

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：12702

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25291081

研究課題名(和文) 生物システムの進化と環境変化：ヒトのゲノムに刻まれた環境の変化への適応を読み解く

研究課題名(英文) Evolution of biological systems and environmental changes: Understanding adaptation mechanisms to environmental changes which are inscribed in the human genome

研究代表者

颯田 葉子 (Satta, Yoko)

総合研究大学院大学・先端科学研究科・教授

研究者番号：20222010

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：生活習慣病や精神障害などのヒトをとりまく環境に起因する疾患に関わる遺伝子では、往々にして祖先型が疾患のリスク型SNPとなっている。この様なリスク多型を示す遺伝子座としてシアル酸転移酵素STXの多型維持機構について詳細に調べた。STXはポリシアル酸を合成する酵素で脳機能において重要な役割を果たしており、統合失調症等の精神障害との関連が指摘されている。STXのプロモーターには3つのSNPsで定義される4タイプが存在するが、プロモーター活性の低いタイプが非リスク型である。このタイプは東アジア集団で限定的に頻度が高いがタイプ内の多様性は極めて低い。これは正の自然選択が働いている可能性が高いことを示す。

研究成果の概要(英文)：In life-style related diseases or mental disorders, environmental factors may often play significant roles. Curiously, genes associated with such diseases often carry ancestral but risk types of SNPs in humans. To test the rather paradoxical idea of “ancestral risk,” we examined polymorphism at and near the STX locus in relation to the evolutionary mechanisms acting at the locus. STX encodes a sialyltransferase that produces poly-sialic acids that play an important role in brain function. In the promoter region of the gene, three SNPs are associated with Schizophrenia. Four promoter types of these SNP combinations are known to highly correlate with the promoter activity. An ancestral risk type shows the high activity. In contrast, one non-risk type has the low promoter activity and it shows an unusually high frequency in East Asians but the low genetic diversity within the type. Population genomics suggests positive selection acting on the derived non-risk type of the STX promoter.

研究分野：進化生理学、分子進化学、集団遺伝学

キーワード：環境適応 疾患関連遺伝子 自然選択 リスク転換 祖先型

## 1. 研究開始当初の背景

ヒトは環境との関係のもと、遺伝的に変化し進化してきた。このためヒトの進化を押し進めてきた一連の環境の変化を知ることが、我々をヒトたらしめる要因を知ることになり、ヒトとしての本質を理解することにつながる。ヒトの進化において重要な環境の変化として、アフリカ大地溝帯の形成によるサバンナの出現があげられている。我々現生人類は、このサバンナ出現につづく、さまざまな環境変化への適応の結果現在存在している。しかし、これまでのところ、このようなヒトの進化を押し進めた一連の環境変化の全貌は、明らかになっていない。

ヒトの疾患の多くは、ヒトの生息環境の急激な変化により、それまで疾患をおこす要因でなかったものがリスク因子となることでヒト特異的に獲得されている。たとえば、本態性の高血圧はその一例である。本態性の高血圧の原因の一つに、血中のアンギオテンシノーゲン AGT 遺伝子の発現過多がある。この発現過多は、プロモータ領域の SNP と関連しているが、おもしろいことにヒトの祖先型は、発現過多、つまり高血圧のリスクを上げるタイプである(文献 )。さらに、この SNP サイトは、ヒトをのぞく哺乳類でも発現過多のタイプであった可能性が示された(文献 )。このことは、ヒト以外の動物は、体液中の水分や塩分を保持する形質を、生存上有用なものとして備えていると考えられる。一方、現生人類では塩分の過剰摂取があり、それに対する遺伝子レベルでの適応として高血圧のリスクを下げる SNP の獲得がおきたと解釈される。このような例は、適応上有用であった形質が環境変化により不利になり、現生人類において新たな疾患の原因となることを意味し、疾患と環境との密接な関係を示している。

近年、多くの疾患においてリスク型 SNP が特定され、ヒトに近縁な霊長類のゲノム塩基配列の解析から、祖先型がリスク型 SNP である場合がことのほか多いことが明らかになってきた(文献 )。つまり、他の霊長類の非リスク型 SNP が現生人類でリスク型 SNP になる「リスクの転換」が、多くの疾患を生み出している。このように、祖先型がリスク型 SNP である遺伝子には、精神発達、解毒や糖代謝に関連するものが多いことから、リスク

の転換は、食生活や社会性の変化などが原因と考えられる。

## 2. 研究の目的

ヒトは環境との関わりによって進化してきたが、上記の通り、環境の変化は疾患に関わる遺伝子 SNP の「リスクの転換」としても作用してきた。同時に疾患のリスクを回避する非リスク型の SNP が獲得され、現生人類集団に拡散していると考えられる(図 1)。

本研究では、祖先型がリスク型 SNP と推定された遺伝子について、リスク型、非リスク型の対立遺伝子に関する分子進化的、集団遺伝学的解析を行い、ヒトの進化に関わってきた一連の環境変化との関連を考察する。

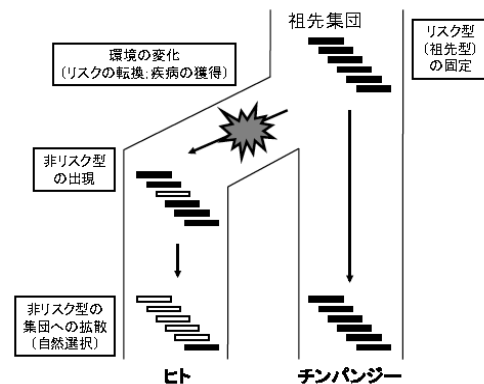


図 ヒトの進化での環境の変化が引き起こすリスク転換

## 3. 研究の方法

近年、アカゲザルのゲノム配列の解析で、ヒトの疾患と関連する多型サイトの検討が行われ、93 例において、チンパンジー、アカゲザル、およびそれらの祖先で、ヒトのリスク型がデフォルトであること(固定されていること)が観察された(文献 )。93 個の多型サイトは 83 個の遺伝子のコーディング領域に存在している(表 1)。以上の先行研究の結果に基づき、以下の方法で研究を遂行した。

1) ヒト以外の霊長類 8 種(チンパンジー、ゴリラ、オランウータン、テナガザル、アカゲザル、ニホンザル、マーモセット、キツネザル)について複数個体を対象に、上記 83 遺伝子 93 SNP についてヒトでのリスク型がヒト以外の霊長類でデフォルトであることを検証する。これによりすでに報告のあるチンパンジー、アカゲザルの結果を補強し、非リ

スク型の誕生がヒト特異的か否かを確認する。霊長類がヒトでのリスク型を有していることを確認できれば、ヒトでのみ「リスク転換」が起きた可能性が示唆される。

表1 93SNPのある遺伝子座と関連疾患

遺伝子座 (遺伝子座数)	関連疾患
HK2, ADH11B 等 (42)	代謝疾患 (肥満、糖尿病等)
IL12RB1, PECAM1 等 (15)	血液・免疫疾患
CHL1, PARK2 等 (11)	神経・精神疾患 (統合失調症等)
NBN, HR 等 (15)	その他の疾患 (癌・脱毛等)

2) ヒトでのリスク型がヒト以外の霊長類で固定されている遺伝子の例として、統合失調症との関連が指摘されている SNP を持つ ST8sia2 (ST8 alpha-N-acetyl-neuraminide alpha-2,8-sialyltransferase 2; 以降 STX と略す) のリスク型と非リスク型 SNP の人類集団への拡散と、その過程に働いた進化的要因について詳細に解析する。

#### 4. 研究成果

##### 1) ヒト以外の霊長類 8 種での 93SNP の型の確認

研究室で保持している霊長類 8 種 (チンパンジー、ゴリラ、オランウータン、テナガザル、アカゲザル、ニホンザル、マーモセット、キツネザル) の DNA についてそれぞれ 2 個体を用いて PCR による増幅を行った。

83 遺伝子座の当該 93SNP の位置情報を文献調査から同定し、ターゲット SNP を含む約 300bp の増幅を行い、ダイレクトシーケンスで当該 SNP を確認した。

その結果、93SNP のうち、24SNP (24 遺伝子座) は全ての霊長類がヒトでのリスク型であった。一方、13SNP (12 遺伝子) では、非リスク型を持っている個体がいることがわかった。残りの 56SNP のうちで、6SNP (6 遺伝子) は 8 種のうちで 1 種だけが非リスク型であり、また 12SNP (12 遺伝子) では、リスク型、非リスク型以外の SNP を持つ個体が現れた。残りの 38SNP についてはマーモセット・キツネザルを除くと、12SNP (12 遺伝子) がリスク型を示す。

結果として、全 93SNP のうち 26SNP については、ダイレクトシーケンスがうまくいかないなどの理由で、霊長類がヒトでのリスク型を有しているかどうかは確認が取れなかったが、残りの 67SNP のおよそ半数に当たる 36SNP がヒトでは祖先型がリスク型であり、「リスクの転換」がヒト特異的に起きたと考えられる。一方、19SNP は霊長類にも非リスク型が、12SNP ではリスク型でも非リスク型でもない SNP が見つかると、これらの遺伝子座では「リスクの転換」がヒト特異的に起きているとは判断できないことが明らかとなった (図 2)。

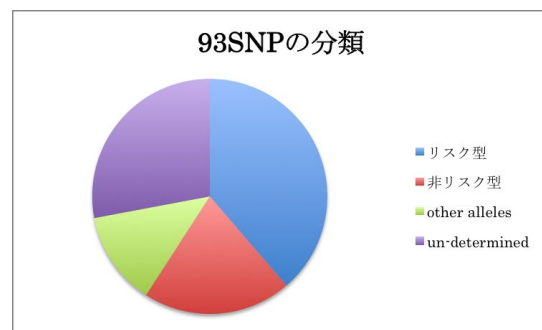


図 2 : 霊長類 8 種での 93SNP の型の分類

##### 2) 統合失調症との関連が指摘されている SNP を持つ STX の集団遺伝学的解析

###### 背景

STX は脳においてシアル酸同士を結合させポリシアル酸を合成する酵素である。ポリシアル酸の大半は神経細胞接着分子 (NCAM) に付加され、脳機能において重要な役割を果たしている。STX のプロモーター領域にある 3SNP について統合失調症の発症との関連が指摘され (文献 4)、さらにこの 3SNP の組み合わせによる 4 種のプロモータータイプ (TGT, TCT, CGC, CGT) のプロモーター活性を調べると CGC の活性のみが他の 3 つと比べて有意に低いことが示されている (早川ら私信)。また、この 4 つのプロモータータイプのうち、統合失調症との関連では CGC のみが非リスク型で、残りの 3 タイプはリスク型であると報告されている。

プロモータータイプの集団遺伝学的解析  
このプロモータータイプについてチンパン

ジーやゴリラの複数個体を調べたところ、調べた個体すべてがリスク型(TGT)であることが確認され、さらにデニソワ人ではCGT型であることも明らかになった。STX遺伝子座のプロモータータイプでは、祖先型がリスク型であることがわかった。さらに、このプロモータータイプの多型の起源を知るために、研究室で現有しているヒト63個体に由来する126本染色体のDNA(Coriell社から購入)についてプロモーター内の3SNPを含む塩基配列を決定し、STXのプロモータータイプを決定した(図3)。

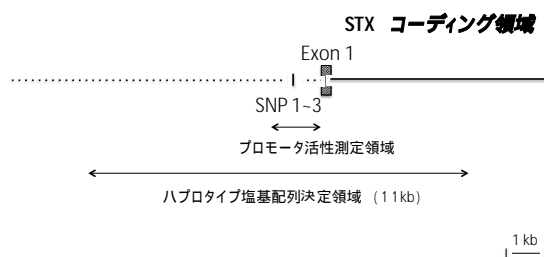


図3 STX 遺伝子ハプロタイプ塩基配列決定領域

さらに、1000人ゲノムデータ(<http://www.1000genomes.org>)から5008染色体のプロモータータイプを調べその頻度分布を東アジア、南アジア、アフリカ、ヨーロッパ、アメリカの各集団について調べた(図4)。

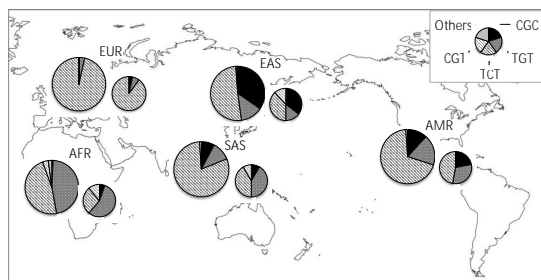


図4 各プロモータータイプの分布。小さな円は、研究室で保有している63個体に由来する126染色体での分布。大きな円は1000人ゲノムに由来する5008染色体での分布。

この分布では、非リスク型CGCの頻度が東アジア集団で特に高いことがわかる。このCGCタイプも含め、4つのプロモータータイプがいつ出現したかを明らかにするため、さらに、プロモーター領域を含む11kbの領域の塩基を63個体中、81染色体について決定した。この塩基配列からは、39か所のシング

ルトンとindel(1か所)を除き、29本の異なるハプロタイプを得た。その内訳は、TGT型が6、CGTが3、CGCが7、TCTが13本である。これらの29本から、組換えの可能性のあるハプロタイプを除き、Genetree(文献)を用いて分岐年代の解析を行った。その結果、すべてのハプロタイプの共通祖先は今からおよそ60万年前に遡り、またCGCハプロタイプグループは今からおよそ40~50万年前にTGTハプロタイプグループから分岐したことが明らかになった。さらに、CGCハプロタイプグループの各メンバーの分岐はおよそ10万年前に遡り、現生人類がアフリカ大陸から世界各地へ拡散した時期とほぼ同じ頃となった。また、塩基多様度を調べると、CGCはその頻度に比して小さい( $\pi=0.03\%$ )ことがわかった(表2)。

表2 プロモータータイプ内の塩基多様度

プロモータータイプ	m	S	$\pi$
TCT	47	47	0.05
TGT	15	31	0.07
CGC	15	15	0.03
CGT	4	33	0.19
全体	81	96	0.11

m: サンプル数

S: 変異サイト数

$\pi$ : 塩基多様度(%)

CGC型ハプロタイプへの自然選択の可能性について

CGC型のハプロタイプは東アジア集団で比較的高い頻度を示すこと、また、頻度は高いが、塩基多様度は低いことから、このハプロタイプに正の自然選択が働いている可能性が示唆される。そこで、このハプロタイプの維持に正の自然選択が働いているかどうかを明らかにするために、1000人ゲノムの塩基配列の情報を用いて、EHH(Extended Haplotype Heterozygosity)解析(文献)を行った。その結果、当該ハプロタイプの維持には、正の自然選択が働いている可能性が示された。また、このハプロタイプの維持が集団動態では説明できないことを示すためのコンピュータシミュレーションも行っている。現在、これらの結果については、国際誌に投稿準備中である。

<引用文献>

- Nakajima et al. 2004 Am.J. Hum. Genet.74: 898-916.
- 颯田 葉子 2012 Fluid Management Renaissance 2: 335-341.
- Gibbs et al. 2007, Science 316: 222-234.
- Arai et al.2006 Biological Psychiatry 59:652-659.
- Griffiths & Tavaré 1994 Theor. Popul. Biol. 46: 131-159
- Sabeti et al. 2002 Nature 419: 832-837.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計9件)

Naoko Fujito・Yoko Satta・Masaya Hane・Atsushi Matsui・Ken Kitajima・Chihiro Sato・Toshiyuki Hayakawa 「Spread of reduced activity of STX promoter in modern humans」 International Congress of Human Genetics (ICHG) 2016 2016年4月3日～4月7日 京都国際会館(京都府・京都市)

藤戸尚子・颯田葉子・羽根正弥・松井淳・北島健・佐藤ちひろ・早川敏之 「現生人類のユーラシアへの移住におけるシアル酸転移酵素 STX の低活性プロモータータイプの適応拡散」日本遺伝学会第87回大会 2015年9月24日～9月26日 東北大学川内キャンパス(宮城県・仙台市)

藤戸尚子・颯田葉子・羽根正弥・松井淳・北島健・佐藤ちひろ・早川敏之 「シアル酸転移酵素 ST8sia2 にみる現生人類のユーラシアへの移動での精神適応」日本進化学会第17回大会 2015年8月20日～8月23日 中央大学後楽園キャンパス(東京都・文京区)

Naoko Fujito・Toshiyuki Hayakawa・Masaya Hane・Ken Kitajima・Chihiro Sato・Yoko Satta 「Adaptive evolution of the promoter region of the Sialyltransferase 8B (STX) gene」SMBE2015 2015年7月12日～7月16日 Hofburg Palace (Viena・Austria)

藤戸尚子・早川敏之・羽根正弥・北島健・佐藤ちひろ・颯田葉子 「シアル酸転移酵素 STX のプロモーター多型の進化と環境適応」日本遺伝学会第86回大会 2014年9月17日～9月19日長浜バイオ大学(滋賀県・長浜市)

早川敏之・安形高志 「脳における特異的な Sgilec ペア型受容体の出現」日本遺伝学会第86回大会 2014年9月17日～9月19日長浜バイオ大学(滋賀県・長浜市)

早川敏之・藤戸尚子・羽根正弥・北島健・佐藤ちひろ・颯田葉子 「ヒト系統におけるシアル酸転移酵素 ST8sia11 の発現多型の進化」日本進化学会第16回大阪大会 2014年8月17日～8月19日 高槻現代劇場(大阪府・高槻市)

Toshiyuki Hayakawa 「Human-specific changes in sialic acid biology」 International Symposium “MHC evolution and human evolution” (招待講演)2014年7月26日～7月27日 総合研究大学院大学(神奈川県・葉山町)

藤戸尚子・早川敏之・颯田葉子 「生物システムの進化と環境変化：ヒトゲノムに刻まれた環境の変化への適応を読み解く」人類若手の会第1回集団遺伝学・分子進化学に関する研究会(招待講演) 2014年1月10日 北里大学(神奈川県・相模原市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

颯田 葉子 (SATTA, Yoko)  
総合研究大学院大学・先導科学研究科・教授  
研究者番号：20222010

(2)研究分担者

早川 敏之 (HAYAKAWA, Toshiyuki)  
九州大学・基幹教育院・准教授  
研究者番号：80418681