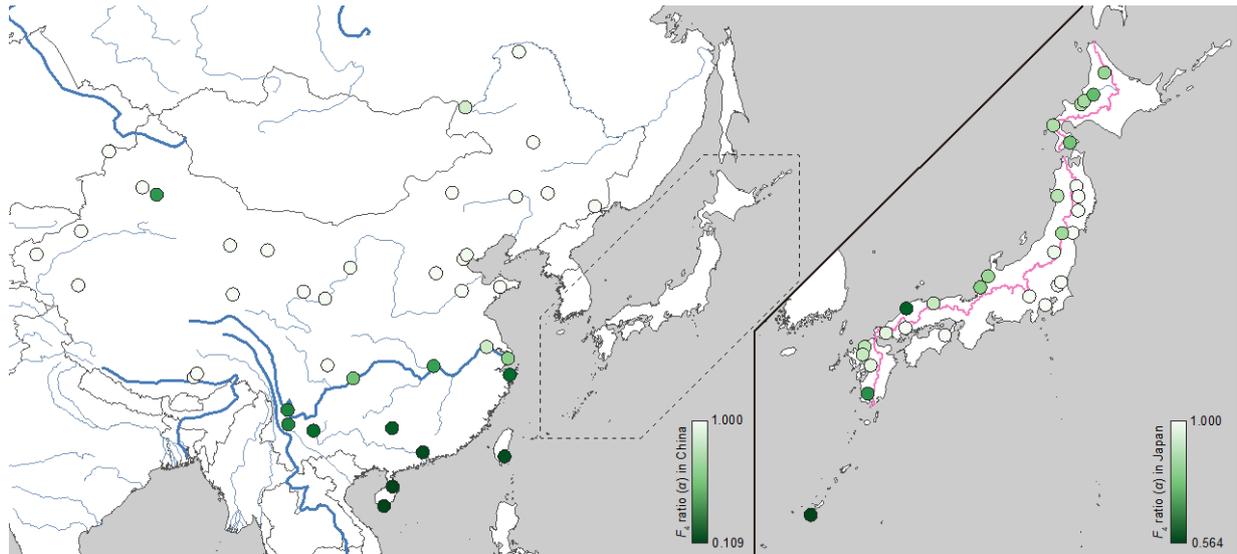


図 1. 東アジアの野生ハツカネズミの遺伝的多様性

各円はサンプル地点を表している。河川は青線、日本列島の中央分水嶺は赤線で示している。サンプルを表す円の色が濃い緑色であるほどゲノム内に占める南アジア系 *castaneus* 亜種の遺伝的特徴の割合が多いことを示している。

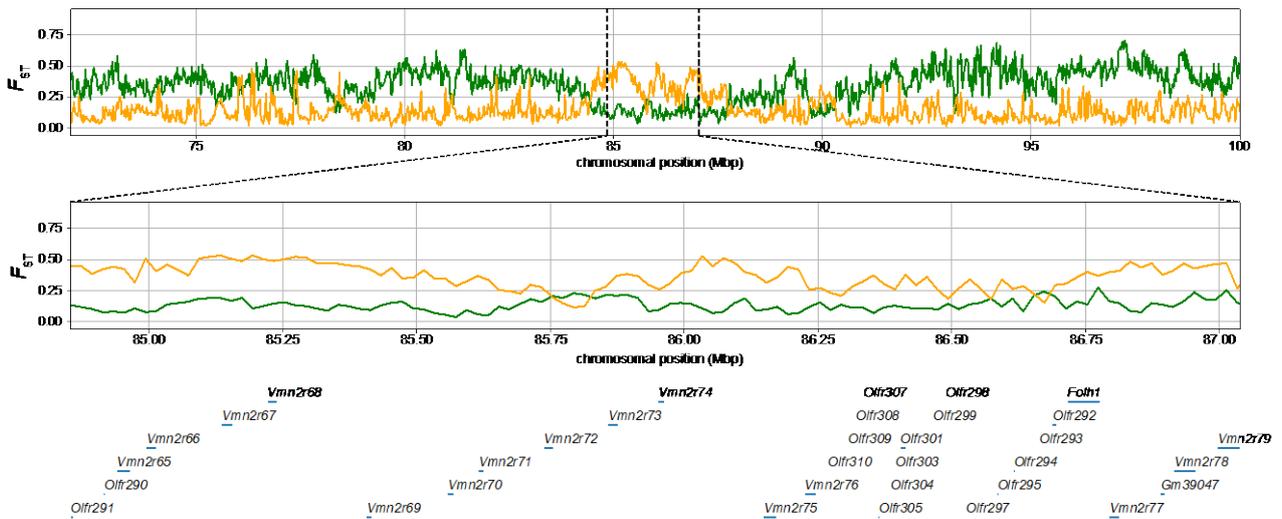


図 2. 日本列島のハツカネズミの選択の痕跡

黄色と緑色の線は日本のハツカネズミと *musculus* 亜種との間、日本のハツカネズミと *castaneus* 亜種との間の遺伝的分化度をそれぞれ示す。日本列島のハツカネズミの嗅覚受容体/フェロモン受容体に関連する遺伝子クラスターを含むおよそ 2Mbp にわたる領域が主に *castaneus* 亜種に由来していた。この領域が何らかの選択の影響を受けていることが考えられる。

【用語解説】

- \*1 亜種 … 種よりも下位の分類で、分類学上で明確な違いが認識されるグループのこと。
- \*2 二次的接触 … かつて分離されて異なる方向で進化した二つの集団が、再び地理的に接触すること。この接触によって、遺伝的交流を再開する機会を提供するため、種の進化に重要な影響を与えることが考えられる。
- \*3 二重構造モデル … 埴原和郎が 1991 年に発表した人類学における仮説。日本人の起源について、東南アジア系の縄文人に北方アジア系の渡来人が混血し現代日本人が形成されたという説のこと。