

蛋白質核酸酵素

**PNE**  
*PROTEIN,  
NUCLEIC ACID  
AND ENZYME*

別刷

「蛋白質 核酸 酵素」編集部

共立出版株式会社

〒112-8700 東京都文京区小日向 4-6-19

Tel.03-3947-2515 FAX 03-3944-8182

E-mail : pne@kyoritsu-pub.co.jp

<http://www.kyoritsu-pub.co.jp/>

## ゲノムから見た霊長類としてのヒト

颯田葉子・太田聡史・斎藤成也

ヒトが属する生物群を考えると、脊椎動物のなかの哺乳類として、そのなかの霊長類として、さらにヒト上科として、最後にヒトとしての独自性が進化の過程で生み出されたと考えられる。本稿では、このような各進化段階において出現してきた特異性のいくつかを紹介し、ヒト化への道筋をたどる。次に、ゲノムのGC含量に焦点をあて、それがゲノム領域によって異なっているように見える進化的な原因について、現在考えられている仮説を紹介する。

▶▶ KEY WORDS : 比較ゲノム ヒト特異性 類人猿 GC含量

### ■はじめに■

21世紀に入った現在、われわれは自分たち自身のゲノム塩基配列情報を手にしている。これら膨大な文字列が、DNAという化学物質として、進化を経てどのような道筋で伝わってきたのかについても、かなり精確な歴史を手にしている。しかし、ここに至るには、前世紀の長い研究の蓄積が必要だった。100年前の1905年、まだ遺伝学は誕生したばかりであり、遺伝子の物質的体もわかっていなかった。進化研究はダーウィンによって本格的に出発してからもう50年ほどたったので、人間に最も近い生物が、大型類人猿であることはほぼ突き止められていたが、そのなかのどの生物がヒトに一番近いのかについては、論争があった。

20世紀は爆発的に自然科学が発展したが、なかでも生物学は、遺伝学の誕生によって装いを新たにした。進化研究も遺伝学と結びつくことによって、1920年代に集団遺伝学、1960年代に分子進化学が誕生し、1990年代にゲノム進化学が生まれたと考えてよいだろう。本稿では、このような分厚い蓄積から生まれた最近の研究の一端を紹介する。

## I. ヒト系統に至る特異的・遺伝的变化

### 1. 哺乳類における霊長類の位置

哺乳類の系統関係は、概略として哺乳類が次の4つのグループに分かれるという点で、アミノ酸配列や塩基配列のデータから共通の理解が得られている：Afrotheria, Xenarthra, Euarchontoglires, Laurasiatheria<sup>1)</sup>。霊長類はこの4つのグループのなかのEuarchontogliresに属する。このグループには霊長類のほかScandentia (登鼠目), Dermoptera (皮翼目), Lagomorpha (兎目), Rodentia (げっ歯目)が含まれている。しかし、霊長目に最も近縁な目が何かについては、用いる遺伝子により異なる結果が得られており、分子のレベルでの決着はいまだについていない。霊長類のなかのヒトの位置に着目してみると、まず原猿類が分岐し、ついで新世界猿、旧世界猿と分岐し、テナガザル、オランウータン、ゴリラ、そしていまから600万年ほど前チンパンジーと分岐して現在のヒトへ至る系統となった。

生物の特性は生物の分岐前の祖先生物が獲得した(分岐後には子孫種間で共有される)特性と、分岐後に各々独自に獲得した特性から成り立つ。このような観点からヒトの獲得してきたさまざまな生理学的あるいは形態学

Satta Yoko<sup>1</sup>, Oota Satoshi<sup>2</sup>, Saitou Naruya<sup>3,4</sup>, <sup>1</sup>総合研究大学院大学先導科学専攻, <sup>2</sup>理化学研究所バイオリソース研究センター, <sup>3</sup>国立遺伝学研究所, <sup>4</sup>総合研究大学院大学遺伝学専攻 E-mail: satta@soken.ac.jp, oota@brc.riken.jp, nsaitou@genes.nig.ac.jp  
http://sendou.soken.ac.jp/~satta/open.html http://www.brc.riken.jp/ http://sayer.lab.nig.ac.jp/~saitou/index-j.html

Human viewed from genome as a primate species

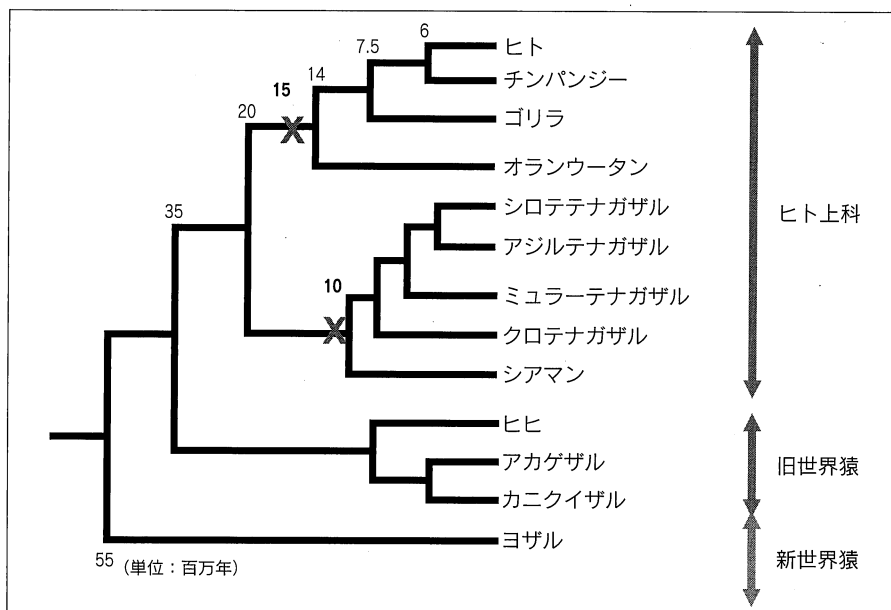


図1 尿酸酸化酵素遺伝子の偽遺伝子化

系統樹は尿酸酸化酵素遺伝子のコーディング領域、イントロン、5'調節領域を合わせた3,500 bpあまりでの塩基置換に基づき近隣結合法で作成した。図中の数字は種分岐の時間あるいは偽遺伝子化の起きた時間を表わしている。また、系統樹の枝上の×は大型類人猿、小型類人猿の尿酸酸化酵素遺伝子で機能欠損につながる突然変異 (CGAからTGAへの置換) が起きたことを表わしている。(文献3より改変)

的な特性と、それにかかわる遺伝子の変化を紹介する。

## 2. 多数の霊長類に共通な特性

霊長類の大多数に共通な生理的特性にかかわる遺伝子変化の例として、遺伝子重複による赤・緑オプシン遺伝子の獲得と、ビタミンC合成経路の酵素(グルノラクトン酸化酵素)遺伝子の欠損をあげることができる。

霊長類の特性は、樹上生活と昼行性の活動の獲得である。他の哺乳類とは異なり、霊長類は色覚を獲得した。もともともっていた青色を認識する受容体(オプシン)のほかに、緑と赤を認識する赤と緑のオプシンを新たに獲得した。色覚の獲得は昼行性の活動や樹上生活には有利に働いたに違いない。また樹上生活では周囲に果物や葉などビタミンCを多く含む食材に恵まれていたことは想像にかたくない。そのため、祖先型の霊長類では、ビタミンCの合成経路がうまく働かなくなった個体でも生き延びることが可能であった。ヒトのゲノム配列中でビタミンC合成にかかわるグルノラクトン酸化酵素を調べてみると、古いタイプのAlu因子の挿入により、蛋白質をコードするエキソンの一部が欠失している<sup>2)</sup>。このAlu因子の挿入が霊長類でのビタミンC合成能力の欠損の原因と推測される。

## 3. 類人猿とヒトに共通な特性

ヒト上科(類人猿とヒト)に共通な遺伝的特性としては、尿酸酸化酵素遺伝子に起きた変異をあげることがで

きる。尿酸酸化酵素は、核DNAやRNAの代謝を担当するプリン代謝経路の酵素である。マウスではこの遺伝子のノックアウト個体は大多数が致死となる。しかしヒト上科では、この酵素遺伝子はCAG(アルギニンコドン)→TAG(終止コドン)という突然変異により機能を失っている<sup>3)</sup>。そのためにヒトでは血中の尿酸の濃度が他の哺乳類の50倍にも及ぶ。血中の高濃度の尿酸は“通風”という疾病の原因ともなるが、尿酸は高い抗酸化作用をもつことも知られている。高濃度の尿酸を血中に貯えたことと、ヒト上科の寿命が長くなったこととの関連も指摘されている。しかも尿酸酸化酵素が機能を失うという変化は、テナガザルの共通祖先と大型類人猿とヒトの共通祖先の系統で、独立に二度起きたこともわかっている<sup>3)</sup>(図1)。尿酸の血中濃度を高くすることに、何らかの生理学的な有利性があったことがうかがわれる。

## 4. ヒト特異的な遺伝的变化

筆者らが最も興味をもつ遺伝的变化は、ヒトに特異的な変化である。なかでもこれらの変化がヒトの生理学的・形態学的特性にどのようにかかわっているかという点は興味深い。いままでの多くの分子進化学的研究から、ヒト特異的なアミノ酸変化は多数知られているが、アミノ酸変化とヒトの生理学的・形態学的特性とのかかわりは明らかではない。またほかにもヒトで特異的に遺伝子発現が変化した例や、エキソンの欠失などの構造レベルの遺伝子変化、さらには逆位や転座など他の霊長類と比

較した、ヒトに特異的な染色体の変化も知られている<sup>4)</sup>。

最近のゲノム研究の成果として、ヒトと最も近縁な霊長類であるチンパンジーは、ゲノム全体で1.23%の塩基レベルでの違いがあることがわかってきた<sup>5)</sup>。ヒトとチンパンジーの生理学的・形態学的な違いの原因については、構造遺伝子のアミノ酸配列の違いではなく、どこでどれだけ蛋白質を生産するかという遺伝子の発現調節にかかわる違いによるであろうという古典的な予測がある<sup>6)</sup>。実際、両種の遺伝子の発現パターンを比較した最近の研究から、脳で両種の違いが著しい可能性が示されている<sup>7)</sup>。しかし、このようなパターンの比較解析から、特定の生理機能の変化や形態の変化と遺伝子発現の特定の変化とを結びつけるには至っていない。一方、特定の構造遺伝子の発現を極端に変化させるという点で、ヒト特異的な偽遺伝子はヒトの生物的特性の獲得に何らかの役割を果たしているかもしれない。

表1にはいままでに知られているヒト特異的な偽遺伝子を示している。ミオシン重鎖 (MYH) の遺伝子の1つ (MYH16) はいまから240万年ほど前にフレームシフト突然変異により、その機能を失った。このことで、咀嚼筋の筋繊維が細くなり、Homo属での咀嚼筋がチンパンジーやゴリラあるいはアウストラロピテクスなどの猿人と比較して小さくなったとする報告がある<sup>8)</sup>。また、ヒト特異的に機能を失った嗅覚や味覚にかかわる遺伝子もある<sup>9,10)</sup>。とくに嗅覚受容体の遺伝子は、ヒトではその半数あまりが偽遺伝子化しており、ヒトの嗅覚の退化を示している。味覚受容体では、甘味、塩味、苦味、酸味、旨味のうち、苦味にかかわる受容体遺伝子の3個が特異的に偽遺伝子化している。しかしその一方で、他の類人猿では明らかに偽遺伝子化しているのに、ヒトでは偽遺伝子化していない遺伝子があることも示されている<sup>10)</sup>。細胞表面の蛋白質を修飾するシアル酸のタイプを変換する酵素遺伝子も、ヒトで特異的に機能を失った<sup>11)</sup>。この酵素によりつくられるシアル酸は、多くの動物で脳での発現が抑制されていること、この酵素遺伝子の機能欠損の時期がおおよそ300万年前でヒトの脳容量が劇的に増加する直前であったことなどから、脳容量の増加とかわっている可能性も議論されている<sup>11)</sup>。

これからチンパンジーのゲノム情報が明らかになると、ヒトで特異的に機能を失った遺伝子が次々と見つかる可能性がある。ヒトとチンパンジーが分岐してからの600万年は、進化の時間スケールでみると新しい機能を

表1 ヒト特異的な偽遺伝子のリスト

ミオシン重鎖 (MYH16) <sup>8)</sup>
嗅覚受容体遺伝子 (OLF) <sup>9)</sup>
味覚 (苦味) 受容体遺伝子 (T2R) <sup>10)</sup>
アセチルノイラミン酸 (シアル酸) 水酸化酵素 (CMAH) <sup>11)</sup>
毛髪ケラチンタイプ I (HaA) <sup>12)</sup>
T細胞受容体 V10 (TrgV10) <sup>13)</sup>
血管非炎症性ヴァニン <sup>14)</sup>
G蛋白質共役受容体 33 (GPCR33) <sup>14)</sup>
二重 C2 ガンマ <sup>14)</sup>
グリシン受容体サブユニット <sup>14)</sup>

もつ遺伝子を獲得するには十分ではない。ヒトの進化の過程で偽遺伝子は見過ごすことのできない役割を担ってきたのかもしれない。

## II. GC含量変化のゲノム比較

### 1. ゲノムにおけるGC含量の変異とその変化

ゲノム配列が大量に決定されるようになって、ゲノムの非遺伝子領域、言い換えれば遺伝子間の領域の配列データが多量に解析に用いられるようになった。蛋白質をコードする遺伝子領域は多かれ少なかれ、自然淘汰の制約のもとにあると考えられる。これに対し、遺伝子間領域は、大雑把に言えばその両端にある遺伝子固有の自然淘汰は受けていないと考えられる。もちろん、遺伝子のすぐ上流や下流の領域は、遺伝子の発現にかかわっているという意味で、何らかの自然淘汰を受けているかもしれない。しかし、真核生物ゲノムのほとんどの領域は遺伝子間領域なのであるから、そのような遺伝子の発現を制御する領域は統計的に無視できるであろう。

ゲノムの構造的な進化を描写するのに、アイソコアという枠組みが使われることがある<sup>15)</sup>。アイソコアとは、元来、GC含量の変化を領域ごとにみた場合、GC含量がほぼ一定の巨大なブロックが存在し、かつ隣り合ったブロックのGC含量の平均は有意に異なっているという現象をさしていた。しかし、そのような明瞭なゲノムの構造は、一部の例外 [クラス II・III 主要組織適合性遺伝子複合体 (MHC) 抗原] を除けば存在しないことがわかってきた。現在使われているアイソコアという言葉は、むしろ局所的なGC含量の類似性をさすために使われている<sup>16)</sup>。とはいえ、いずれにせよ、がらくたDNAがランダムではなく、構造をもっているのだという主張には

変わらない。

## 2. アイソコアをめぐるいくつかの仮説

もし本当にアイソコアが存在するならば、塩基組成の変化におけるバイアス（ランダムからのずれ）が何らかの理由によってゲノムレベルで存在することを意味する。このような構造がなぜ生まれ、維持されているのかについて、大きく分けると3つの仮説が提唱されている<sup>16)</sup>。

●突然変異率のバイアス説：DNA複製において、G・C塩基はGCリッチ（GC含量の高い）な環境では誤って結合する傾向が高い。一方、自由DNA分子の濃度は細胞周期によって変化する。DNA複製時期は染色体の領域ごとに異なる。つまり複製時期によって突然変異率が変わるとともに、GC含量も変わる。別な言い方をすれば、アイソコアはDNAの複製時期を反映している<sup>17)</sup>。ほかにも以下のようにいくつかの説があるが、この説が最もエレガントだと考えられているようだ。

●自然淘汰説：Bernardiら<sup>15)</sup>は、GCリッチなDNA配列はATリッチなDNA配列よりも熱的に安定であるので、恒温動物において（正の）自然淘汰が働いたのだろうと主張した。この考えは現在否定されつつある。しかし、ほかの何らかの自然淘汰が働いているのかもしれない。

●遺伝子変換のバイアス説：遺伝子変換そのものは相同組換えの過程で起きるのではないかと考えられている。組換えにおけるミスマッチはDNA修復機構によって修復されるが、それがいつも正しく働くとは限らない。たとえば、哺乳類の細胞においては、DNAのミスマッチはGCに修復される傾向がある<sup>18)</sup>。この説が正しければ、組換え率の変化と塩基組成の変化の間には関連があるはずである。

以上、これらの説は、生物学的な洞察に富んではいるものの、メカニズムという観点からは、はっきりとした記述をしているとはいえない。また、これらの説のいずれかが唯一正しいということはなさそうである<sup>16)</sup>。複数のメカニズムが複合的に働いているのか、それともまったく別のメカニズムが働いているのかを知るためには、今後のさらなる研究を待つ必要があるだろう。

## 3. ゲノム配列データから仮説を検証する

Websterら<sup>19)</sup>は、このアイソコアの存在を前提に、ゲノムをGC含量によりクラス分けをして、そのなかで

の置換パターンを調べた。このクラス分けはきわめて恣意的なものであるが、ここでは帰無仮説が「がらくたDNAは構造をもっていない。その配列は完全にランダムである」ということなので、ある恣意的な基準で構造を発見したとしても、帰無仮説を棄却できる。たとえばGC含量のクラスは30%未満、30~40%未満、40~50%未満、50~60%未満、60%以上としている。もしアイソコアが何らかの理由で一前述した3つの仮説などにより一維持されているのだとしたら、それぞれのクラスの置換パターンは収支ゼロか、あるいはクラス間の格差を広げるような方向性をもっていなくてはおかしい。ところが、意外なことに、複数の研究において、異なったGC含量のクラスにかかわらず、推定された平衡値は似た値であることが示された。

Duretら<sup>20)</sup>は、一歩踏み込んで哺乳類ゲノムのアイソコアは消滅しつつあると結論づけている。彼らの主張が正しいとすると、アイソコアはある時期に出現し、哺乳類全体に広まったが、いま再び消えつつあるということになる。がらくたDNAが一度獲得した構造を失い、本当のがらくたDNAに戻るということである。しかし彼らの進化モデルは、単純明瞭というにはほど遠い。

いくつかの研究グループはヒト21番染色体とそれに対応するチンパンジーおよびヒヒの配列からなる多重整列を用いて、三者の間の進化的関係を解析している<sup>19,21,22)</sup>。最近ヒト21番染色体と相同なチンパンジー22番染色体の配列が精密に決定された<sup>23)</sup>。このデータを使えば、網羅的ではないかわりに、明瞭で単純な進化モデルの構築が可能になるかもしれない。とくに1塩基多型(SNP)を用いた解析に、大きな意味をもたらしてくるだろう。筆者らは現在ヒト21番染色体、チンパンジー22番染色体、そしてヒト21番染色体に対応するヒヒの配列からなる多重整列(マルチプル・アラインメント)を用いて、三者の間の進化的関係を解析している。ヒヒはヒト・チンパンジーの外群(アウトグループ)として使われる。ヒトとチンパンジーに十分近く、かつ比較的ゲノムデータの揃っている唯一の生物種だからである。外群を用いることにより、われわれは進化の方向性を知ることができる。分子進化の解析においては、多くの場合、進化の方向性を区別しないモデルが使われるので、このような外群は必須である。

なお、本節で論じたGC含量の進化は、背景進化(background evolution)とでもよぶべきものである。

ちょうど宇宙の背景輻射<sup>24)</sup>のように、強いシグナルを放つ遺伝子やくり返し配列をマスクすることで、初めて見えてくる普遍的な進化がある。われわれは長い間がらくたDNAの進化を帰無仮説として使ってきた。がらくたDNAに有意な構造があるとすると、この仮定が崩れるだけでなく、自然選択以外の要因も考慮に入れる必要が出てくるかもしれない。背景進化を明らかにすることは、ポストゲノム時代の重要な課題のひとつだろう。

#### ■おわりに■

ゲノム配列は、A, C, G, Tの4文字からなるデジタルな情報である。しかしこれらは第1段階の情報であり、文字列としての“意味”，つまり遺伝子が第2段階の情報である。個体はゲノム中の多数の遺伝子が発現して成り立っているものであり、これらの発現を制御するシステムは、第3段階の情報だといえるかもしれない。われわれは、現在第1段階はほぼ完全な情報を手中にし、第2段階については、蛋白質遺伝子についてはかなりのことがわかっている。

現在は第3段階の研究が進行中だ。もっとも、人間やその近縁種である類人猿については、ゲノム情報は研究費さえ十分にあれば比較的簡単に得ることができるが、複雑な表現型を出現させる第3段階の情報の取得については、なかなかむずかしい。ただ、第2、第3段階の情報といえども、最終的には第1段階のゲノム配列に刻まれているはずだ。この意味で、ゲノムとは、現代生物学にとって、混沌とした現実の生命界という漆黒の闇夜を抜け出すのに必須の光明である<sup>25)</sup>。

#### 文 献

- 1) Murphy, W. *et al.* : *Trends Genet.*, **20**, 631-639 (2004)
- 2) Inai, Y. *et al.* : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **49**, 315-319 (2003)
- 3) Oda, M. *et al.* : *Mol. Biol. Evol.*, **19**, 640-653 (2002)
- 4) Gagneux, P., Varki, A. : *Mol. Phyl. Evol.*, **18**, 2-13 (2001)
- 5) Fujiyama, A. *et al.* : *Science*, **295**, 131-134 (2002)
- 6) King, M., Wilson, A. C. : *Science*, **188**, 107-116 (1975)
- 7) Enard, W. *et al.* : *Science*, **296**, 340-343 (2002)
- 8) Stedman, H. H. *et al.* : *Nature*, **428**, 415-418 (2004)
- 9) Gilad, Y. O. *et al.* : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 3324-3327 (2003)
- 10) Go, Y. *et al.* : *Genetics*, **170**, 313-326 (2005)
- 11) Chou, H. -H. *et al.* : *Proc. Natl. Acad. Sic. USA*, **99**, 11736-11741 (2002)
- 12) Winter, H. *et al.* : *Hum. Genet.*, **108**, 37-42 (2001)
- 13) Zhang, X. -M. *et al.* : *Immunogenetics*, **43**, 196-203 (1996)
- 14) International Human Genome Sequencing Consortium : *Nature*, **408**, 708-713 (2004)
- 15) Bernardi, G. *et al.* : *Science*, **228**, 953-958 (1985)
- 16) Eyre-Walker, A., Hurst, L. D. : *Nat. Rev. Genet.*, **2**, 549-555 (2001)
- 17) Wolfe, K. H. *et al.* : *Nature*, **337**, 283-285 (1989)
- 18) Brown, T. C., Jiricny, J. : *Cell*, **54**, 705-711 (1988)
- 19) Webster, M. T. *et al.* : *Mol. Biol. Evol.*, **20**, 278-286 (2003)
- 20) Duret, L. *et al.* : *Genetics*, **162**, 1837-1847 (2002)
- 21) Smith, N. G., Webster, M. T. : *Ellegren H. Genome Res.*, **12**, 1350-1356 (2002)
- 22) Liu, G. *et al.* : *Genome Res.*, **13**, 358-368 (2003)
- 23) Chimpanzee Chromosome 22 Consortium : *Nature*, **429**, 382-388 (2002)
- 24) Seife, C. : *Science*, **302**, 2038-2039 (2003)
- 25) 斎藤成也 : ゲノムと進化—ゲノムから立ち昇る生命, 新曜社 (2004)