

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 12 日現在

機関番号：12702

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2011～2015

課題番号：23114004

研究課題名（和文）集団遺伝学理論と比較ゲノムによる非コードDNA領域の進化メカニズム

研究課題名（英文）Population genetic theory and comparative genomics to understand the evolutionary mechanism in noncoding DNA

研究代表者

印南 秀樹（Innan, Hideki）

総合研究大学院大学・その他の研究科・准教授

研究者番号：90444140

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 66,100,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究は、真核生物の大部分を占める非コード領域におけるゲノム進化のメカニズムを解明するものである。集団遺伝学および分子進化学の理論を構築するとともに、それらを多種多様なゲノムに適用した。研究対象になった種は、分裂酵母、イネ、ヒトなどの霊長類、シロイヌナズナなどの植物を含む。これらの研究から、非コード領域には非常に強い淘汰にさらされている領域が多数存在することがわかった。これは、非コード領域も細胞を維持する上で重要な役割を担っていることを示唆している。

研究成果の概要（英文）：This research project was aimed to understand the evolutionary mechanisms in noncoding DNA regions, which constitute the majority of the eukaryote genomes. We have carried out theoretical works on population genetics and molecular evolution specifically for noncoding regions, where mutational mechanisms are generally more complex than coding regions. The theory was applied to genomic data from various species including *Schizosaccharomyces pombe*, rice, human, *Arabidopsis thaliana*. We found that various modes of natural selection has shaped the current pattern of genome variation within and between species. It was also found that there are a number of noncoding regions that are under strong purifying selection, indicating crucial roles of noncoding regions.

研究分野：集団遺伝

キーワード：集団遺伝 ゲノム進化

## 1. 研究開始当初の背景

真核細胞の染色体はDNAとそれに結合するタンパク質からなる。両者の織りなす構造が自身の働きをコントロールし、安定的な遺伝子の維持、発現を実現している。本領域研究ではこのDNA-タンパク質を基本単位にしたネットワークによる染色体全体の制御メカニズムを解明する。

染色体は遺伝子を運ぶ乗り物であり、その機能は特徴的なDNA配列により支えられている。例えば顕著な構造体を形成する配列としては、染色体分配に働くセントロメアや末端の保護構造であるテロメアが挙げられる。さらにこれらの間の染色体の本体部には、遺伝子の発現調節、DNAの複製開始、遺伝子増幅などの組換えのホットスポット、DNAの脆弱部位、染色体凝縮等々の染色体上で起こるイベント(機能)を制御する配列がある。それらの機能性配列はヒトゲノムの98%を占める遺伝子間やイントロンと言った非コードDNA領域に主として存在する。

高等真核細胞の非コードDNA領域にはレトロトランスポゾン、リボソームRNA反復遺伝子(rDNA)、マイクロサテライト等を含む反復配列がその大半を占める。これらは上に述べたような染色体の機能を制御する役割を担っていると考えられるが、従来のDNA配列決定法では解析が難しくほとんど手が付けられていない。しかし近年の次世代シーケンサーの登場によりその解読が可能になりつつある。本研究領域では研究者間の強力な連携体制により、時代に先駆けて「ゲノム最後の秘境」である非コードDNA領域の持つ染色体制御機構の解明を目指す。

## 2. 研究の目的

ダーウィンが言うように、目に見えるような大きな進化は一朝一夕になし得るものではなく、小さな進化の積み重ねである。これは、タンパク質をコードする遺伝子だけでなく、それ以外の重要な機能情報をもつ染色体上のすべての非コード領域にも当てはまる。あらゆるレベルの突然変異(塩基置換から、領域の重複欠失、染色体の構造変化まで)は種の進化に貢献しうる。ここに自然選択という

力が加わり、その突然変異がふるいにかける。そして、種全体に固定したものだけが、進化に貢献できるのである。このようなマイクロレベルの進化プロセスが無数に蓄積し、それが例えばヒトとマウスの染色体を比べたときに可視化されるマクロレベルの進化につながる。本研究では、非コードDNA領域がどのような過程で進化してきたかを明らかにする。理論研究は一般的に非常に柔軟で、幅広いタイプの非コードDNA領域を研究対象にすることができる。

## 3. 研究の方法

1) 集団遺伝学的アプローチによる染色体研究: 集団遺伝学の理論を染色体レベルにまで広げ、それを比較ゲノムのテクニックに組み込むことによって新しい理論を構築する。近縁種のゲノム情報比較を前提に、基礎理論フレームワークを構築し、さらにはデータ解析ツールの開発を行う。

2) 多次元ゲノム情報解析ツールによる非コードDNA領域の機能の解読: 開発した解析ツールを、多次元のゲノム情報(塩基配列から発現まで)に応用することによって、非コード領域のどの部分にどのような自然選択の力が加わっているかを解明する。それは、非コード領域の特に重要な部分や、ある種に特異的に適応進化した部分を特定することも可能にする。

## 4. 研究成果

1) 分裂酵母の集団遺伝学的解析(領域内共同研究)

中山班、小林班、太田班と共同で、分裂酵母の38の野生株の全ゲノム塩基配列を次世代シーケンサーで決定した。種内変異の分布を解析することによって、機能的な重要性などをゲノムワイドで指数化することが出来た。また、機能的制約のつよい特定の非コード配列(数塩基からなるモチーフ)も探索した(Fawcett et al. 2014 PLoS One 9: e104241)。

2) コピー数変異に関する集団遺伝学的解析  
突然変異率とコピー数変異に働く自然選択の力の相互作用を、理論的に記述し

た (Teshima and Innan 2012 Genetics 190: 1077-1086, Ezawa and Innan 2013 Heredity 111: 364-374)。また、コピー数変異の種間解析により、そのホットスポットの存在と、そこにおける遺伝変換の役割りを明らかにした (Fawcett and Innan 2013 Trends Genet. 29: 561-568)。

### 3) 次世代シーケンサーの配列データ解析アルゴリズムの開発

次世代シーケンサーの配列データから、変異サイト (SNP) の同定と同時にハプロタイプの再構築を行うアルゴリズムを開発した (Sasaki, Sugino and Innan 2013 Mol. Biol. Evol. 30: 2187-2196)。

### 4) バクテリアの相同性組換え (領域内共同研究)

バクテリアの相同性組換えのパターンをゲノムワイドに解析した。減数分裂を介す真核生物とは大きく異なるメカニズムが想定されるが、その重要性は今まで軽視されがちであった。しかしながら、集団遺伝学的な解析をしたところ、その頻度はいままで考えられていた以上に高いことが分かった (Takuno et al 2012 Mol. Biol. Evol. 29: 797-809)。この結果を踏まえ、バクテリアが急速に進化する際に組換えに大きく頼っているのではないかという仮説を立て、実験進化によってその実証を試みている (太田班と共同)。

### 5) 機能変異サイトを同定する方法の開発

突然変異系統において、効果的に表現型に影響を与える高インパクトの変異サイトを同定する方法の開発を行った。イネの突然変異系統に用いることによって、その有効性を実証した。また、いくつかの機能突然変異を迅速に同定することに成功した (Abe et al. 2012 Nat. Biotech. 30: 174-178, Takuno et al. 2012 PLoS One 7: e46545, Takagi et al. 2013 Plant J. 74: 174-183)。

## 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 28件)

Takeuchi, Y., and H. Innan (2015) Evaluating the performance of neutrality tests of a local community using a niche-structured simulation model. *Oikos* 124: 1203-1214. doi: 10.1111/oik.01703

Fawcett, J. A., and H. Innan (2015) Spreading good news. *eLife* 4: e07108. doi: 10.7554/eLife.05899

Fawcett, J. A., T. Iida, S. Takuno, R. P. Sugino, T. Kado, K. Kugou, S. Mura, T. Kobayashi, K. Ohta, J.-I. Nakayama\*, Innan, H.\* (2014). Population genomics of the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *PLoS One* 9: e104241. doi:10.1371/journal.pone.0104241

Kutsukake, N.\*, Innan, H. (2014). Detecting phenotypic selection by approximate Bayesian computation in phylogenetic comparative methods. In "Modern Phylogenetic Comparative Methods and Their Application in Evolutionary Biology", edited by R. L. Z. Garamszegi. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-662-43550-2\_17

Tezuka, A., S. Kasagi, C. van Oosterhout, M. McMullan, W. M. Iwasaki, D. Kasai, M. Yamamichi, H. Innan, S. Kawamura, Kawata, M.\* (2014). Divergent selection for opsin gene variation in guppy (*Poecilia reticulata*) populations of Trinidad and Tobago. *Heredity* 113: 381-389. doi: 10.1038/hdy.2014.35

Ito, M., K. Kugou, J. A. Fawcett, S. Mura, S. Ikeda, H. Innan, Ohta, K.\* (2014). Meiotic recombination cold spots in chromosomal cohesion sites. *Genes Cells*. 19: 359-373. doi: 10.1111/gtc.12138

Kutsukake, N.\*, Innan, H. (2013). Simulation-based likelihood approach

- for evolutionary models of phenotypic traits on phylogeny. *Evolution* 67: 355-367.  
DOI: 10.1111/j.1558-5646.2012.01775.x
- Takagi, H., Abe, A., Yoshida, K., Kosugi, S., Natsume, S., Mitsuoka, C., Uemura, A., Utsushi, H., Tamiru, M., Takuno, S., Innan, H., Cano, L. M., Kamoun, S., Terauchi, R.\* (2013). QTL-seq: rapid mapping of quantitative trait loci in rice by whole genome resequencing of DNA from two bulked populations. *Plant J.* 74: 174-183. doi: 10.1111/tpj.12105
- Sasaki, E., Sugino, R. P., Innan, H.\* (2013). The linkage method, a novel approach for SNP detection and haplotype reconstruction from a single diploid individual with next generation sequence data. *Mol. Biol. Evol.* 30: 2187-2196. doi: 10.1093/molbev/mst103
- Ezawa, K., Innan, H.\* (2013). Competition between the sperm of a single male can increase the evolutionary rate of haploid expressed genes. *Genetics* 194: 709-719. doi: 10.1534/genetics.113.152066
- Ezawa, K., Innan, H.\* (2013). Theoretical framework of population genetics with somatic mutations taken into account: application to copy number variations in humans. *Heredity* 111: 364-374. doi: 10.1038/hdy.2013.59
- Kijima, TE, Innan, H.\* (2013). Population genetics and molecular evolution of DNA sequences in Transposable elements. I. A simulation framework. *Genetics* 195: 957-967. doi: 10.1534/genetics.113.150292
- Fawcett, J. A., Innan, H.\* (2013). The role of gene conversion in preservation of rearrangement hotspots in the human genome. *Trends Genet.* 29: 561-568. doi: 10.1016/j.tig.2013.07.002
- Fawcett, Jeffrey A., T. Kado, E. Sasaki, S. Takuno, K. Yoshida, R. P. Sugino, S. Kosugi, S. Natsume, C. Mitsuoka, A. Uemura, H. Takagi, A. Abe, T. Ishii, R. Terauchi\*, Innan, H.\* (2013). QTL map meets population genomics: an application to rice. *PLoS One* 8: e83720. doi:10.1371/journal.pone.0083720
- Sugino, R. P., Innan, H.\* (2012). Natural selection on gene order in the genome re-organization process after whole genome duplication of yeast. *Mol. Biol. Evol.* 29: 71-79. doi: 10.1093/molbev/msr118
- Yamamichi, M., Gojobori, J., Innan, H.\* (2012). An autosomal analysis gives no genetic evidence for complex speciation of humans and chimpanzees. *Mol. Biol. Evol.* 29: 145-156. doi: 10.1093/molbev/msr172
- Yamamichi, M., Innan, H.\* (2012). Estimating the migration rate from genetic variation data. *Heredity* 108: 362-363 doi: 10.1038/hdy.2011.83
- Takuno, S., Kado, T., Sugino, R. P., Nakhleh, and Innan, H.\* (2012). Population genomics in Bacteria: A case study of *Staphylococcus aureus*. *Mol. Biol. Evol.* 29: 797-809 doi: 10.1093/molbev/msr249
- Abe, A., Kosugi, S., Yoshida, K., Natsume, S., Takagi, H., Kanzaki, H., Matsumura, H., Yoshida, K., Mitsuoka, C., Tamiru, M., Innan, H., Cano, L., Kamoun, S., Terauchi, R.\* (2012). Genome sequencing reveals agronomically-important loci in rice from mutant populations. *Nat. Biotech.* 30: 174-178. doi:10.1038/nbt.2095

- Teshima, K. M., Innan, H.\* (2012). The coalescent with selection on copy number variants. *Genetics* 190: 1077-1086 doi: 10.1534/genetics.111.135343
- 21 Akita, T., S. Takuno, Innan, H.\* (2012). Modeling evolutionary growth of a microRNA-mediated regulation system. *J. Theor. Biol.* 311: 54-65. doi: 10.1016/j.jtbi.2012.07.011
- 22 Takuno, S., R. Terauchi, Innan, H.\* (2012). The power of QTL mapping with RILs. *PLoS One* 7: e46545. doi:10.1038/hdy.2011.133
- 23 Fawcett, J. A., Innan, H.\* (2011). Neutral and non-neutral evolution of duplicated genes with gene conversion. *Genes* 2: 191-209 (in "*Gene Conversion in Duplicated Genes*" edited by H. Innan) doi:10.3390/genes2010191
- 24 Mansai, S. P., Kado, T., Innan, H.\* (2011). The rate and tract length of gene conversion between duplicated genes. *Genes* 2: 313-331. (in "*Gene Conversion in Duplicated Genes*" edited by H. Innan) doi:10.3390/genes2020313
- 25 Innan, H.\*, (2011). Special Issue: *Gene Conversion in Duplicated Genes*. *Genes* 2: 394-396. (in "*Gene Conversion in Duplicated Genes*" edited by H. Innan) doi:10.3390/genes2020394
- 26 Takuno, S., Innan, H.\* (2011). Selection fine tunes the expression of microRNA target genes in *Arabidopsis thaliana*. *Mol. Biol. Evol.* 28: 2429-2434. doi: 10.1093/molbev/msr084
- 27 Kitao, H., Nanda, I., Sugino, R.P., Kinomura, A., Yamazoe, M., Arakawa, H., Schmid, M., Innan, H., Hiom, K., and Takata, M.\* (2011). FancJ/Brip1 helicase protects against genomic losses and gains in vertebrate cells. *Genes Cells* 16: 714-727. doi: 10.1111/j.1365-2443.2011.01523.x
- 28 Asano, K., Yamasaki, M., Takuno, S., Miura, K., Katagiri, S., Ito, T., Doi, K., Wu, J., Ebana, K., Matsumoto, T., Innan, H., Kitano, H., Ashikari, M., Matsuoka, M.\* (2011). Artificial selection for a green revolution gene during *japonica* rice domestication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108: 11034-11039. doi: 10.1073/pnas.1019490108
- [学会発表](計12件)
- Innan, H., "Footprint of selection in duplicated genes" Population and Evolutionary Genomics, Munich, Germany, Mar 2015
- Innan, H., "Population genetics in duplicated region" Bay Area Population Genomic Meeting, Berkley, USA, Oct 2013
- Innan, H., "The evolutionary role of gene conversion between duplicates" Annual meeting of SMBE, Chicago, USA, Jul 2013
- Innan, H., "The rate of compensatory substitutions" Annual meeting of SMBE, Kyoto, Japan, Jul 2011
- Innan, H., "Detecting gene conversion between duplicated regions: algorithm and theory" Plant & Animal Genome Conference-XVII, San Diego, USA, Jan 2009
- 秋田鉄也: 繁殖戦略・発現制御機構の進化理論、そして、オミクス時代への展望, 第3回みちのく進化生物セミナー、2011年11月、東北大学
- Jeffrey A. Fawcett: Higher intron loss rate in *Arabidopsis thaliana* than *A. lyrata* due to stronger selection for a smaller genome. Society for Molecular Biology and Evolution, July 2011, Kyoto University, Japan
- 杉野隆一: ゲノムレベルでみる生物の進化について. 2010年10月、東京工業大学 田町キャンパス

角友之：集団遺伝学と Coalescent 理論 .  
統計数理研究所共同利用研究集会「生物  
群集の多様性と統計数理」 2010 年 9 月、  
統計数理研究所

Tetsuya Akita, Shigeki Sasaki,  
Hiroyuki Matsuda: Why should we  
consider variable catching rate under  
constant effort? : Spatial  
heterogeneity and that of  
information-updating, 第 26 回個体群  
生態学会大会メインシンポジウム, 横浜  
国立大学

手島康介：遺伝子重複の進化における遺  
伝子変換の影響、第 12 回日本進化学会  
大会 ワークショップ『大規模解析から見  
えてきた遺伝子重複による進化』、2011  
年 8 月、東京工業大学、東京

手島康介：ゲノム進化メカニズムの解明、  
名古屋市立大学システム自然科学研究科、  
2011 年 6 月、名古屋

〔図書〕(計 2 件)

岩寄航、印南秀樹(2015)ゲノム進化  
メカニズムと情報学的解析“ゲノムを司るイ  
ンターメア”17-28

杉野隆一、印南秀樹(2012)ドライな  
アプローチによる遺伝子の並び順を決める  
要因の探索 実験医学 2215-2220

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.sendou.soken.ac.jp/esb/innan/  
/InnanLab/](http://www.sendou.soken.ac.jp/esb/innan/<br/>/InnanLab/)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

印南 秀樹 (Innan, Hideki)

総合研究大学院大学・先導科学研究科・准  
教授

研究者番号：90444140