氏　　　　名	Bejon Kumar Bhowmick
学位（専攻分野）	博士（理学）
学 位 記 番 号	総研大甲第 1012 号
学位授与の日付	平成１８年９月２９日
学位授与の要件	先導科学研究科　生命体科学専攻 学位規則第６条第１項該当
学 位 論 文 題 目	Evolutionary study of human Male Specific Y chromosome linked genes
論 文 審 査 委 員	主　　査　教授　　長谷川　政美 教授　　渡辺　正勝 教授　　颯田　葉子 助教授　　田辺　秀之 教授　　池村　淑道（長浜バイオ大学）

論文内容の要旨

To study rapidly evolving male specific Y (MSY) genes, we retrieved and analyzed nine of such genes. VCY, HSFY and RBMY have functional X gametologs but the rest do not. Using chimpanzee orthologs for XKRY, CDY, HSFY, PRY and TSPY, the average silent substitution is estimated as 0.017 ±0.006/site and rate is 1.42X 10^{-9}/site/year. Except VCY, all other loci posses two or more pseudo genes on the Y chromosome. Sequence differences from functional genes show that BPY2, DAZ, XKRY and RBMY each has one pseudo gene for each that are human specific, while others were generated well before human-chimpanzee split by means of duplication, retro transposition or translocation. Some functional MSY such as VCY, CDY and HSFY as well as X linked VCX and HSFX duplication occurred in the linage leading to the human and duplicates have accumulated nucleotide substitutions to diversify each other. We investigate the origin and evolution of seven male-specific (MSY) genes in the human chromosome Y amplicons. Among three types of origins proposed, most prevalent is the one that invokes proto-X/Y gene pairs in the original mammalian sex chromosomes and is exemplified by five MSY gene families: XKRY, VCY, HSFY, RBMY and TSPY. Another gene family, CDY, originated by retroposition of an autosomal copy, but there was once a CDY gene that differentiated from the X-linked homolog. The X-linked homologs of VCY and CDY are located in the X-added region, whereas those of XKRY, HSFY, RBMY and TSPY are located in the long arm. The differentiation timings of these MSY genes from their X-linked homologs are correlated with the latter X chromosomal locations. The DAZ gene family is exceptional in that it was created by transposition of an autosomal copy. We also investigate the ancestral relationships of human Y-linked copies of a given gene family with their chromosomal locations. Since many distinct MSY copies within and

between amplicons were amplified almost simultaneously in the stem lineage of Catarrhini, we argue that these simultaneous amplifications can be taken as evidence for the formation of the Y ampliconic structure.

論文の審査結果の要旨

ヒトY染色体はその起源や構造的な特色から次の3つの領域に分類できる；1）X転移領域（X transposed region)、2）X起源領域（X degenerated region)、3）増幅構造領域(ampliconic region)。これらの領域に16種類の遺伝子と、13種類の偽遺伝子があり、中でも特に増幅構造領域には精巣特異的に発現する9種類の雄性特異的遺伝子群（Male Specific Y genes:以下ではMSYと記す。XKRY, TSPY, CDY, RBMY, HSFY, DAZ, VCY, BPY, PRYから成る）がコードされている。本論文では、これらの遺伝子の進化的起源や進化上の特性などを明らかにすることを目的としている。

本論文の本文は4つの章から構成されていて、続けて表と図がそれぞれ1章ずつを構成し計6章で書かれている。第1章は序章で、分子進化の基礎となる突然変異や遺伝的浮動などのメカニズムから、性の分化や性染色体の進化についての知見など、幅広い分野に及ぶ総説となっている。第2章では、解析に用いた様々な手法やコンピュータプログラムについて説明されている。また第3章と第4章では、以下に述べる様な上記の9つの遺伝子座の進化学的解析結果とそれに基づく議論となっている。

解析では、まず、NCBIの核酸データベース(Build 35)から、9種類のMSYのY染色体上、およびX染色体上、常染色体上の傍系相同遺伝子（以下ではパラローグと記す）を網羅的に検索し入手した。次に、これらの遺伝子の順系相同遺伝子（以下ではオーソローグと記す）を、霊長類をはじめ、他のほ乳類から検索し入手した。最後に分子系統学的解析をする際、系統樹の根の位置を特定するために外群としてニワトリのゲノムデータベースからパラローグを検索した。比較する生物種の分岐年代が数億年にわたることを考慮し、整列比較はタンパク質をコードする領域(CDS)と5’および3’の非翻訳領域に限って行った。Y染色体上の偽遺伝子の比較領域は機能を有するMSYとの配列比較から決定した。得られた整列配列をもとに、系統樹解析を行い、チンパンジーのオーソログを用いてこれらの遺伝子の進化速度を推定し、ヒトのMSYが分化した時期を推定した。さらに、MSYの起源が常染色体上の遺伝子かX染色体上の遺伝子か、またそれらがY染色体上に転移したメカニズム(レトロトランスポーズ、転移、性染色体形成時に存在したか）を明らかにした。その結果、XKRY, VCY, HSFY, RBMY, TSPYの起源は性染色体の分化の時期にまでさかのぼること、CDYとDAZは常染色体に起源を持つことが明らかと成った。さらに、MSYはY染色体上のパラローグの数が多いが、配列の相同性が高く、これらパラローグの起源が最近の遺伝子重複によるものか、または頻繁な遺伝子変換がおきていることを示唆している。そこで、その相同性の程度とY染色体上の遺伝子の位置を調べたところ、多くのMSYが回文構造領域にあり、異なる回文領域にあるMSY間で高い相同性を示す場合があることが明らかになった。このことは、Y染色体上の異なる領域での頻繁な遺伝子変換があることを示唆する。この他に、MSYの機能や、発現についても生物学的な知見を収集し、最後にMSYの進化についてのまとめを行っている。