

研究経過報告

研究テーマ 解毒代謝遺伝子の全ゲノム解析でみる人類の適応進化

今回、博士研究員としてニューヨーク州立大学バッファロー校 Omer Gokcumen 研究室に滞在して研究をおこなっている。本研究テーマ以外の研究プロジェクトも進める機会を得たので、以下に報告する。

1-1. 解毒代謝遺伝子の全ゲノム解析でみる人類の適応進化

遺伝子の数の個人差であるコピー数多型は、ヒトの形質の多様性、疾患感受性の個人差に大きく関与するが、欠失多型の同定が技術的に困難だったことから、その進化的意義はあまり研究が進んでいない。本研究では、遺伝子の欠失多型がヒトの適応進化にどのように貢献したかを調べるため、ヒトおよび他の霊長類の比較ゲノム解析をおこなった。

ヒト 2504 個体およびチンパンジー 5 個体の全ゲノムデータを用いて、ヒトおよびチンパンジー双方において多型的に欠失している遺伝子があるかを調べたところ、*GSTM1* と *UGT2B17* の二つの遺伝子の欠失が見つかった。興味深いことに、これらはどちらも細胞解毒をになう遺伝子であった。これは、細胞解毒に関与する遺伝子のコピー数多型が、類人猿の進化において重要な役割を果たしたことを示唆する。*GSTM1* 遺伝子欠失は膀胱癌などに関与するが、その欠失が生じるメカニズムについての基礎的・進化的研究は進んでいない *GSTM1* 遺伝子欠失の由来について、ヒト・チンパンジー 7 個体の欠失部位の配列 12kb を決定して比較解析を行なったところ、この欠失は 36 万年程度前にヒトおよびチンパンジーの系譜で独立に生じたことが示唆された (Saitou et al. 2018a, 投稿中)。

さらに、ヒトの 50% 程度にみられる *GSTM1* 遺伝子欠失の地域特異的な進化の痕跡を明らかにするため、ヒト集団間での詳細な解析をおこなった。遺伝子欠失の周辺領域の配列を用いてハプロタイプネットワークを描いたところ、東アジアにおいて極めて高い頻度で見られるハプログループが観察された。この領域では、東アジアにおいて、集団特異的な正の選択を示唆する統計的なシグナルが観察された。また、この領域の中立進化モデルをシミュレーション実験によって検証したところ、頻度は中立条件下では説明できず、出アフリカ以降、東アジアにおいて自然選択によって急速に頻度を増したことが示唆された。本研究は、2018 年 4 月にオースティンで開催されるアメリカ自然人類学会において口頭発表として採択され、筆頭発表者として発表予定である。また、国際誌に論文を投稿中である (Saitou et al. 2018b, 投稿中)

1-2. 遺伝子コピー数多型による適応進化

研究 1 を発展させ、ゲノム中の遺伝子コピー数多型がヒトの進化および形質にどのように貢献したかを追求している。遺伝子重複は進化の重要な原動力だが、これまで、重複した遺伝子がゲノム中のどの部分に挿入されたかを特定する方法がなかった。報告者は、連鎖不平衡を用いて遺伝子重複多型の位置を同定する手法を開発し、東アジア人、ヨーロッパ人、アフリカ人集団ゲノムを用いて、適応進化の痕跡を示す遺伝子重複多型を探索した。その結果、瞳や髪の色に関与する *HERC2* 遺伝子の重複遺伝子を含むいくつかの重複遺伝子が自然選択を受け、ヒトの多様性を形作り、多様な環境に対する適応に貢献したことが示唆された。この結果は、日本の横浜で 2018 年に行われる国際分子進化学会にて、筆頭発表者として発表予定である。

2. RNA-seq 解析による、細胞老化に関与する遺伝子の同定

細胞老化は個体老化にともなう疾患と密接に結びついているが、その生物学的なメカニズムは明らかになっていない。本研究では、細胞老化と関連する遺伝子群を同定するため、細胞老化モデルとして確立されている、ヒトの皮膚由来の線維芽細胞である BJ-cell, 肺由来の線維芽細胞である MRC5-cell の2種類の細胞系を用いて、比較トランスクリプトーム解析をおこなった。細胞培養・生化学実験は共同研究者がいない、報告者は遺伝子発現データ解析を担当した。

解析の結果、細胞老化に伴い、細胞周期に関わる遺伝子群の発現が低下し、細胞膜ではたらく遺伝子群の発現が上昇していた。さらに共同研究者の実験によって、細胞老化に伴って特に発現が上昇した遺伝子を若い細胞で過剰発現させると、老化に似た表現形が観察された。本研究によって、細胞老化を引き起こすと考えられる遺伝子セットと、その作用機序が明らかになった。本研究は、報告者が筆頭著者となって論文投稿準備中である (Saitou et al., in preparation)。

現時点での研究成果

論文投稿

1. Saitou, M., Satta, Y. Gokcumen, O., Ishida, T. (Submitted, a). Complex evolution of the GSTM gene family involves sharing of *GSTM1* deletion polymorphism in humans and chimpanzees.
2. Saitou, M., Satta, Y. Gokcumen, O. (Submitted, b). Adaptive evolution of complex haplotypes harboring the metabolizing *GSTM1* gene deletion.

報道

CAMPUS NEWS Internet mentoring leads to postdoc fellowship, UBNOW, By SUE WUETCHER

Published June 19, 2017

<https://www.buffalo.edu/ubnow/stories/2017/06/postdoc-symposium.html>