

【領域番号】 3304

【領域略称名】 ゲノム遺伝子相関

【領域代表者（所属）】 高山誠司（奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・教授）

本領域が目指す「新しい遺伝学分野」は、目的や利益の異なる異個体間（例えば自己と他者、オスとメスなど）や異種間（例えば病原菌と宿主）などの生命現象の中から、ゲノム・遺伝子レベルでのせめぎ合いを明らかにしつつ、そこにある共通原理や分子機構を紐解いていく挑戦的な新規学問分野である。これらの生命現象では、ゲノム情報の多様性を孕みながら、異なる利益を持つ他者をお互いに折り合いを付ける協調的機構が働く一方で、多様性に折り合いが付かなくなる軋轢が発生する場合は、お互いの相互作用が破綻する共通性を有している。

本領域では、このような「ゲノム遺伝子相関」現象を扱い、かつ最先端研究によりその分子機構に迫りつつある研究者を集めている。班員個々に材料が異なり、研究対象は多岐にわたるように感じられるが、俯瞰してみると、①自他相関、②父母・母子相関、③近縁種・異集団相関、④異種生物相関の4テーマに大別することが可能である（図3、図4）。さらに、発足してわずか2年足らずであるが、各班員が明らかにしつつある共通原理、機構を抽出すると、「エピジェネティクス」「遺伝子機能多様化」「シス変異」「遺伝子重複、トランスポゾン」「染色体変化、倍数化」など、生命現象を超えた共通性とその多様性の両方が見えつつある（図4）。まさに「ゲノム・遺伝子相関」が紐解かれつつある進展状況を、以下に順を追って報告する。

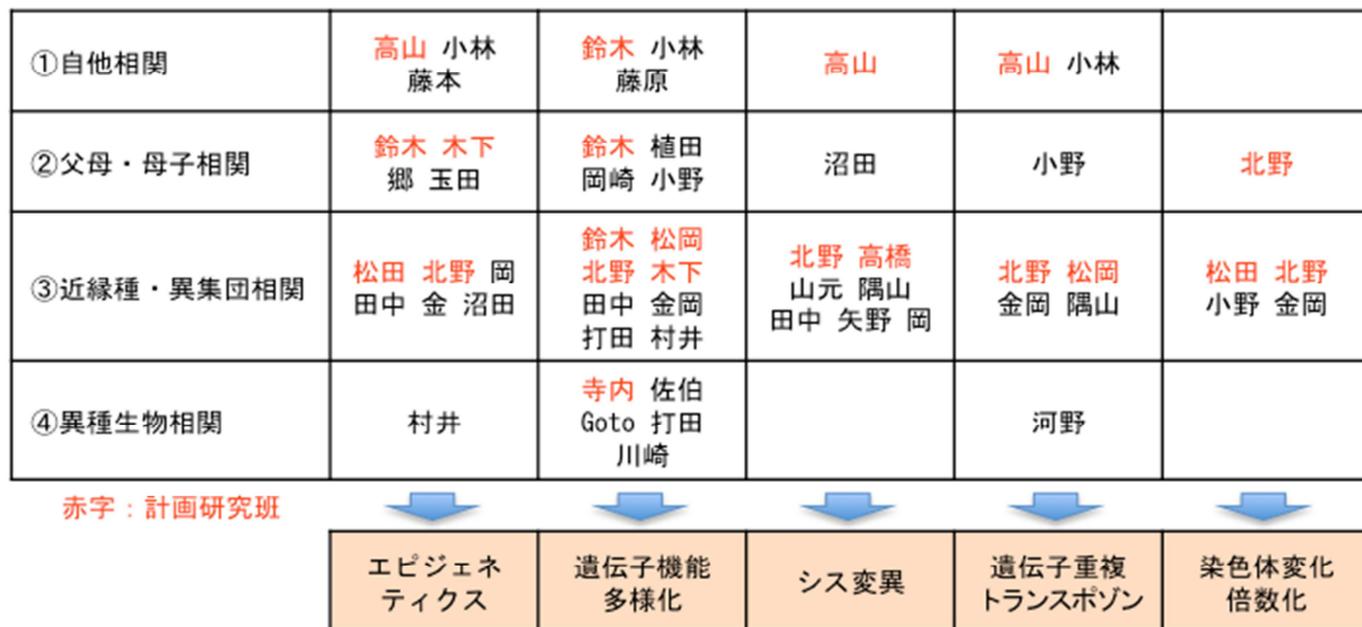


図4. 班員が対象とする生命現象とそこから抽出される共通原理・機構

① 自己と他者の認識における「ゲノム・遺伝子相関」

自他認識機構に関しては、そのモデルを植物の自家不和合性に求めることができる。自家不和合性は、同種集団内の近親相姦（自殖）を回避し、遺伝的多様性を維持する仕組みとしても理解されている。メス側因子とオス側因子の相互作用により自他を認識する機構であり、高山班、鈴木班では長年の研究により、自他認識にはSハプロタイプの違いが関わることを示してきた。「ゲノム・遺伝子相関」領域研究の発足に際して、自家不和合性分子機構への理解が領域内外の様々な自他認識機構の理解に繋がると考え、アブラナ科と

ナス科を材料として研究を進めている。アブラナ科では、*S* 遺伝子座にお互いの組換えが抑制されたオス因子とメス因子の両方が座乗し、*S* ハプロタイプとして存在する。オス側では、さらに2つある対立遺伝子のどちらを使うか優劣性決定が行われ、優性側対立遺伝子 (Class-I 対立遺伝子群) が miRNA を介した DNA メチル化により劣性側対立遺伝子 (Class-II 対立遺伝子群) を抑制することが明らかとなっている (高山, **Nature** 2010)。さらに領域発足後、Class-II 対立遺伝子群の中でも、優劣性が存在すること (高山, **Curr. Opin. Plant Biol.** 2011)、その優劣性決定に第二の miRNA が関わっていることを、鈴木班との共同研究の中から見いだしている (高山, 投稿準備中)。これは、ゲノム遺伝子相関としての「エピジェネティック制御」の重要性を示す好例でもある。なお、同一ゲノム上の miRNA が自己のオス因子の発現を抑制することはなく、「シス変異」の蓄積が確認されている。現在、木下班との共同研究により、モデル植物で本系を再現させて優劣性制御機構の詳細を明らかにすること、また、矢野班との共同研究により、網羅的エピゲノム解析から本機構の普遍性を検証することを目指している。

ナス科植物も、*S* 遺伝子座に座乗するオス・メス因子のハプロタイプの違いを利用して自他識別を行っている。しかし、アブラナ科が1対1のオス・メス因子を用いて自己を認識して自殖を回避しているのに対し、ナス科では、オス因子が非自己のメス因子 (細胞毒) を認識し、その機能を阻害 (解毒) することで他殖を促進している。さらに、オス因子は「遺伝子重複」によりコピー数を増やして、多数の非自己のメス因子に対応している可能性が示された (高山, **Science** 2010)。しかし、非自己認識機構の詳細や本機構の進化の過程は不明のまま残されている (高山, **Current Opin. Plant Biol.** 2012)。高山班では、これまでに次世代シーケンサーを用い、非自己認識に関わるオス因子を網羅的に同定した。また、非自己のメス因子をオス因子がユビキチン化することで解毒していることを証明した (高山, 投稿中)。また、オス・メス因子の進化系統樹の解析から、両因子が「遺伝子重複」しつつ共進化してきたこと、「遺伝子機能多様化」を獲得したオス側因子が急速に他のハプロタイプに拡散していく経路が明らかになりつつある。おそらくこうした「ゲノム・遺伝子相関」には普遍性が存在すると考えられ、実際、同種花粉管を誘導する Lure 因子 (東山, **PLoS Biol.** 2012) における遺伝子重複と種内拡散パターンに共通性が存在すると考えられ、比較解析を共同で進めている。

② 父母、母子における「ゲノム・遺伝子相関」

オス・メスそれぞれの個体には、次世代を担う胚へどのように栄養供給するかを巡って利害関係が存在することが知られている。一般に、動・植物を通じて、オス由来ゲノムは胚への栄養供給を増大させる働きを持つため胎盤や胚乳の肥大化がみられ、メス由来ゲノムは逆に胚への栄養供給を減少させる働きを持つため胎盤や胚乳の萎縮が観察される (木下, **Seminars in Cell & Dev. Biol.** 2008)。こうした現象の原因として、オス由来とメス由来に応じて対立遺伝子のオンとオフが制御されるゲノムインプリンティングが考えられており、木下班ではその DNA 脱メチル化で制御される分子機構と、低分子 RNA による制御の一端を明らかにした (木下, **Dev. Cell** 2011, **Development** 2013)。また、木下班、松田班では、特に、オス・メスゲノムのせめぎ合いの中で、同種の交雑ではそのせめぎ合いのバランスが保たれているが、異種間の交雑ではバランスが崩れ生殖隔離機構として働くことに着目している。動・植物を通じて、異種間交雑を行うとインプリント遺伝子の発現が乱れる共通性を見いだしている (木下, **Plant J.** 2011; 松田, 投稿準備中)。今後、動物実験のアドバンテージ、植物実験のアドバンテージを生かしつつ、動・植物のゲノムインプリンティングの「エピジェネティック制御」機構比較により、共通原理、機構が浮かび上がるものと期待される。また、木下班では、種内のインプリント遺伝子の多様性を調べ、重複した遺伝子にインプリンティングが見つかる傾向を見いだしており、「遺伝子の機能多様化」に「エピジェネティック制御」が関与するものとして興味深い (河邊, 投稿中)。

③ 近縁種、種分化・進化過程、大進化過程での「ゲノム・遺伝子相関」

近縁種間で表現型が分化したり、生殖隔離が確立されたりする過程を繰り返すことで生物多様性は創出されてきた。生殖隔離とは、異種の雌雄間で交配前か交配後の時点で生殖に異常が生じて子孫が作れなくなるという現象であり、まさにゲノム遺伝子相関現象の一つである。交配前隔離の主要因子である求愛行動の分化に関して、高橋班と北野班はホルモンやドーパミン等の化学物質の変化に着目して研究を行って来た。高橋班は近縁ショウジョウバエ集団間でドーパミン合成に関わる酵素の「シス変異」が重要であることを示し（高橋, **Mol. Ecol.** 2011）、また、北野班はイトヨの性ホルモン量が近縁種間で大きく異なることを示すとともにその一因が生殖腺でのホルモン合成酵素の発現差によることを突き止めた（北野, **PLoS One** 2011）。高橋班と北野班は共同して、現在、これらのホルモン・脳内ドーパミンの機能分化やその遺伝基盤を追求している。このようにホルモンや化学シグナル多様化の研究はゲノム遺伝子相関の中で重要な位置をしめており、松岡班では、植物ホルモンであるジベレリン (GA) に着目し、多様な GA 分子および GA 受容体を対象に、植物進化の過程で両因子がどのような分子的多様性や新機能を獲得したかを解析し、大進化過程におけるゲノム・遺伝子相関の抽出を試みている。その結果、4.5 億年前に現れたコケ植物では両因子を持たないが、4.3 億年前に現れたシダ植物以降の植物では両因子を保有することがわかった。また、GA は生長ホルモンとして知られているが、両因子がシダ植物で現れた時には、生長ホルモンとしての作用をもたない一方（松岡, 投稿準備中）、本来の両因子の機能は生殖ホルモンであることを示し、「GA 生殖ホルモン起源説」を提唱している（松岡, **Nature Commun.** 2011）。このように植物大進化の過程で GA の多様化と受容体信号伝達系に何が起こったのかを現在紐解いている。そのためのツールとして、植物進化の解析の鍵となる各植物種で遺伝子発現アトラスを鈴木班、矢野班との共同研究で進めている。このような新たな着眼点でのデータベース構築と遺伝子発現解析手法の方法論は、領域内外の研究にも利益となる。

また人為的に作出した雑種が異常を示す交配後隔離も、ゲノム遺伝子相関の主要現象の一つである。北野班は魚類、松田班は哺乳類・鳥類、木下班ではイネ、鈴木班ではアブラナ科における雑種異常の研究を行い、共通する機構として近縁種間の「エピジェネティック制御」の分化や「性染色体の関与」、「遺伝子機能の多様化」等が見えてきており、今後も班員間の密な情報交換を行うことで分類群を超えた共通基盤を明らかにして行く。また、核型進化にともなうゲノム・染色体構造の変化は、異種間雑種の性腺の減数分裂における染色体対合の異常を引き起こしたり、新しい変異を生み出したりすることから、雑種異常の主要な要因の一つである。松田班は大規模な比較遺伝子マッピングによって核型進化を（松田, **BMC Genomics** 2012, **PLoS One** 2012）、北野班は文献収集によって哺乳類等の性染色体融合のパターンを明らかにして来た（北野, **Evolution** 2012）。これらの基盤情報は、本領域のみならず進化学や染色体学一般に極めて有用な情報である。

④ 病原菌—宿主間の「ゲノム・遺伝子相関」

病原菌—宿主間のせめぎ合いは、ゲノム・遺伝子相関の中でも最もダイナミックなものの一つであり、性の進化を含めた生物進化の原動力とされる。病原菌—宿主間双方の相互作用に関わる遺伝子には、その遺伝子の配列に特徴的な軋轢の痕跡を示すことから、寺内班では、次世代シーケンサーを活用することにより、近縁種の比較ゲノム解析を通じて、そうした特徴を抽出することで相互作用因子を同定することを進めている。これまでも多数のエフェクターと標的タンパク質を同定してきたが、本領域発足後、いもち病菌の AVR-PiK と宿主の Pik に arms race 型の痕跡を見つけ、生化学解析から両者の相互作用を確認した（寺内, **Plant J.** 2012）。また、いもち病エフェクター候補の 78 遺伝子を網羅的に破壊した実験から、唯一 MC69 遺伝子のみを同定し、いもち病菌の宿主への侵入に必須であることを明らかにした（寺内, **PLoS Pathogens** 2012）。こうした次世代シーケンサー解析の技術整備の実績から、領域内外の研究にも波及する、突然変異体の原因遺伝子を迅速に同定する技術 MutMap 法を開発しており（寺内, **Nature Biotechnol.** 2012）、いもち病菌宿主の Pü 抵抗性遺伝子の同定に成功（寺内, **New Phytol.** 2013）するとともに、領域内の多くのグループの次世

代シーケンサー解析の支援にも寄与している。

このように、「ゲノム・遺伝子相関」における多様な現象面とその分子メカニズムが解明されつつあることから、これらの研究内容を領域内の共同研究も踏まえて、review article として発表する。その際、国内発の新しい遺伝学分野の創成ということから、日本遺伝学会誌 Genes Genet. Syst. に特集号として編纂することを現在計画中である。

<応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したか>

以下に、応募時に研究領域として設定した3つの「研究の対象」における発展状況を記す。

(2) 異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの

領域に所属する研究者は、研究対象が、動物、植物、微生物と多様であり、専門も「分子生物学」、「生理学」、「生化学」、「遺伝学」、「進化学」、「バイオインフォマティクス」など多様である。こうした背景の異なる研究者がそれぞれの専門性を活かし討論することで、図3に示す様な全班員の90%以上が参画する共同研究が生まれてきた。この大半が本新学術領域結成後に生まれた新たな共同研究である。

(3) 多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの

寺内班が開発した MutMap 法、打田班の homoSNP 法、矢野班の大規模情報処理など高速シーケンサーに係る最先端のバイオインフォマティクス手法は、生物種を超えて適応可能であり、多くの共同研究が生まれてきた。寺内班は H25 年 6 月にワークショップを、矢野班は H24 年 9 月、H25 年 3 月、6 月に計 3 回の講習会とワークショップを開催し、共同研究を推進してきた。また、金岡班の最先端ライブイメージング技術を介した共同研究も生まれてきている。さらに、小林班による「異なるゲノムのせめぎ合いに対処するために遺伝システムが進化した」とする理論は、多くの領域研究に新たな視点を与えている。

(4) 当該領域の研究の発展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの

当該領域の研究の発展は、進化、生殖、低分子 RNA などの現在ホットな話題、領域に対して大きな波及効果がある。例えば、他の新学術領域研究を例にあげると、(3101) 動植物アロ認証、(3104) 非コード RNA、(3216) 染色体適応、(3219) 複合適応形質進化、(3305) 非コード DNA などに直接的な波及効果があるといえる。