



本件の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。

テレビ・ラジオ・インターネット：日本時間 平成 26 年 4 月 18 日（金）午前 6 時

新聞：日本時間 平成 26 年 4 月 18 日（金）夕刊

異なる方向に変化した遺伝子調節のしくみが、新たな種をもたらす！

【ポイント】

- 亜種マウスどうしの交配で生まれた雑種の雄個体の生殖能力が低下する原因は、性染色体の一つである X 染色体と常染色体の組み合わせの不具合にあると考えられている。
- 生殖能力が弱い雄個体では、X 染色体上の多くの遺伝子で発現が大きく低下していた。
- 遺伝子発現低下は、遺伝子の機能を調節するしくみが、それぞれの亜種において独自に進化したためにおきたと考えられる。
- このような遺伝子発現の異常は、新たな種をもたらす原動力となりうる。

【概要】

異なる生物集団の間では、交配しても子が生まれず、生まれても生存できない、交配自体を行わないといったことがあります。たとえば、祖先が共通であっても「長い間、地理的に隔てられる」といった要因によって、子孫を残せなくなることが知られています。このような現象は「生殖隔離」とよばれ、動物や植物で広くみられます。

生殖隔離は、新たな種を作り出すためにきわめて重要です。生殖隔離がなければ、一度分離した集団でも再び交配することで遺伝子が混ざり合い、種として成り立たないことになってしまいます。古くより、生殖隔離がおきるメカニズムとして、「ドブジャンスキー・ミュラー (Dobzhansky-Muller) モデル (図 1)」が提唱されてきました。このモデルでは「分離した集団において、互いに作用する複数の遺伝子が独立に進化した後に交配すると、生まれた子 (雑種個体) で、遺伝子の働きに不適合が生じるため」と説明されており、実際に、X 染色体上の遺伝子が不適合をおこしやすいことが知られています。

ただし、その具体的な分子メカニズムについては、ほとんどわかっていませんでした。今回、情報・システム研究機構新領域融合研究センターの岡彩子特任研究員、統計数理研究所の藤澤洋徳教授、国立遺伝学研究所の高田豊行助教、それに城石俊彦教授らの共同研究グループは、50～100 万年前に共通祖先から分かれた 2 亜種のマウスを対象にした実験を行うことで、謎だった分子メカニズムの解明に成功しました。共同研究グループは、生殖能力の低下が観察される X 染色体のみが別亜種から由来する雄のマウスの全ゲノムについて遺伝子の発現解析を行い、X 染色体上の遺伝子に発現異常が生じていることを突き止めました。この発現異常が生殖隔離の原因であり、新しい種がうまれる分子メカニズムと考えられます。

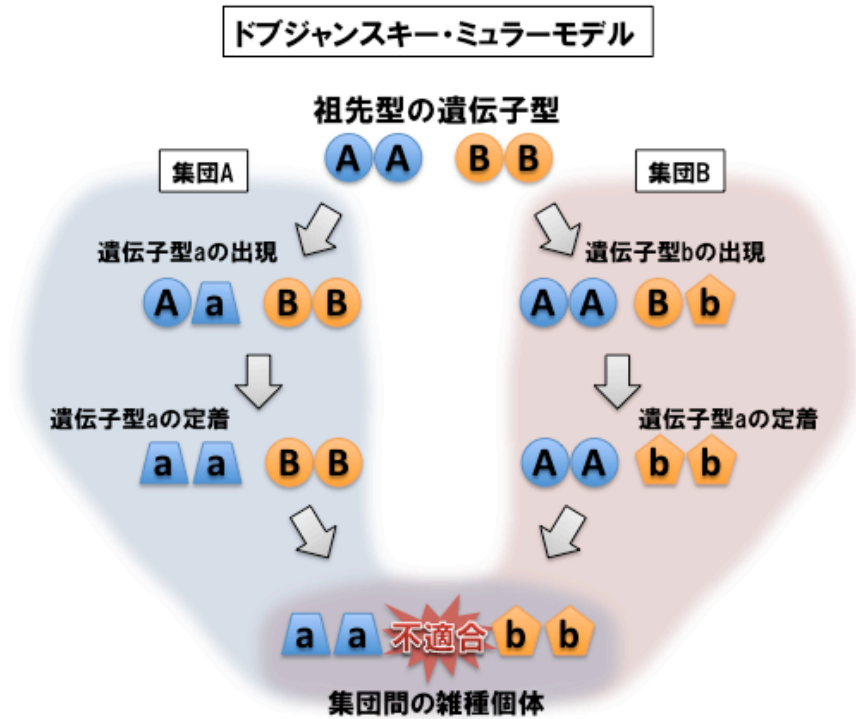


図1 生殖隔離のドブジャンスキー・ミュラーモデル。生物集団が離れて、独自に進化した結果、異なる遺伝子型が集団内に定着する。異なる遺伝子型を同時に持つ雑種個体では、遺伝子型間で不適合がおこる。

本研究成果は、日本時間平成 26 年 4 月 18 日午前 6 時に、米国科学雑誌 **PLoS Genetics**（オープンアクセスジャーナル）に掲載されます。

タイトル：Evolutionarily Diverged Regulation of X-chromosomal Genes as a Primal Event in Mouse Reproductive Isolation

著者：Ayako Oka¹, Toyoyuki Takada^{1,2}, Hironori Fujisawa^{1,3}, Toshihiko Shiroishi^{1,2}

岡 彩子、高田豊行、藤澤洋徳、城石俊彦

1. 情報・システム研究機構 新領域融合研究センター
2. 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所
3. 情報・システム研究機構 統計数理研究所

リンク：<http://www.plosgenetics.org/doi/pgen.1004301>

【研究の詳細】

これまでの研究により、哺乳類の生殖隔離において、「遺伝子の相互作用の不適合が、雄に多くみられる」、「不適合の鍵は、性染色体の一つ（X 染色体）にある」といったことが知られていました。その理由は、進化的に、生殖に関わる遺伝子が X 染色体に集まってきやすいことと関連していると思われます。

生物は常に、次世代に子孫を残すための競争にさらされています。こうした競争は、X 染色体に集まってきた生殖関連遺伝子だけを特に早く進化させる原動力となり、結果として、常染色体との間に不適合を引き起こすと考えられます。「不適合をおこす X 染色体と、常染色体の組み合わせ」を受け継いだ雑種個体の雄では、生殖関連遺伝子がうまく機能せず、精巣などの生殖器官に様々な障害を引き起こすこととなります。

● X 染色体だけを入れ替えると、精子形成が異常に

今回の研究では、すでに生殖隔離が成立している「日本産野生マウス由来の MSM 系統」と「西ヨーロッパ産野生マウス由来の C57BL/6 系統」を用いました（図 2）。交配しはじめの両系統の雑種は雌雄ともに生殖能力をもっていますが、交配が進むほど生殖能力が弱まります。これまでの研究によって、遺伝的操作によって、「C57BL/6 系統の X 染色体を、MSM 系統の X 染色体に置き換えたマウス（コンソミック系統）」では、雄の精子形成が異常になり、生殖力がなくなることがわかっていました。

今回は、マイクロアレイを用いて、コンソミック系統の精巣における遺伝子発現をゲノムワイドに解析しました。その結果、X 染色体上で発現している遺伝子の 15%で 1.5 倍以上の発現低下が、5%で 1.5 倍以上の発現増加がおきていることを突き止めました（図 3）。遺伝子の発現は、「転写調節因子」とよばれるタンパク質が、ターゲットとする遺伝子の近傍に位置する特定領域（シス制御配列上の結合モチーフ）に結合することで調節されます。

近年の他のグループの先行研究では、シス制御配列における「塩基の並びの違い（多型）」が、ターゲットとする遺伝子の発現量に影響することが報告されています。このことを当てはめると、今回の「X 染色体を置換したコンソミック系統」では、シス制御配列の一部が亜種間で異なっていたために、遺伝子発現の強め方、弱め方に影響が出たと推測できます。

研究に使ったマウス

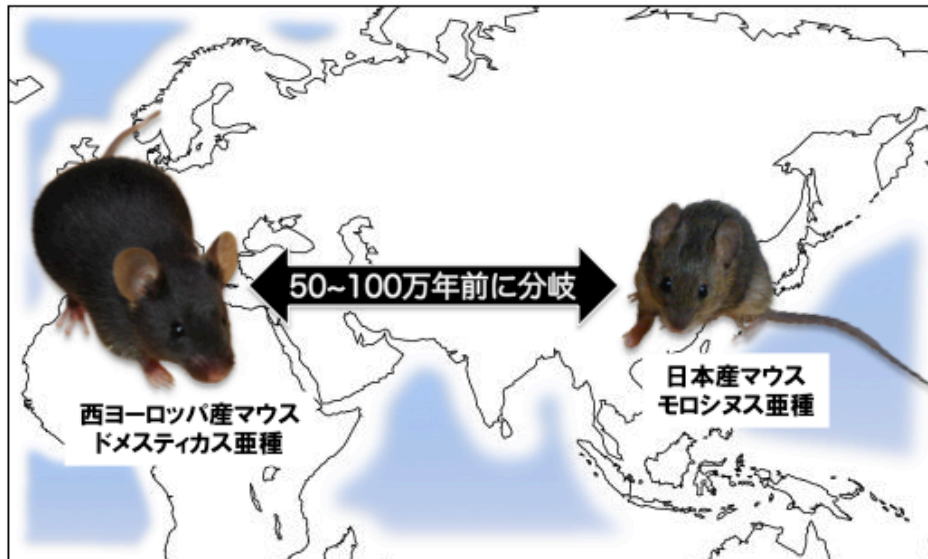


図2 本研究に用いたマウス亜種。西ヨーロッパ産のドメスティカス亜種と日本産のモロシヌス亜種は、共通祖先から50-100万年前に分岐した。

X染色体コンソミック系統における遺伝子の発現異常

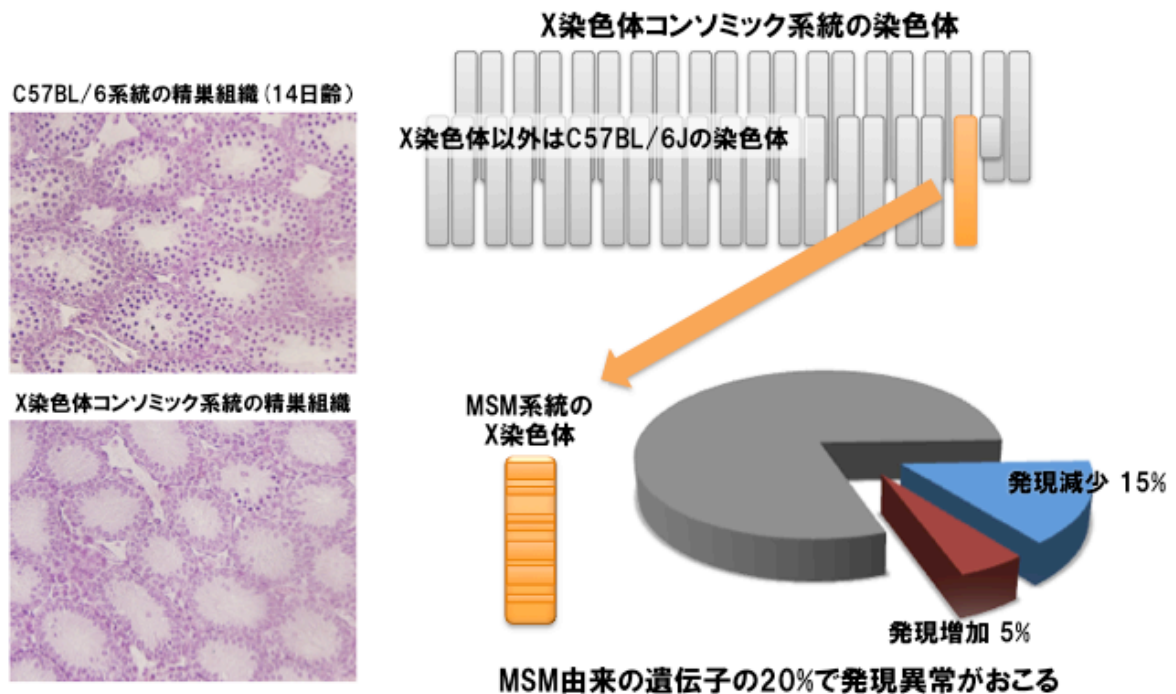


図3 X染色体コンソミック系統における遺伝子の発現異常。正常な精巣組織には環状の構造(精細管)の中に減数分裂を行っている生殖細胞がみられるが(写真左上)、X染色体コンソミック系統ではみられない(写真左下)。X染色体コンソミック系統では、MSM系統由来のX染色体上の遺伝子の20%で発現異常がみられる。

●精子の異常は、「X 染色体上の遺伝子」と「常染色体上の転写調節因子」の不適合が原因

ところが興味深いことに、今回、この推測が「半分正しく、半分まちがっている」とわかりました。得られたデータの詳細な統計解析を行ったところ、遺伝子の発現増加は、推測どおり「シス制御配列における塩基配列の違い」によるものでしたが、発現低下した遺伝子の方は、「シス制御配列と転写調節因子との不適合が原因らしい」とわかったのです（図 4）。さらに、不適合によって発現低下する遺伝子の多くが、生殖幹細胞で機能していることも突き止めました。これらのことは、生殖関連遺伝子の発現調節機構でおきた急速な進化が、生殖隔離の分子メカニズムと直結していることを示唆しています。

一方、精子形成が異常なコンソミック系統は、MSM 系統の 1 番染色体をもつ別のコンソミック系統と交配すると、遺伝子発現がほぼ正常になり、子孫を残せるようになることもわかりました。このことは、X 染色体上の遺伝子の発現調節を担う転写調節因子の一部が、1 番染色体に存在することを示しています（図 4）。つまり、遺伝子の発現低下が、「X 染色体上の遺伝子」と「常染色体上の転写調節因子」の不適合によると断定できたこととなります。

今回の成果は、「種の分化途中にある亜種間で生じる遺伝子発現調節機構のちがいと、生殖隔離との関連」を、哺乳類において体系的に解析したはじめての研究報告となります。この成果によって、今まであまり注目されてこなかった遺伝子発現調節の進化が、種分化において重要な役割を果たしていることを端的に示したといえます。

本研究は、情報・システム研究機構新領域融合研究プロジェクト「生命システム」として実施しました。また、文科省科研費「新学術領域研究 ゲノム・遺伝子相関」の支援を受けました。

シス制御因子と転写調節因子の間の適合・不適合

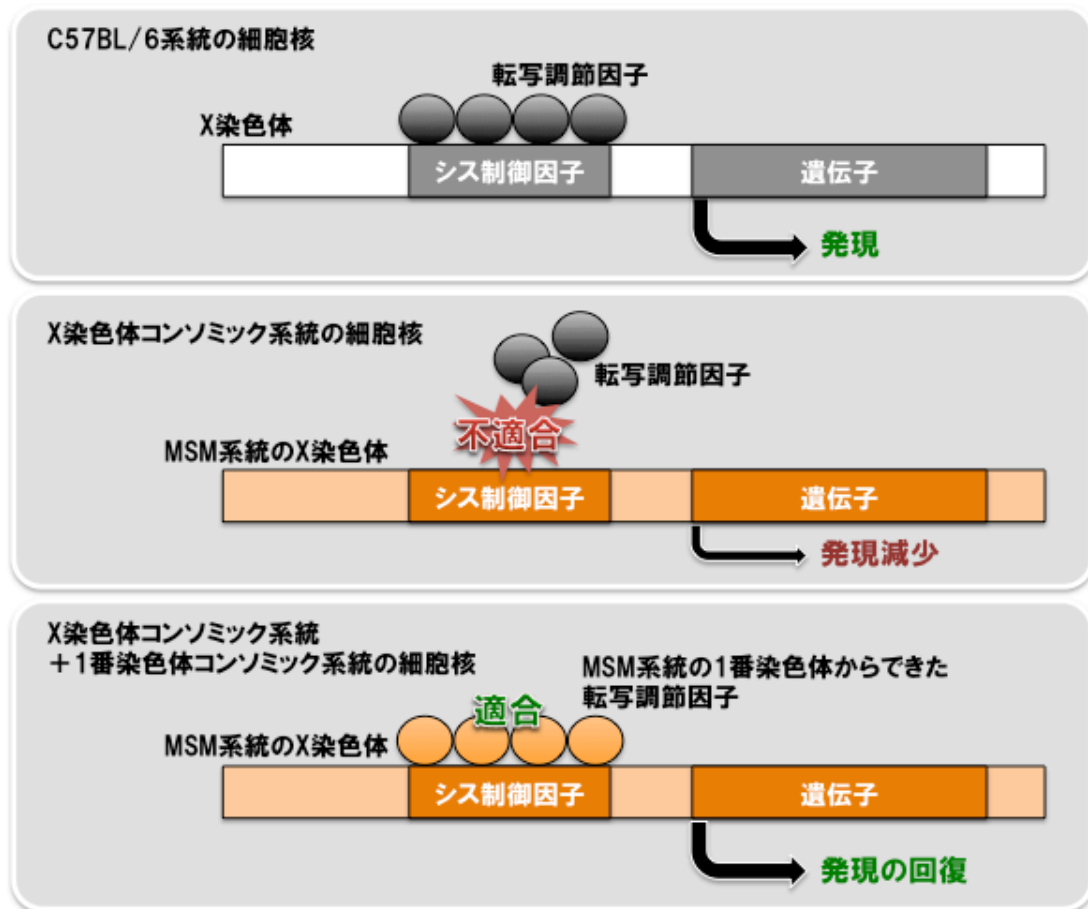


図4 シス制御因子と転写調節因子の間の適合・不適合。C57BL/6系統の核内では、シス制御因子と転写調節因子は本来の組み合わせであり、協調して働くことができる(図上段)。一方、X染色体コンソミック系統では、転写調節因子がC57BL/6系統由来なのに対して、シス制御因子はMSM系統由来であり、協調して働くことができない(図中段)。転写調節因子の一部は、1番染色体上にあり、同じMSM系統由来の組み合わせが復活することにより、正常な発現調節に回復する(図下段)。

【用語解説】

・生殖隔離

ある生物群の間で、生殖による交流が存在しない状態をいう。生殖を行わない、子供（雑種）を作れない、その子供に繁殖力がない、など程度に差がある。生殖的隔離により、生物群の間で遺伝子の交換が行われなくなり、両者の遺伝的な差が増大し、種分化につながると考えられている。

・種分化

新しい生物種が誕生する進化プロセスの一つ。同一祖先から分離した集団において突然変異が蓄積し、これらの集団間に生殖隔離が成立した場合に、これらは異なる種であると定義することができる。しかし、実際に生殖隔離が確認されない場合でも、形態的な違いから別種とされる場合も多い。

・コンソミック系統

一对の染色体を、別系統の同じ染色体と入れ替えた系統。染色体ごとに、系統間の差を調べることができる。染色体置換系統と呼ぶこともある。

・マウス亜種

研究に用いられるマウス（ハツカネズミ）にはいくつかの亜種が存在する。西ヨーロッパに生息するドメスティカス亜種、広くユーラシア大陸に生息するムスクルス亜種、東南アジアに生息するカスタネウス亜種などがある。実験用のマウスの多くは、ドメスティカス亜種由来である。

・シス制御配列

遺伝子近傍の DNA 配列で、様々な転写調節因子の結合部位などが存在する。ここに転写調節因子が結合することで、遺伝子発現の時期、組織、発現量を調節する。プロモーター、エンハンサーなどが含まれる。

・転写調節因子

DNA 上のシス制御配列に結合し、遺伝子発現の時期、組織、発現量を調節するタンパク質。多くの場合、複数の転写因子が複合体を形成し、遺伝子の転写を促進、あるいは抑制する。

【問い合わせ先】

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 系統生物研究センター 哺乳動物遺伝研究室
教授 城石俊彦

情報・システム研究機構 新領域融合研究センター
特任研究員 岡 彩子

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 広報
室長 鈴木睦昭

情報・システム研究機構 URA (広報)
池谷瑠絵