Branching out

霊長類ゲノムから見えるヒトの進化

Nature Vol.437(17-19)/1 September 2005

PictureArts/newscom

チンパンジーゲノムの概要配列の完成は大きな第一歩だ。しかし、ヒトの親せきである霊長類のゲノムの解読がさらに進めば、ヒトがどのように進化してきたかなど、もっとたくさんことが明らかになると Carina Dennis が報告する。

チンパンジーゲノムが解読された。「夢が叶ったわ、生きているうちに霊長類のゲノムが解読されるとは想像もしていなかった」と、ニューヨーク州立大学オールバニー校の進化生物学者 Caro-Beth Stewart はいう。チンパンジーゲノムの概要配列が完成しただけでなく¹、近く完成するオランウータンとアカゲザルなど、ほかの霊長類のゲノム配列も続々と得られる見込みだ。そんな状況に彼女は今、興奮を隠しきれない。

その彼女を含め、霊長類のゲノムをいくつか調べて比較していけば、私たちヒトの進化やほかの霊長類の進化についての根本的な疑問が解明されるのではないかと期待する研究者は多い。

たとえばこんな疑問がある。ヒトと類人猿とそのほかの霊長類のちがいのものとは何なのか。霊長類のこれまでの進化は、私たちの祖先のゲノムの物理的構造と内容がいったいどのような特徴をもっていたからなのか。こうした研究を行えば、進化そのもののしくみについてもさらに深く理解できるようになるのだろうか (p13-14 の図を参照)。

チンパンジーは、現存する動物のなかで私たちヒトに最も近く、そのゲノム解読は大きな第一歩だ。だがチンパンジーとヒトのゲノムは、上記のような疑問の多くに明確な答えを出すにはあまりにも似すぎているという指摘がある。コーネル大学 (ニューヨーク州イサカ) の Andrew Clark は「ヒトと

チンパンジーがこれほど似ていることにはがっかりした」という。ヒトには存在し、チンパンジーではなくなっている DNA 配列が、ヒトの進化の過程でつけ加わったものなのか、単にチンパンジーでは失われただけのものなのかを知ることはむずかしい。

もう1つの問題は、見つかった DNA 配列のちがいは意味があると即座にはいい切れないことだ。カリフォルニア大学サンディエゴ校の Ajit Varki の説明によると、「これはとても驚きものかもしれないと思える DNA 配列のちがいを見つけたとしよう。しかし、後でわかってみると、それは1つの種のなかでの自然な変異なのかもしれないのだ」という。チンパンジーの DNA は、その

程度に関しては議論の余地があるものの、人間と同じように個体ごとに異なっている。DNA 配列の多様性の最大幅を知るためには、さまざまな亜種のさらにたくさんのチンパンジーの配列を解読する必要がある。さらに、チンパンジーゲノム配列はまだ概要にすぎない。見つかったちがいが確かなものだとするためには、チンパンジーの DNA 配列をさらに改善し、ヒトゲノムでの完全に磨き上げられた基準にまで引き上げて比較される必要がある。この作業は現在行われている。

しかし、DNA のどの変化がヒトやチンパンジーに特有のものかという疑問を解明したいなら、そのほかの霊長類のゲノムとの比較も必要だ (p19 の News and Views 参照)。まず手はじめとして、旧世界ザルの一種であるアカゲザルのゲノム配列の公開が予定されている。今年すでにアカゲザルのゲノム配列の予備的なアセンブリー (組み立て) が公のデータベースで公開されている。さらに改善されたバージョンが、今年末までに公開されるはずだ。アカゲザルのゲノムが先んじて解読されたのは、アカゲザルが生物医学研究で広く使われているからである²。アカゲザルゲノムは、現代のチンパンジーとヒトのゲノムのちがいが、約 600 万年前に共通の祖先から分かれた後に、それぞれの系統で生じたものかどうかを知るのに役立つだろう。

アカゲザルも有用な基準となるのはまちがいないが、ヒトやチンパンジーなどと共通する祖先からアカゲザルが分岐したのは約 2500 万年前のことなので、ヒトとチンパンジーが分かれた後に起きた遺伝的变化を見つけるための理想的な研究対象とはいえない。「(アカゲザルへの枝分かれ後も) 多くの変化があった。何が起きたのかを知るのはむずかしいだろう」と Varki は話す。

ヒトのゲノムがどのように進化したかをさらに理解するため、ヒトやチンパンジーとは十分に異なっているものの、アカゲザルよりももっと最近になっ

て枝分かれした霊長類を調べたいと研究者たちは考えている。「その条件に明らかにあてはまるのはオランウータンだ」と Varki はいう。オランウータンはチンパンジーと同じく大型類人猿で、チンパンジーやヒトの共通祖先から約 1200 万年前に分岐した。オランウータンのゲノムは現在解読中で、概要配列は来年早々にまとまる見込みだ。米国エネルギー省合同ゲノム研究所 (カリフォルニア州ウォルナットクリーク) の Eddy Rubin 所長は「ヒト、チンパンジー、オランウータンに共通だがアカゲザルでは異なっている配列が見つければ、大型類人猿とほかの霊長類を区別するゲノムの特徴を知る貴重な手がかりとなるだろう」と語る。

またそのほかの研究者にとって、チンパンジーに続いてゲノム解読が最も期待される霊長類といえばゴリラだろう。ゴリラは、チンパンジーの次に私たちヒトに近い霊長類で、ゴリラゲノムの一部はチンパンジーゲノムよりもヒトに近いとされる³。ドイツのライプチヒにあるマックスプランク進化人類学研究所の Svante Pääbo は「ゴリラのゲノム配列は、ゴリラ、チンパンジー、ヒトにいたった種がどのように形成されたかを理解するのに役立つと思われる」と話す。

一般的に言って、ある霊長類のゲノム配列がヒトに近ければ近いほど、より最近になってヒトに備わった特徴を知るのに役立つ。比較に使える種は多いほどよい。たとえば、DNA 上のある位置の配列が、もしもオランウータン、ゴリラ、チンパンジーはすべて同じでヒトだけ異なっていたとしたら、その変化はヒトの系統に分かれた後ごく最近になって生じたものだと言えよう。英国のケンブリッジに近いウェルカムトラスト・サンガー研究所の Jane Rogers によると、「今年 10 月にゴリラゲノムの解読を始めるつもりだ。概要配列は 2 年ほどで公開されると思う」という。

ルーツを掘り下げて

霊長類の系統樹の最も若い枝に取り組み研究者がいる一方で、最も初期の霊長類のゲノムがどうだったかを知ろうと、系統樹の根を掘り下げて調べている研究者もいる。分子古生物学者たちはこの目標に向け、主要な各系統をそれぞれ代表するような霊長類のゲノムを解読したいと考えている。新世界ザルであるマーモセットのゲノム解読ははじまったばかりだ。国立情報学研究所 (東京都千代田区) の藤山秋佐氏は「キツネザルのゲノム配列もほしい」という。藤山は昨年、チンパンジー染色体の解読を最初に行ったチームの一員だ⁴。霊長類のうち、キツネザル亜目はサルや類人猿にいたる枝よりも早くにあらわれた。「現代のヒトの染色体が、私たちの祖先からどのように進化してきたかをたどることに関心をもっている」と藤山は話す。

カリフォルニア大学サンタクルーズ校の David Haussler たちは、さらに過去にさかのぼって調べたいと考えている⁵。彼らは、7500 万年をこえる昔、恐竜の時代のころに生きていた胎盤ほ乳類の祖先のゲノムを推測するため、さまざまな動物の配列データを分析している。「私たちの目標は、胎盤ほ乳類の祖先から現代の人間へいたるまでの DNA 変化の完全な歴史を再現することだ」という Haussler は、胎盤ほ乳類の祖先のゲノムを再構築し、それをヒトの配列と比較すれば、私たちの祖先から現代のヒトにまでいたる進化において、鍵となった遺伝的变化がずっとわかりやすくなるはずだと説明する。また、「ゲノム解読される霊長類がさらに増えていけば、ヒトの進化のプロセスにおける未解明な部分の詳細を詰めていくのに役立つはずだ」とも話す。彼の研究チームは今、胎盤ほ乳類の祖先の推測 DNA 配列の最初の概要を組み立てている。そして「予備的ではあるが、少なくとも計算上は組み立てが可能であることを示す結果が得られた」と Haussler はいう。

霊長類の系統樹を過去へとさかのぼることは、ゲノムがどのように進化し、ゲノムのなかの遺伝子がどのように働くのかという問題の理解にもつながる。ニューヨーク大学の分子人類学者 Todd Disotell によると、大型類人猿と共通の祖先をもつテナガザルはかなり変わったゲノムをもっている。テナガザルの染色体は、ほかの類人猿の染色体よりも速く変化し、進化してきたらしい。「テナガザルのゲノムは、まるでミキサーの中に入れていたかのように」と Disotell は話す。テナガザルの DNA はヒトやチンパンジーと内容はほとんど同じに見えるが、その配列は全体がすっかりかき回されている。「染色体上で新しい位置にある遺伝子の機能が、どう変化しているかを調べるのはおもしろい課題になる」と Disotell は述べる。

テキサス農工大学の William Murphy も、テナガザルゲノムによって提起されたヒントにひかれている。彼の研究チームは、8 種の大きく異なるほ乳類のゲノム配列を比較することで、ほ乳類の祖先のゲノムの染色体構成を再現した。その結果、重複配列が染色体の再編成を促進することがみえてきた。染色体の再編成は、新種の発生につながる可能性のある遺伝的变化をもたらす。「もしテナガザルでも同じことがいえるなら、ゲノムの再編成のしくみに関するヒントが得られるかもしれない」と Murphy はみている。

染色体が壊れて再びつながった場合、そのしくみやそれに関係する分子機構の手がかりが配列の中に残っている可能性がある。テナガザルゲノムは再編成が何度も起こっているのも、再編成に関係する機構の痕跡を見つけやすいかもしれない。今年すでに米国立ヒトゲノム研究所（メリーランド州ベセスダ）は、こうした再編成が起こった場所のいくつかを見つける目的で行う、テナガザルゲノムの短区間の解読に研究資金を出すと発表した。

このようなゲノムの構造変化は、ヒトの進化を推し進める重要な力だったの

かもしれない。チンパンジーゲノムの概要配列から、チンパンジーゲノムが重複のためにヒトと異なっているのは、ゲノムの 2.7% だったことが明らかになった。一方、単一塩基対のちがいはゲノムの 1.2% だった⁶。重複のような構造変化は新しい遺伝子が誕生する「ホットスポット」であることが多い。しかし、ヒトがどのように進化してきたのかについて最も大きな影響をおよぼしたのが、単一塩基対の置換なのか、構造変化なのかをはっきりさせることはまだできない。ワシントン大学シアトル校の Evan Eichler は「当てずっぽうで推測することなんてできない」と話す。

結局、明らかになってきたのは、霊長類ゲノムはいろんなやり方で形作られてきたということだ。変化には、単一

塩基対の置換もあったし、配列の挿入、欠失、重複などの構造的変化もあった。そして定期的に、転移因子（寄生的な DNA 配列）が感染し、ゲノム中に広がっただろう。転移因子は非コード領域にたまる傾向があった。加えて、ゲノム全体は規則正しいペースで変化するわけではない。多くの霊長類のゲノム配列を比較することにより、さまざまなゲノム領域がどんな速度でどのように進化してきたかが明らかになるだろう。

病気の理解にも

霊長類のゲノムが教えてくれるのは、興味深い歴史の話だけではない。たとえば、人間がかかる病気についての貴重な知見も得られる。Rubin は、似かよったゲノムを比較して、ジャンク

ヒトとそのほかの霊長類は共通祖先をもち、数千万年前から順々に枝分かれしてきた。霊長類のゲノムは、私たち自身の進化の謎と医学上の問題の解決に役立つかもしれない。さらに、進化がどのように起こり、新しい遺伝子と種がどうやって形成されるかについての知見も与えてくれるかもしれない。

DNA から機能遺伝子と調節配列を見つけた方法を考案した。「系統発生的シャドーイング」と名づけられたこのテクニックでは、ヒトを含む多種の霊長類の DNA 配列を比べる。比較的最近の進化を通じて、多くの種で同じままである DNA 領域を見つけることを目的とする。こうした領域は、その正しい配列が霊長類の生存に非常に重要であるがために進化によっても変更されることがなかったと考えられる。Rubinらのチームはまず、アポリポタンパク質 A の生産を調節する、霊長類特有の配列を見つけるのにこの方法を使った。アポリポタンパク質 A の調節が狂うと、アテローム性動脈硬化症にかかりやすい⁷。Rubinらは今、血中のコレステロール調節に関係している、低密度リポタ

ンパク質受容体遺伝子の重要な調節遺伝子を探している。

Rubin は「対象となる霊長類を注意深く選べば、ひとにぎりの種のゲノムだけで最も興味深い遺伝因子を見つけることが可能になる」と話す。「ヒトに加えて、旧世界ザルのアカゲザルとコロブス、新世界ザルのマーモセット（キヌザル）、ティティ、クモザルのゲノムがそろえば、霊長類における遺伝的多様性のほとんどがとらえられるだろう」と Rubin はいう。

チンパンジーゲノムに期待しているのは分子生物学者だけではない。霊長類の祖先はヒトとちがって、化石をほとんど残さなかったようだ（p19 の News and Views 参照）。おそらく、化石化には不利な環境で死んだためだろう。

ニュージーランドのパーマーストンノースにあるマッシー大学の David Penny は「人間がその化石を残すのに都合のよい場所で進化してきたことは、私たちにとってすごく幸運なことだ」と話す。霊長類の化石がほとんどないのは、ある霊長類の系統がいつ枝分かれしたかや、分かれたときの集団の個体数、60 属を超える現存霊長類の系統学的関係についての疑問がなかなか解決できないということになる⁸。そのなかで霊長類のゲノム配列がもっとたくさんそろえば、分岐の時期を正確に決め、系統学上の矛盾を解決するのに役立つだろう。

ゲノム解読にも限界はある。「ゲノム配列からわかることにも限度がある」と Penny は話す。霊長類間の配列のちがいを理解するには、まずその前に異なる組織での遺伝子発現に関する情報や、家系や個体群内での遺伝的変異に関する情報を知っておくことが必要だ。また、絶滅の危機に瀕する動物から倫理的な方法でサンプルを得るむずかしさもあると研究者たちは話す。「冷凍庫には死んだゴリラの小片があるが、これは理想的なものではない」と Rogers はいう。野生の類人猿は絶滅の恐れがあり、その血液や組織は人間に飼われている集団か野生のなかで死んだ動物から集めなければならない。「研究の機会は急速に失われている。私たちに残された時間はもう少ない」と Eichler は話した。

Carina Dennis は *Nature* のオーストラレーシア担当特派員。

1. The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium, *Nature* **437**, 69-87 (2005).
2. Cyranoski, D. *Nature* **418**, 910-912 (2002).
3. Chen, F.-C. & Li, W.-H. *Am. J. Hum. Genet.* **68**, 444-456 (2001).
4. The International Chimpanzee Chromosome 22 Consortium *Nature* **429**, 382-388 (2004).
5. Blanchette, M., Green, E. D., Miller, W. & Haussler, D. *Genome Res.* **14**, 2412-2423 (2004).
6. Cheng, Z. et al. *Nature* **437**, 88-93 (2005).
7. Boffelli, D. et al. *Science* **299**, 1391-1394 (2003).
8. Goodman, M., Grossman, L. I. & Wildman, D. E. *Trends Genet.* **21**, 511-517 (2005).