

研究報告書

「遺伝子重複による生命システム複雑化の進化モデル」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成21年10月～平成25年3月

研究者: 印南 秀樹

1. 研究のねらい

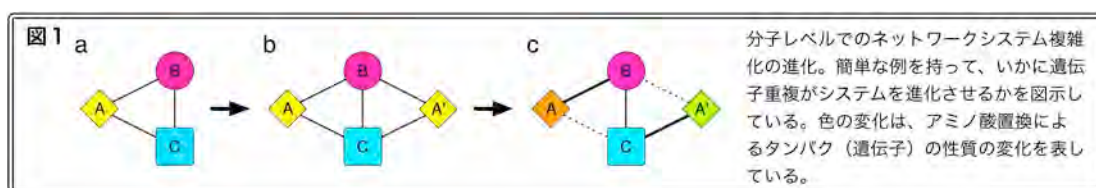
我々の生命というものは、非常に複雑なシステムが相互作用することによって存在している。本研究のねらいは、そのような生命システムの形成メカニズムを理解するためのモデル構築にある。一見捉えようもなく複雑で巨大なシステムも、分解すればそれは小さなシステムの集合体であり、そのひとつひとつはモデリングの対象となりうる。そして、分子生物学の飛躍的進歩により、様々なシステムに関して分子レベルでの相互関係のメカニズムが解明されつつある。そのような、最先端の分子生物学の知識を取り入れることによって、今までにない型のモデル理論を開発する。本研究は、より複雑な生命システムのモデリングの基盤を提供するものと位置づけられる。

モデリングにおいては、分子同士の横の関係だけでなく、進化という時間軸にそった縦の関係も取り入れる。すべての設計図であるゲノムの進化と、システム複雑化の進化をリンクさせるなかで、複雑化の原動力となっている遺伝子重複に特に注目する。遺伝子重複と適応選択を通して、システムが複雑に進化していくプロセスを理論的に考えることによって、現在ある生命システムが如何に形成され維持されているかを解明する。

2. 研究成果

(1) 概要

すべての生命システムの中では、無数のタンパクなどの分子がネットワークとして繋がり複雑な相互関係をなしている。生命システムが複雑化するとき、遺伝子重複と適応選択が原動力となっていることが解ってきた(図1参照)。本研究では、初期の生命システムがより複雑な物に進化する過程を理解するために、以下のような一連の研究のデザインをした。まず、システム的一端を担うある遺伝子が重複したときに、どのような自然選択の力がかかるか、結果、その遺伝子は如何なる運命を辿るかを理論的に理解するために、過去の文献をサーチし、それらをひとつのフレームワークの上で体系づける(研究テーマ A)。その上で、さらなる理論モデルを構築し、実際の生命システムに応用する。その例として、マイクロRNAが主導する遺伝子発現制御システム(研究テーマ B)と、ゲノム上に並ぶ遺伝子と転写因子からなる共発現システム(研究テーマ C)を考えた。



(2) 詳細

研究テーマ A「重複遺伝子の進化モデルの体系化」

一般的に遺伝子が重複すると、それによってできた新規のコピーは自然選択の力にさらされる。もし、その遺伝子がふたつ存在することが有益ならば、自然選択はその新規コピーをゲノム中に維持しようとする。一方、それが有害ならば、ほぼ確実に排除される。また、適応度に影響を及ぼさない進化的に中立な場合もある。その場合は、特に必要とされていない新規コピーは、いずれはゲノム中から消失していく。このように、基本的なパターンは単純で、それに沿った理論モデルは完成している。しかしながら、実際はそう単純ではない。なぜなら、新規コピーも変化するからである。例えば、重複した時点では中立であった物が、突然変異によって有益になったりする。このような可能性を考えると、その組み合わせで無数のパターンが存在する。そして、過去の文献をたどると、あるものについては理論モデルが有り、あるものに関しては、それを示唆する実験データがあるだけであったり、また、いっさい言及されてないものもあったりとまちまちであることが分った。これは、理論研究の初期的フェーズで起こりがちな状態である。

本研究では、これらのモデルや議論を体系的に分類し、基本的なフレームワークを作った。まず新規重複遺伝子が生まれた直後、それが集団中に固定する過程、そして、固定した遺伝子が長期にわたって維持される過程の三つの期間を考えた。そして、それぞれの期間における自然選択のかかり方によって、パターンを分類した。そこから、現在の理論研究の足りない部分、これから考えなくてはならない部分、そして今後の発展の方向性などが明確になった。この結果は、2010年に Nature Reviews Genetics 誌に掲載され、以降3年間で約200回引用されている。

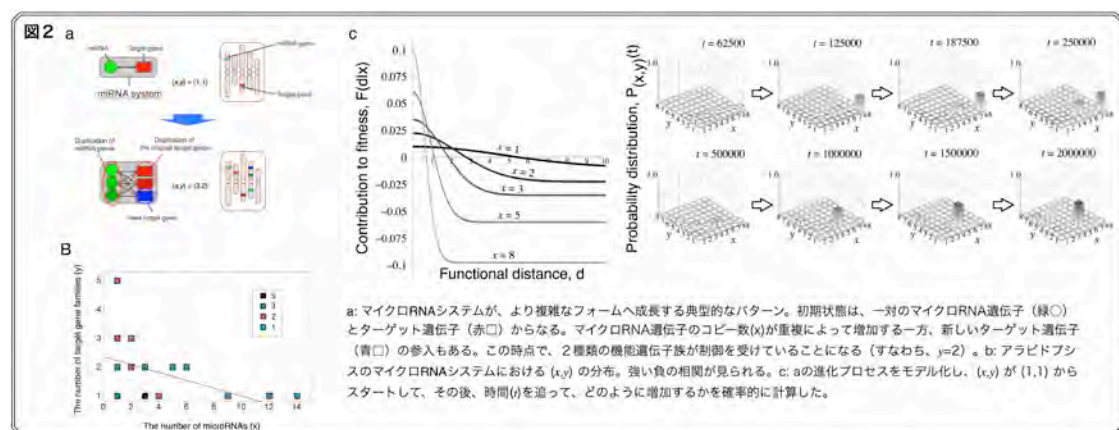
研究テーマ B「マイクロ RNA が主導する遺伝子発現制御システムの進化」

研究テーマ A で扱ったのは、ひとつの遺伝子がふたつになるという最も単純なケースであった。しかし実際は、その遺伝子を取り巻く環境が有り、その最も大きなものが、他の遺伝子との相互作用である。たとえば、図1a のような3つのタンパク A, B, C からなる非常にシンプルなシステムを考える。A, B, C はそれぞれ遺伝子 A, B, C にコードされている。A, B, C はお互いなんらかの生理的な相互関係にあり、三角形のネットワークをなしているとする。ここで、図1b のように、遺伝子 A が重複し遺伝子 A' が現れたとする。この時点では、タンパク A と A' は同一のものであり、両者とも B と C とリンクしている。しかし、時間が経つにつれ A' は進化し、そのタンパクの性質は、C とのリンクをより強くするものになったとする。そうすると、A は C との関係を保つ重要性が減り、その結果として B との関係を重視した形へと進化することができる(図1c)。このように、複雑な生命システムが進化する背景には、遺伝子重複と突然変異による DNA レベルの適応進化があるのである。

研究テーマ B では、RNA 干渉という遺伝子の発現制御システムを、理論的研究の対象に選んだ。この RNA 干渉システム複雑化の進化には、遺伝子重複と適応選択が大きく関与したことが知られている。図2のように、このシステムはタンパクではなくマイクロ RNA という RNA のレベルでネットワークをなす。マイクロ RNA は 20 程度の塩基からなる小さな RNA 分子で、ゲノム中ではマイクロ RNA 遺伝子という遺伝子領域にコードされている。マイクロ RNA は特定の

遺伝子をターゲットとして、そのメッセンジャーRNA の認識部位に張り付いて発現を抑制する。図2には、そのシステム複雑化の典型的なパターンを示す。まず、もっとも単純なシステム、すなわちマイクロ RNA とそのターゲット遺伝子が1対1のものから考える。そこから、マイクロ RNA 遺伝子とターゲット遺伝子が重複を繰り返し、それぞれの塩基配列が点突然変異によって進化する。マイクロ RNA とその認識部位の配列が変化すると、マイクロ RNA とターゲット遺伝子の特異性(干渉の度合い)が変わる。そして、ターゲット遺伝子のなかにはマイクロ RNA の干渉を完全に逃れるものが出てくる。一方、突然変異によって、新しくマイクロ RNA 認識部位を得て、このシステムに参入してくる遺伝子も出てくる。このプロセスには、図1にあるようなシンプルなモデルを応用することができる。

まず、マイクロ RNA とそのターゲット遺伝子、1対1の状態から、どのように進化するかをモデルする。図1aのように、マイクロ RNA 遺伝子のコピー数を x とおく。 x はマイクロ RNA 遺伝子の重複によって増える。一方、 y は、このマイクロ RNA の制御下にある機能遺伝子群の数であり、新規の遺伝子がシステムに加わることによって増える(図1a)。図1b は、植物のアラビドプシスのマイクロ RNA システムにおける (x,y) の分布である。 x と y との間には、強い負の相関が見られる。そこで、どのような進化的な力が加わると、図1b のような観察パターンが期待出来るかを、理論的に考えた。図1a のようなプロセスのもと x が増加すると、どのような機能遺伝子(機能は d というパラメータで表現)にとって、進化的にどのくらい有利か不利か(適応度 F で表現)を設定し(図1c 左)、時間軸(t)に沿って (x,y) の変化を追った(図1c 右)。その結果、 x が増えると、制御システムはある特定の機能遺伝子群に特定されるというモデルで観察パターンがよく説明された。

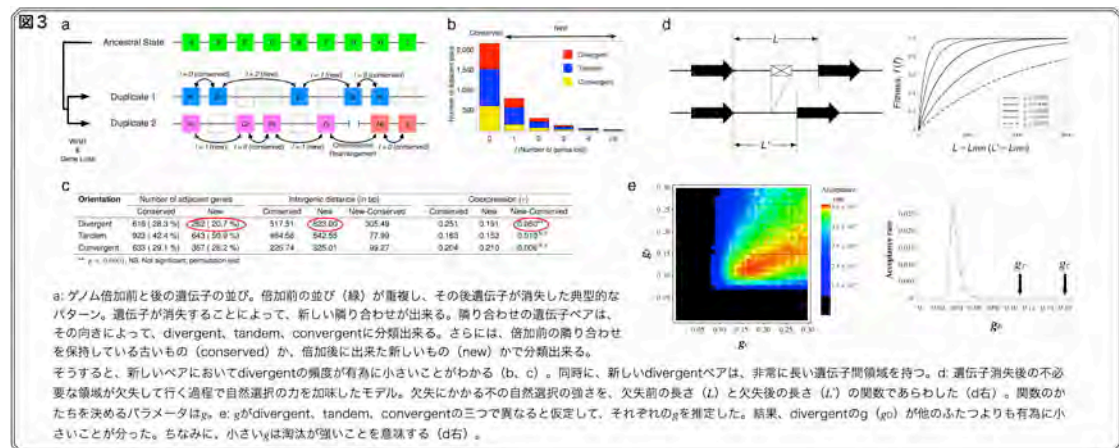


研究テーマ C「ゲノム上に並ぶ遺伝子と転写因子からなる共発現システムの進化」

研究テーマAで概要を説明したように、遺伝子は重複すると、ほとんどのケースでどちらか一方を捨ててしまう。機能的に無駄だからである。これが短時間に複数回起これば、ゲノム中で整然と並ぶ遺伝子の秩序を乱すことになる。なぜなら、遺伝子の並びには意味が有り、一連の遺伝子は発現制御という意味でシステムを形成しているからである。研究テーマCでは、遺伝子重複がこのシステムの秩序を乱したとき、遺伝子の並びはどう変化するか、そして新しい順序はどのような要素が決めるかを解析した。

すべての遺伝子は、それぞれ適材適所で発現を制御されており、その制御は5' 調節領域が担う。その5' 調節領域のnucleosome free region (NFR)からmRNAの転写は始まり、酵母では基本的に転写が両方向に同時に起こることが知られている。これを考えると、頭と頭を合わせたdivergentの向きの隣同士の遺伝子は、必然的に調節領域を共有することになり、同時発現を強制される危険性が出てくる。これは実際、その調節領域にNFRがひとつだけ有るときに起こりやすい。従って、新しい遺伝子の並びが出来たときに自然選択が働くなら、(i) divergentの向きは嫌われるであろうし、(ii)もし出来てしまった場合は、最低2つのNFRを維持できるように遺伝子間領域を長く持つはずである。

本研究では、このふたつの仮説をパン酵母のゲノムデータを証明した(図3)。まず(i)については、ゲノム倍加後に出来た新しい隣り合わせの遺伝子ペアに関して、divergentの向きが有為に少ないことを示した(図3a, b)。(ii)同時に、新しいdivergentのペアは、古いものに対して圧倒的に長い遺伝子間領域を持つことも示された(図3c)。そこで、特に(ii)の結果に注目し、遺伝子間領域の長さの進化の過程をモデル化し(図3d)、その長さを保つために、どれくらいの強さの自然選択が働いているかを近似最尤法で推定した。その結果、遺伝子間領域が短くなることに対する自然淘汰の力が、新しいdivergentペアでは非常に大きいことが分った(図3e)。すなわち、新しいdivergentペアは、なるべく共発現をさせるような進化的圧力がかかり、お互いの物理的距離を保つように進化してきたということである。具体的に言うと、本来なら不必要で除去されるべき遺伝子間領域も、除去されないで残ってきたということである。長い遺伝子間領域があれば、そこには二つ以上のNFRを配置することができ、二つの遺伝子はそれぞれ別の調節領域を使えるのである。



3. 今後の展開

本研究ではまず、数ある遺伝重複の進化理論の整理、分類そして体系化を行った(研究テーマA)。これは、更なる理論研究を行う上での基礎的なフレームワークとなりうる。その上で、以下のようなふたつの具体的なテーマに取り組んだ。ひとつは、マイクロRNAが主導する遺伝子発現制御システムのモデリング(研究テーマB)、もうひとつは、ゲノム上に並ぶ遺伝子と転写因子からなる共発現システムの進化(研究テーマC)である。この一連の研究で学んだことは、重複遺伝子の進化的運命を決めるのに重要な働きをするのは、その遺伝子を取り巻く分子レベルの環境であるということである。具体的には、その遺伝子が、どの遺伝子に制御され、どの遺伝子に影響を与え

るかという流れである。それは、研究テーマBではtransの関係にある発現制御であり、研究テーマCではcisの発現コントロールであった。このように、それぞれの遺伝子を単体で考えるのではなく、一連のシステムとして進化を考える重要性を示すことが出来た。今後も、このような遺伝子間の関係を重視した理論的研究を続けて行く過程で、そこにある一般法則のようなものを解明していけばいいと考えている。

4. 自己評価

数多くの遺伝子産物が複雑なシステムを形成することによって営まれている生命体、その進化のメカニズムを分子レベルで理解したいという究極の目標のもと、その基礎の基礎になる部分にたいして、自分なりに小さな一歩を踏み出せたと思う。

5. 研究総括の見解

生命システムが複雑化していく進化のプロセスを、遺伝子重複と適応選択を通して理論的に理解することにより、現在ある生命システムがいかに形成され維持されているかを明らかにするという極めてスケールの大きい課題に挑戦した。まず、過去に発表された遺伝子重複の進化理論を分類して体系化し今後の理論の方向付けを行った。これはNature Reviews Genetics誌に掲載され、3年間で約200回引用されるほどの大きなインパクトを与えた。さらに、マイクロRNAによる遺伝子発現制御システムの遺伝子重複を介する進化についてのモデル構築や、遺伝子重複によって引き起こされる遺伝子配置の変化に関する基本ルールの提起等を行い、具体的な例でその正当性を検証した。この様に、ゲノム進化における遺伝子重複の重要性に焦点を当てた新規なモデルを構築して、ゲノム配列の特徴的なパターンがどのように形成されてきたかを明らかにしたことは、ゲノム時代に相応しい優れた業績として高く評価される。

6. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

- | |
|---|
| 1. Hideki Innan, Fedya Kondrashov. The evolution of gene duplications: classifying and distinguishing between models. Nature Reviews Genetics. 2010, 11, 97-106, |
| 2. Kosuke Teshima, Hideki Innan. The coalescent with selection on copy number variants. Genetics. 2012. 190. 1077-1086. |
| 3. Ryuichi Sugino, Hideki Innan. Natural selection on gene order in the genome re-organization process after whole genome duplication of yeast. Molecular Biology and Evolution. 2012. 29. 71-79. |
| 4. Tetsuya Akita, Shohei Takuno, Hideki Innan. Modeling evolutionary growth of a microRNA-mediated regulation system. Journal of Theoretical Biology. 2012. 311. 54-65. |
| 5. Shohei Takuno, Hideki Innan. Selection fine tunes the expression of microRNA target genes in Arabidopsis thaliana. Molecular Biology and Evolution. 2012, 28. 2429-2434. |

(2)特許出願

研究期間累積件数:0件

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

出版物

Gene conversion in duplicated genes, Special issue of Genes. Edited by Hideki Innan