

羊膜類の Comparative Genomics

— 爬虫類、鳥類、哺乳類のゲノム構造の特徴とその比較 —

名古屋大学大学院 生命農学研究科 応用分子生命科学専攻

応用遺伝・生理学講座 動物遺伝制御学研究分野

松田洋一

はじめに

近年のゲノム科学の進展に伴い、バクテリアからマウス、ヒトに至るまで数多くの生物種において全ゲノムの塩基配列が決定され、ゲノム情報をもとに生物の進化過程を分子レベルで詳細に解析することが可能となりました。しかし、膨大なゲノム情報の蓄積にもかかわらず、連鎖する遺伝子群のセットつまり染色体という観点からのゲノム進化研究は一部の生物種のみに限定され、その保存性の意義についてはいまだ不明のままです。ヒト、マウス、ラットを代表とする哺乳類に比べて、鳥類と爬虫類のゲノム情報は乏しく、羊膜類のゲノム構造とその進化はまだ多くの謎に包まれています。私たちは染色体とゲノムの構造ならびに性染色体の起源とその機能分化に焦点をあて、比較ゲノム学 (Comparative Genomics) の観点から羊膜類のゲノム進化について研究しています。ここでは、最近の私たちの研究成果の中からいくつかのトピックスを紹介します。

1. 鳥類と爬虫類の染色体の相同性

鳥類は、哺乳類と他の脊椎動物間の進化学的なギャップを埋める重要なモデル生物であり恐竜と祖先を同じくすることから、脊椎動物のゲノム進化研究に新たな展望をもたらす可能性を秘めています。また、2004年12月にはニワトリの全ゲノム配列が解読され、有羊膜類の比較ゲノム研究に大きなブレイクスルーがもたらされました。爬虫類は一般に鳥類と類似した核型をもち、カメ類やヘビ・トカゲ類では鳥類同様にマイクロ染色体が存在し、またヘビ類では ZZ/ZW 型の性染色体の分化がみられます (図1)。

鳥類と爬虫類が約2億5千万年前に共通の原始爬虫類から分岐したことを考えると、鳥類と爬虫類間にみられる核型の類似性は、脊椎動物の核型進化と性染色体の進化の過程を考察する上で非常に興味ある問題を提起します。しかし、この核型の類似性が遺伝子の連鎖群の相同性を示すものかあるいは収斂による偶然的な事象によるものかについては、これまで不明のままでした。私たちは、理化学研究所との共同研究で、スッポ

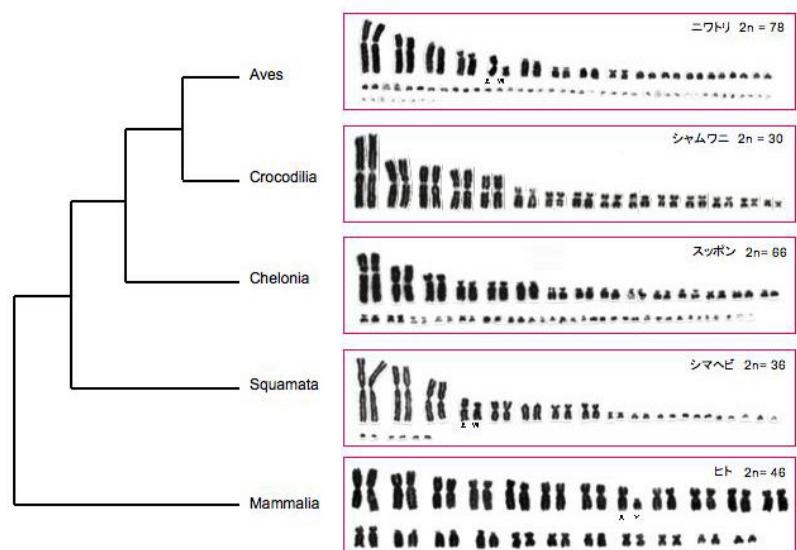


図1. 羊膜類の系統樹と核型

ンから得られた大量の遺伝子をスッポン染色体上にマッピングし、世界初の鳥類—爬虫類間の比較染色体地図の作製に成功しました。その結果、1–6番までのマクロ染色体では、ニワトリ—カメ間で1対1の染色体の対応がみられ、ニワトリとカメは約2億3千年前に分岐したにもかかわらず、両者の染色体構造はほとんど変化していないことが明らかとなりました。その一例として、図2にニワトリとスッポンの1番染色体の比較地図を示しました。この図の真中にはヒト染色体との相同領域を表したニワトリの遺伝連鎖地図を示してあります。同様にシマヘビにおいても比較染色体地図を作製し、ニワトリの染色体地図と比較したところ、シマヘビではニワトリとの間にスッポンのような1対1の染色体の対応は見られず、ニワトリとの染色体相同性はカメより低いことが判明しました。これらの結果は、カメの方がヘビよりもより鳥類に近縁であるという分子系統学的な類縁関係を支持しています。

2. 脊椎動物にみられるゲノムのモザイク構造とその起源

脊椎動物のゲノム中では ATGC の4文字が全くランダムに並んでいるのか？ 鳥類と爬虫類がもつマイクロ染色体はどのような構造をしているのか？ がよく判っていませんでした。ところが最近の研究で、哺乳類と鳥類のゲノムには、AT-rich (ATが豊富) な領域と GC-rich (GCが豊富) な領域が300 kb以上のサイズでモザイク状に存在すること、そして、ニワトリ

ではマイクロ染色体はGC含量と遺伝子密度が高いことが明らかになってきました。しかし、このゲノムのモザイク構造が、変温動物（魚類、両生類、爬虫類）と恒温動物（鳥類、哺乳類）の分岐点で生じたという説と、羊膜をもたない動物（魚類、両生類）から羊膜をもつ動物（爬虫類、鳥類、哺乳類）に進化した時に生じたという説がありました。この謎を解明する鍵は、爬虫類が握っています。そこで私たちは理化学研究所との共同研究で、スッポンのマクロ染色体とマイクロ染色体にそれぞれ存在する遺伝子をたくさん見つけだし、それらの遺伝子のGCの含量を比較することによって爬虫類ゲノム構造の特徴を調べました。その結果、ニワトリとスッポンの両者において、マイクロ染色体に存在する遺伝子群は、マクロ染色体の遺伝子群に比べて高いGC含量をもち、染色体のサイズに依存したGCの区画化、つまりマイクロ染色体にGCが有意に蓄積されていることを見つけました。この結果は、羊膜類の祖先では既にGC含量が区画化されたゲノム構造が獲得されていたことを示しています。そして、羊膜類におけるゲノム進化を考える場合、哺乳類では個々の染色体上でGC-richな領域とGC-poorな領域が同一染色体上でモザイク状に存在するのに対し、鳥類と爬虫類では、染色体のサイズ依存的なGC含量の区画化が生じている、つまりGC-richな部分はマイクロ染色体に集約されているという二つのモードが存在することが

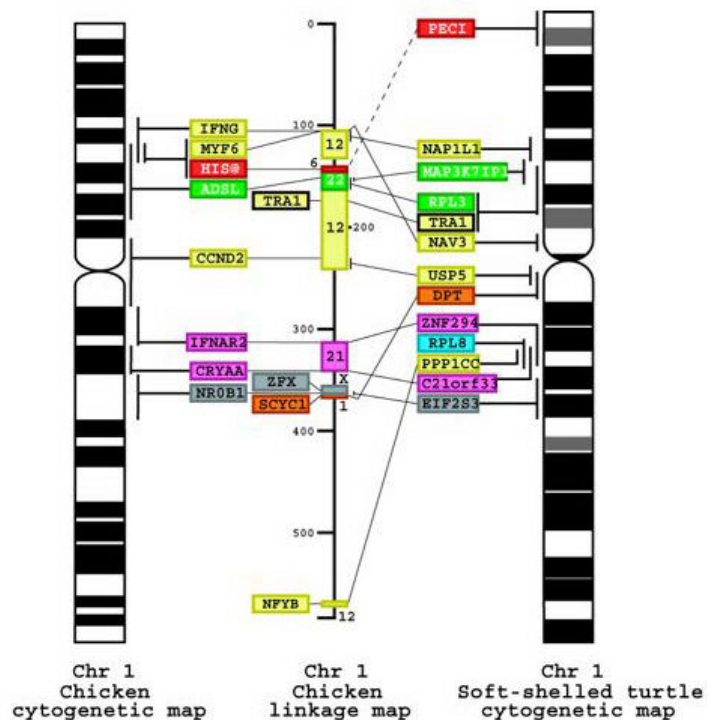


図2. ニワトリとスッポンの1番染色体の比較染色体地図

明らかとなりました（図3）。そして、マウスなどの齧歯類の系統においては、ヒトに比べて GC 含量の二次的な均一化が進んでいると考えられます。

3. 羊膜類における性染色体の起源と性決定様式の多様性

脊椎動物の主たる性染色体構成には、哺乳類に代表される XX/XY 型（雄ヘテロ型）と鳥類とヘビ類に代表される ZZ/ZW 型（雌ヘテロ型）があります。一方、魚類、両生類、ヘビ類を除く爬虫類では性染色体が形態的に分化した種は少なく、また性染色体構成は XY 型と ZW 型が混在しています。さらに、魚類や爬虫類では、多くの種において性腺分化時の環境温度によって性比が左右される温度依存性の性決定様式が見られます。このように脊椎動物の性染色体構成と性決定様式は多様ですが、これまでに機能が証明された性決定遺伝子は、哺乳類の Y 染色体に存在する精巣決定遺伝子である *SRY/Sry* とメダカの Y 染色体上の *DMY* の二つに過ぎず、脊椎動物の性決定様式や性染色体の起源と進化は大きな謎に包まれています（図4）。

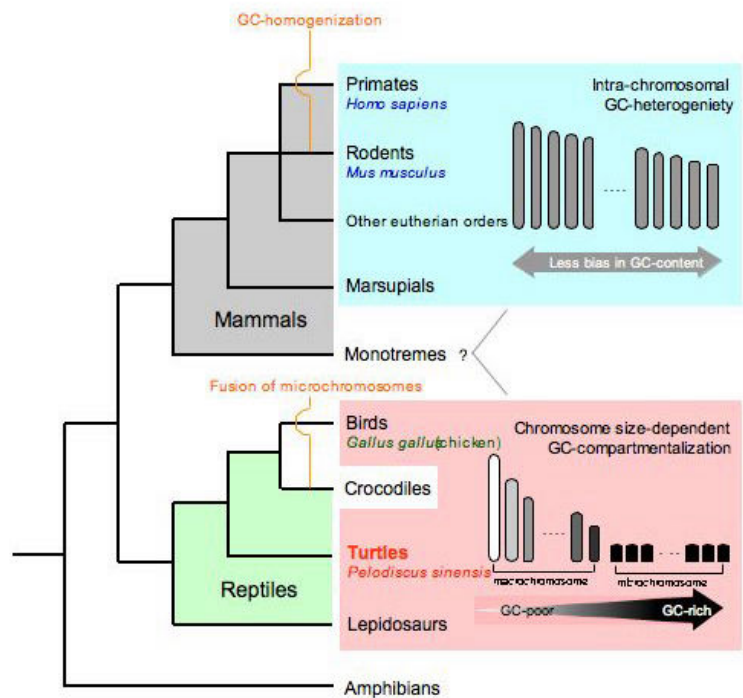


図3. 羊膜類におけるゲノム構造の進化とGC配列のヘテロ構造

これまで機能が証明された性決定遺伝子は、哺乳類の Y 染色体に存在する精巣決定遺伝子である *SRY/Sry* とメダカの Y 染色体上の *DMY* の二つに過ぎず、脊椎動物の性決定様式や性染色体の起源と進化は大きな謎に包まれています（図4）。



図4. 脊椎動物の性染色体と性決定，性分化制御因子

長濱 (2004) 改写

鳥類のZW染色体とヘビ類のZW染色体の起源は同じなのでしょうか？そして、鳥類とヘビ類の性決定機構も同じなのでしょうか？私たちは、ニワトリZ染色体に連鎖する6つの遺伝子、*ATP5A1*, *GHR*, *DMRT1*, *RPS6*, *ACO1*, *CHD1*の爬虫類ホモログをクローニングし、スッポンとシマヘビに比較染色体マッピングした結果、ともにZ染色体ではなく、スッポン6番染色体とシマヘビ2番染色体短腕にマップされました（図5）。

また、シマヘビZ染色体上の遺伝子は、ニワトリの2番染色体と一対のマイクロ染色体に存在していることも見いだしました。これらの結果は、ヘビ類と鳥類の性染色体は明らかに起源が異なり互いに独立に分化したこと、そして鳥類と爬虫類は性決定遺伝子も異なる可能性を示唆しています。さらに、鳥類のZ染色体上に存在し性決定の候補遺伝子とされている*DMRT1*遺伝子がカメとヘビでは常染色体に存在することから、おそらく鳥類と爬虫類は性決定遺伝子も異なる可能性が強く示唆されています。このように、性染色体の分化には、性決定に関連した遺伝子を除けば染色体上の遺伝子の種類とは無関係らしいことが明らかとなりました。

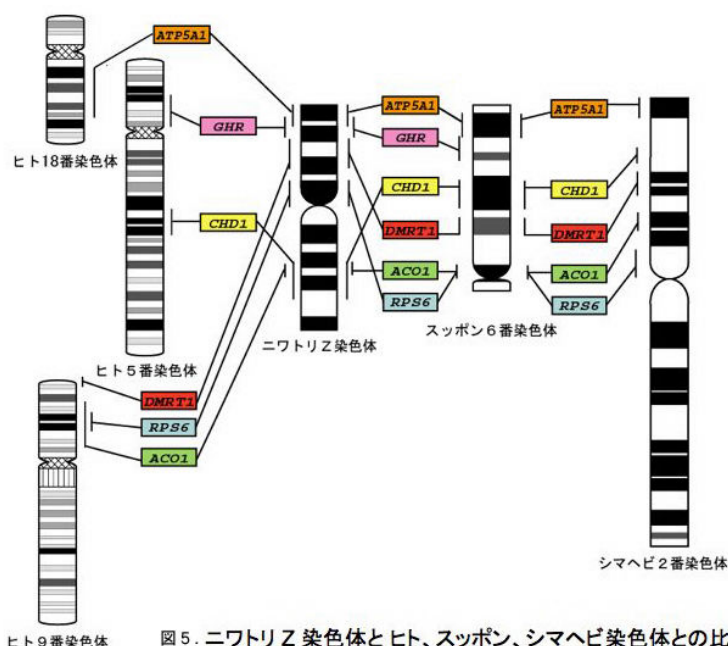


図5. ニワトリZ染色体とヒト、スッポン、シマヘビ染色体との比較

謝辞

本原稿で紹介した研究は、本研究プロジェクトのメンバーである当研究室の石島淳子、山田和彦、黒岩麻里、磯部 拓、安東潤子、河合 絢、松原和純、村上貴弘氏、本研究の遂行に協力いただいた、理化学研究所発生・再生科学総合研究センターの阿形清和、樽井 寛、工樂樹洋、倉谷 滋氏の協力の下に遂行されたものです。

参考文献

1. Yamada, K., Nishida-Umehara, C. and Matsuda, Y.: Molecular and cytogenetic characterization of site-specific repetitive DNA sequences in the Chinese soft-shelled turtle (*Pelodiscus sinensis*, Trionychidae). *Chromosome Res.* 13: 33-46 (2005).
2. Matsuda, Y., Nishida-Umehara, C., Tarui, H. et al.: Highly conserved linkage homology between birds and turtles: birds and turtle chromosomes are precise counterparts of each other. *Chromosome Res.* 13: 601-615 (2005).
3. Kuraku, S., Ishijima, J., Nishida-Umehara, C., Agata, K., Kuratani, S. and Matsuda, Y.: cDNA-based gene mapping and GC₃ profiling in soft-shelled turtle suggests chromosome size-dependent GC-bias shared by sauropsids. *Chromosome Res.* 14: 187-202 (2006).
4. Yamada, K., Nishida-Umehara, C., Ishijima, J., Murakami, T., Shibusawa, M., Tsuchiya, K., Tsudzuki, M. and Matsuda, Y.: A novel family of repetitive DNA sequences amplified site-specifically on the W chromosomes in Neognathous birds. *Chromosome Res.* (in press).
5. 梅原千鶴子, 松田洋一: 染色体レベルの研究法. 「保全遺伝学」(小池裕子, 松井正文 編), 東京大学出版会, pp. 79-91 (2003).

6. 松田洋一, 梅原千鶴子: ゲノム構造から見た鳥類と爬虫類の系統進化. 「生体の科学」(医学書院), 55: 232-240 (2004).
7. 松田洋一: 有羊膜類の Comparative Genomics. - 爬虫類, 鳥類, 哺乳類のゲノム構造の特徴 とその比較-. 実験動物ニュース 55: 9-17 (2006).
8. 松田洋一, 河合 絢, 村上貴弘: 脊椎動物における性染色体の進化と性決定様式の多様性. 細胞工学 (4月号) 25: 353-358 (2006).