

研究種目：若手研究（スタートアップ）

研究期間：2008～2009

課題番号：20870017

研究課題名（和文） 病気からみたヒト集団の遺伝的分化

研究課題名（英文） Diseases and genetic differentiation of human population

研究代表者

五條堀 淳 (GOJOBORI JUN)

総合研究大学院大学・葉山高等研究センター・上級研究員

研究者番号：00506800

研究成果の概要（和文）：ヒト集団は、アフリカ、アジア、ヨーロッパの各集団に別れるが、それぞれの集団はそれぞれに異なった環境への適応を果たして来たと考えられる。しかし、その遺伝的基盤ははっきりと知られていないので、それを知るためにヒトの遺伝病の原因になる突然変異の情報を用いてヒト集団を比較した。その結果、病気になりやすい突然変異の分布は各集団で大きな違いが見られず、特にヨーロッパ集団以外の集団の遺伝病のデータが必要であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：There are three major populations in humans, Africa, Asia and Europe. They experienced their own adaptations against environments but the genetic background of these adaptations is not well understood. In this study, to understand these genetic backgrounds, I used the data of mutations of human disease and defined which types of amino acid changes are more likely to cause disease. The distributions of these mutations are not different among human populations, which suggests that more data other than European are needed.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,000,000	600,000	2,600,000

研究分野：分子進化学・集団遺伝学

科研費の分科・細目：生物系・生物学・自然人類学

キーワード：ヒト・集団・進化・突然変異・病気・アミノ酸の変化

## 1. 研究開始当初の背景

ヒトの集団はそれぞれ違った環境に適応して形質が変化していると考えられるが、その遺伝的基盤はよく分かっていない。病気の観点から進化を説明しようとするダーウィン医学的な考え方で、この問題に取り組んでいける事が考えられるが、そのような試みはこれまでに少なかった。

## 2. 研究の目的

(1)ヒトのアフリカ、アジア、ヨーロッパの各集団にみられる遺伝子のアミノ酸配列の突然変異に、病気のおこしやすさの指標を与え、これらの指標が集団ごとに異なるかどうかを調べる。

(2)アミノ酸配列の変化は進化の過程で、タンパク質の機能を少しずつ改善するような変化が多かったのか、大きく機能を変えてしまうような変化が多かったのかについて調べる。

## 3. 研究の方法

(1)アミノ酸変異のデータベースのうち、SwissProt (<http://www.expasy.ch/sprot/>) から病気になるかどうかの情報を含むものを入手した。また、ヒトの多型データは国際HapMapプロジェクト

(<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>) より入手した。

遺伝情報がコードするアミノ酸は20種あるので、アミノ酸の変化は190通り考えられるが、1塩基の変化で起こる変化は75通りしかない。この75通りのアミノ酸の変化に、病気を起こす突然変異としてデータベースに登録されている頻度を基として、病気のおこしやすさの指標を与えた(Disease Index)。このDisease Indexを用いて、病気になりやすいアミノ酸の変化の出現頻度が、ヒトの集団ごとに異なるかどうかの検証を行った。

(2)アミノ酸の変化がタンパク質に与える影響の指標を、PolyPhenアルゴリズム

(Ramenskyら、2002)を用いて75通りのアミノ酸の変化に与えた(Damaging Index)。75通りのアミノ酸の変化の進化的な特徴を示す指標にGojoboriら(2007)のFixation Indexを用いた。Fixation Indexは75通りのアミノ酸の変化のうち、どれだけヒト集団中に固定しているかの指標である。

## 4. 研究成果

(1)1塩基の変異で起こりうる、75通りのアミノ酸置換のそれぞれについて、どれだけ病気をおこしやすいかの指標、Disease Indexを、SwissProtに病気の原因として登録されている頻度を基に与えた。その結果、グリシン-トリプトファン間の変化が、一番出現頻度が高かったため、これを1として他の74通りのアミノ酸変化に相対的な病気の成りやすさを与えた。一番病気になりにくい変化はセリン-システイン間の変化である事が分かった。Disease Indexを決めるときの情報を使って共同研究を行い、ヒト集団にかかる自然選択圧の研究の結果を査読付きの国際誌に論文として発表した。

病気になりやすいアミノ酸変異の出現頻度は、ヒトの各集団(アフリカ、アジア、ヨーロッパ)で違いが見られなかった。この事に関しては、病気の原因になる突然変異のデータの蓄積がヒトの集団ごとに差がある事、すなわちヨーロッパ集団における病気のデータがほとんどで、アフリカ、アジア集団のデータがそれに比べて少ない事が原因と考えられる。現在、より多くのヒト集団の遺伝的多型データを得るためのプロジェクトが多く存在するが、集団特異的な病気の原因となる変異のデータも必要である事が本研究の結果で示された。

(2)PolyPhenアルゴリズムを用いて、既知のアミノ酸の変異が、タンパク質の構造にどのような変化を与えるか推定したデータを用い、75種類のアミノ酸のそれぞれに、どれだけタンパク質の構造を変化させやすいかの指標、Damaging Indexを与えた。PolyPhenの結果から、タンパク質の構造を変化させるアミノ酸の変化の数を、構造を変化させないアミノ酸の変化の数で基準化する事で、Damaging Indexを得た。この結果から、システイン-チロシン間の変化がもっとも大きいDamaging Indexを持ち、セリン-システイン間の変化がもっとも小さいDamaging Indexを持つ事が分かった。

どのようなアミノ酸の変化が進化上多く起きたかを検証するため、本研究で得られたDisease Index、Damaging Indexと、Gojoboriら(2007)のFixation Indexを比較した。

Disease IndexとFixation Indexは負の相

関を示した (図 1、相関係数  $r = -0.349$ 、 $p$

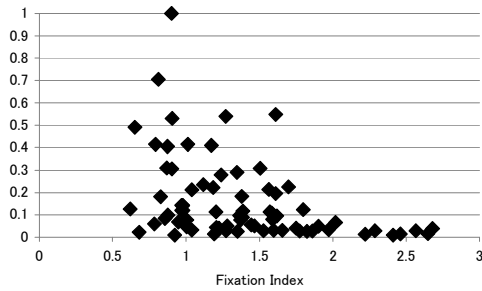


図 1 Disease Index と Fixation Index の相関図

く  $0.001$ )。この事から、病気になりやすいアミノ酸の変化は、ヒト集団中に固定しにくい事が示された。すなわち、病気になりやすいアミノ酸の変化は進化に貢献しにくい事が示唆された事になる。

Damaging Index と Fixation Index は正の相関を示した (図 2、相関係数  $r = 0.198$ 、 $p$

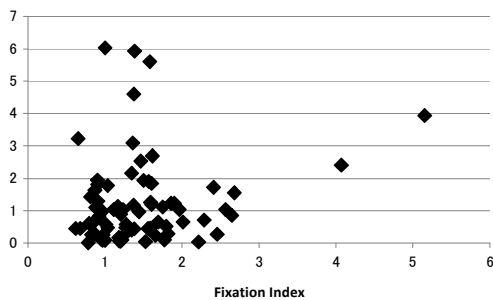


図 2 Damaging Index と Fixation Index の相関図

く  $0.05$ )。この事から、ヒト集団中に固定しやすアミノ酸の変化は、タンパク質に大きな影響を与えやすアミノ酸の変化である事が分かった。すなわち、タンパク質の機能に大きな変化をもたらすようなアミノ酸の変化が、進化の過程では多かつた事が示された事になる。この結果は Gojobori ら (2007) の結果と一致する。

一方で、Disease Index と Damaging Index の間には有意な相関が見られなかった (図 3)。したがって、タンパク質の構造に大きな変化を与えるようなアミノ酸の変化が病気を起こしやすいかどうかについては、必ずしもそうではない事が示された。また、この結果は Disease Index が Fixation Index と負の相関を示し、Damaging Index が Fixation Index と正の相関を示す事と矛盾しない。

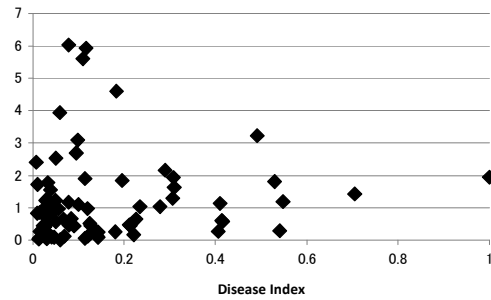


図 3 Disease Index と Damaging Index との相関図

病気になりやすいアミノ酸の変化は、個体の生存に不利となり、進化の過程で失われやすいのに対し、タンパク質の構造を大きく変化させるようなアミノ酸の変化は、タンパク質の機能を個体の生存に有利になるような変化になることで、進化の過程で蓄積しやすい事が、本研究によって明らかになった。

この事から、病気を起こすようなアミノ酸の変化を考える場合、タンパク質の構造の変化を考えるのではなく、アミノ酸が変化した事によるタンパク質の発現効率や翻訳効率の変化、リン酸化の部位の変化等に注目すべきだとの示唆が得られた。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

①長田直樹、間野修平、五條堀淳、"Quantifying dominance and deleterious effect on human disease genes", Proc Natl Acad Sice U.S.A., 査読有り、106 巻、2009、pp. 841-846

[学会発表] (計 1 件)

①五條堀淳、"Adaptive evolution in humans revealed by the negative correlation between the two phases of molecular evolution: polymorphism and fixation", 第 10 回 MEE セミナー、2009 年 11 月 10 日、明治大学生田キャンパス

[その他]  
ホームページ等  
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

五條堀 淳 (GOJOBORI JUN)

総合研究大学院大学・葉山高等研究センター・上級研究員

研究者番号：00506800

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし