

## 分子進化の新しい解析法の発見により、数十億年前から現在に至る遺伝子制御システムの進化を明らかにした

堀越 正美（発生分化構造研究分野）

Scientific Reports（6月16日） | DOI 番号：10.1038/srep27922

### 発表のポイント

- ◆DNA が残存していないため、解析が不可能だった約 30 億年前の遺伝情報を取り出す「転写システム」の仕組みを、新しく考案した分子進化の解析法により初めて解明した。
- ◆今回発見した解析法が、共通祖先遺伝子からの進化的変遷を検出できる方法であるため、数十億年前に起こったと推測される「転写システム」の劇的な進化の様子を解明できた。
- ◆生命が多様なシステムを発達させた進化過程を解明することは、基礎科学として重要な発見となると共に、今後人類が機械や人工知能を“進化”させるための大きな手掛かりになることが期待される。

### 発表概要：

分子レベルで生命現象を捉える研究が進み、進化学でも遺伝子 DNA や蛋白質の解析に基づく分子進化学という研究分野がポーリングらにより約 55 年前に生まれた。DNA が化石として残ることは殆どないため、化石から得られる情報を基に太古の分子進化を探ることは不可能である。したがって、分子進化と言っても、太古に存在した生物の遺伝子（祖先遺伝子）から現存生物の遺伝子（現存遺伝子）までの進化的距離を実際に計算することはできず、現存生物の遺伝子を主に解析している。また、現存遺伝子を用いて、1つの遺伝子グループの進化をたどろうとしても、その一部を外部標準として除外する必要がある、グループ全体の進化系統を一度に知ることはほぼ不可能だった。

今回、東京大学の堀越正美准教授、高エネルギー加速器研究機構の安達成彦特別助教及び千田俊哉教授らの研究グループは、遺伝子内に含まれる繰り返し配列に着目し、外部標準を必要とせず、祖先遺伝子と現存遺伝子との間の進化的距離を算出できる新しい解析法を考案した。この解析法により、解析が不可能とされていた約 30 億年前に起こった生物システムの進化の一端を、遺伝情報を取り出す「転写システム」に着目して、明らかにした。今後、細胞の増殖・分化を支えるさまざまな生命システムがどのように進化してきたかをより幅広く詳細に解析するだけでなく、精巧な生物システムの進化の仕組みの変遷から、人工知能や精密機械の「進化」においても応用可能な情報が得られることが期待される。

発表内容：

- 研究の背景・先行研究における問題点

約 38 億年前に地球上に誕生した生命は、進化を経て自己増殖・恒常性維持・機能分化など、生命を生命たらしめる特性を獲得し、各々のシステムは人類が開発した高性能の精密機械とて及ばぬ精度で稼働している（図 1）。進化の過程を経て構築された多様な生命システムが高度に洗練されていることは疑う余地がなく、特に遺伝子 DNA から遺伝情報（注 1）を取り出し、生体成分の質・量を決定づける転写反応（注 2）は、細胞内外の環境に応じた遺伝子スイッチの ON・OFF の鍵を握り、高度なシステムを形成している。転写システムに代表されるさまざまな生命システムの進化の歴史を紐解き、その高度化・複雑化の原理を知ることは生命科学において極めて重要な研究課題と言えるが、現在に至るまで未踏の領域であった。

進化の研究といえば、化石に基づいて生物が共通祖先から分岐した年代を推定する方法が馴染み深い。しかし、特殊な場合を除いて単細胞生物の化石は発見が難しいだけでなく、DNA や蛋白質は分解して残っておらず、分子レベルでの進化を知ることは極めて困難とされていた。1960 年代始め、現存のさまざまな多細胞生物から抽出したヘモグロビン蛋白質のわずかな違いを解析し、分子の進化を予想した論文がポーリングらによって発表された。その結果が化石から推測される形態や骨格の進化とよく一致したことから、現存生物の DNA や蛋白質の類似性から分子の進化を推定できることが示唆された。その後、現存生物の DNA や蛋白質の配列の同一性や類似性を計算することによって、進化の変遷を予測する分子進化という研究領域が生まれた。

分子進化の分野では、配列比較（注 3）・進化的距離（注 4）・分子系統樹（注 5）と呼ばれる手法が駆使される。しかし、これらの手法には大きく分けて 3 つの弱点がある。

第一に、古代生物の遺伝子を手に入れることができないため、古代生物と現存生物の遺伝子の比較ができない。

第二に、祖先生物の遺伝子と現存生物の遺伝子間の進化的距離を測ることができないため、現在、使用されている進化的距離の計算は、さまざまな現存生物の相同遺伝子間の進化的距離の計算に基づいている。

第三に、現存生物の遺伝子グループを比較するにしても、グループ内の一部の生物種の遺伝子を外部標準として選択する必要があるため、外部標準として用いた遺伝子は解析対象から除外しなくてはならず、グループ全体の進化を一度に知ることができない。例えば、細胞には真正細菌、古細菌（注 6）、真核細胞の 3 種類が存在するが、今回注目した蛋白質（TBP、注 7 と TFIIB、注 8）のように、古細菌と真核細胞に存在するが真正細菌には存在しない場合、外部標準として古細菌を選べば真核細胞の進化、真核細胞を選べば古細菌の進化の様子しか分からない。つまり既存の方法では、古細菌と真核細胞の遺伝子グループ全体がどのように進化してきたのか、更には、いずれの生物の遺伝子が祖先遺伝子に最も近いのかは解析不能であった。

## - 研究内容

今回、遺伝子重複（注9）という繰り返し配列が形成される現象に着目することで、上述の問題点を克服できるのではないかと以下に示すように考えた。遺伝子重複が起こった直後、重複した部分の塩基配列は同一だが、時間経過とともに遺伝子の変異がランダムに起こり、繰り返し配列の各々に変異が蓄積する。そこで、1つの遺伝子内に起こった重複により生じた繰り返し配列に注目し、その配列の差（ $d_{DR}$ と名付けた）を調べることによって、遺伝子重複が起こってから経過した時間を予測できることに気づいた。すなわち、「一つの遺伝子内に起こった重複後、経過する時間が長いほど繰り返し配列の差は大きくなっていく」という関係を利用するというものである。

この方法により、 $d_{DR}$ の数値が大きい遺伝子ほど祖先遺伝子からの進化的距離は大きくなっていることがわかる。更に、この方法は計算が単純で容易であるだけでなく、結果的に内部標準を用いているので外部標準を必要せず、対象とする遺伝子グループ全体を一度に比較できる。したがって、今回開発した解析法は、前述した解析が不可能だとされていた分子進化の3つの弱点を全て克服できることが分かった。

今回の解析法を細胞の状態を決定的に決める「転写システム」で開始反応を引き起こすのに中心的な役割を果たす TBP 及び TFIIB が両分子共に分子内に繰り返し配列を有することを利用して、以下の知見を得た。

1. 真核細胞の TBP や TFIIB よりも古細菌の TBP や TFIIB の  $d_{DR}$  値が小さいことが分かり、古細菌の TBP や TFIIB が祖先型の TBP や TFIIB に近い性質を持つことが明らかになった。
2. 古細菌の中でもメタン菌（注10）の TBP や TFIIB が最も小さい  $d_{DR}$  値を持つため、約 30 億年前に誕生したと推定される祖先型の TBP や TFIIB に最も近い性質を持つことが明らかになった。
3.  $d_{DR}$  値を大きさの順に並べることで、TBP の祖先は酸性度が高く、徐々に塩基性度が増していき、現存の多細胞真核生物が誕生したのではないかと推測された。
4. TBP の  $d_{DR}$  値がゼロの時に TFIIB のそれは正の値であったこと、すなわち TFIIB には点変異がすでに蓄積していたことから、TFIIB が TBP よりも早い時期に転写システムに加わったことが推測された（図2）。このことから、約 30 億年前の古細菌及び真核生物の祖先生物の転写システムは、DNA 上に TBP が先に結合して転写が起こるといった現存生物が持ち合わせるシステムでなく、現存生物の転写システムとは異なる転写システムであったことが明らかになった。この結果は、現存生物にとって基盤となるシステムは多様な種であっても保存されていることから、「太古のシステムは現存システムとほぼ同一であろう」と現在に至るまで長い間想像されていた考えを覆し、約 30 億年前において「転写システム」は、劇的な進化的変遷を起こしたと推測できた。

## - 社会的意義・今後の予定など

今回の研究では、太古の時代に転写システムがどのように生まれ、どのように変化（進化）したかに迫ることができ、約30億年前に起こった生命システムの進化の様子を明らかにした。太古の生物のDNAが現代に残存しないため、分子進化の解析は極めて困難と思われていただけに、約30億年前の生命システムの進化の一端を明らかにしたことは画期的な成果である。

今回の知見によって、今迄解析が不可能だった太古の生物システムの進化の一端が明らかとなり、生命進化の理解が大きく前進したといえる。

今後、今回開発した $d_{DR}$ 法を用いて、広く集められているゲノムデータを解析し、さまざまな生体反応で基盤となる中心的因子がどのような順序で登場し、生命システムがどのように形成されてきたのかを明らかにしていく予定である。その様子を明らかにすることで、生命システムの進化の仕組みを知るだけでなく、人類が産み出した人工知能や精密機械の「進化」にも有益な情報をもたらすことが期待される。

### 発表雑誌：

雑誌名：Scientific Reports

論文タイトル：Uncovering ancient transcription systems with a novel evolutionary indicator

著者：Naruhiko Adachi, Toshiya Senda\*, Masami Horikoshi\*

DOI 番号：10.1038/srep27922

### 問い合わせ先：

東京大学 分子細胞生物学研究所 発生分化構造研究分野  
准教授 堀越 正美

### 用語解説：

- 1) 遺伝情報：1個の細胞が分裂する時、次の世代の細胞に受け継がれる情報をいう。その情報は、遺伝子の塩基配列（塩基はATGCの4種類）として刻まれている。ヒトで約25000個、古細菌では約1800個、酵母では約6300個の遺伝子がDNA上に分布している。
- 2) 転写反応：DNAに書き込まれている情報は、転写酵素によってRNA（mRNA, tRNA, rRNA, snRNAなど）と呼ばれる物質として写し取られる（この反応を転写という）。mRNAはリボソームによってタンパク質へと変換される（この反応を翻訳という）。この一連の情報の流れはセントラルドグマと呼ばれている。「セントラルドグマ」の中でも特に、DNAから情報を読み出す第一段階である「転写反応」は第一次産物であるRNAを生み出すために重要であり、不必要なものや間違っただけのものを作らないよう、厳密に制御されている。
- 3) 配列比較：遺伝子の塩基配列や、タンパク質のアミノ酸配列を比較することである。比較する分子の数によって、2分子で比較するペアワイズアラインメント、3種以上を同時に比較するマルチプルアラインメントがある。また、局所的に似ている領域のみを比較するローカルアラインメント、全体を比較するグローバルアラインメントの方法がある。

- 4) 進化的距離：配列比較に基づき、2つの配列の間の差異が生じるのに、どの程度の変異の蓄積があったかを示すための数値。2つの配列で同時に変異が起こる平行置換や、一度起こった変異が元に戻る復帰置換なども考慮に入れて計算される。
- 5) 分子系統樹：進化的距離に基づいて複数の配列のグループ分けを行い、それらの関係性を図示する方法。適切な外部標準（アウトグループ）を設定することができれば、その外部標準を起点として共通祖先に近いものを知ることができる。しかしながら、適切な外部標準を設定することが困難で、原理的にできにくい場合もあり、万能な方法ではないが汎用されている。分子進化の学問領域では、外部標準に依存しない解析方法の考案が数十年にわたって待望されていた。今回の解析法は、それを可能にしたものである。
- 6) 古細菌：生物は真正細菌・古細菌・真核細胞の3つの界に分かれている。古細菌は、ヒトや酵母などの真核細胞と、大腸菌などの真正細菌の性質をあわせもった生物で、細胞内に核を持たない点は真正細菌と同じだが、転写の仕組みなどは真核細胞に似ている。現在では、全生物の共通祖先から古細菌・真核細胞の共通祖先と真正細菌が分岐し、その後、古細菌・真核細胞の共通祖先から古細菌と真核細胞が分岐したと考えられている。
- 7) TBP：TATAボックス結合タンパク質（TATA box-binding protein）。多くの遺伝子の転写開始位置の上流にはTATAAAAという塩基配列が含まれ、TATAボックスと呼ばれている。転写が始まる時、TATAボックスに結合するタンパク質がTBPで、転写開始反応を引き起こすことにつながる。
- 8) TFIIB：TBPの次にTATAボックス近傍に結合するタンパク質。転写酵素RNAポリメラーゼIIとも相互作用することが知られている。
- 9) 遺伝子重複：遺伝子組み換えにより遺伝子を構成する塩基配列が重複して繰り返し配列が生じること。遺伝子全体が重複する場合もあれば、一部の領域だけが重複する場合もある。また、重複回数が1回の場合もあれば、数百回に及ぶこともある。
- 10) メタン菌：酸素が無い条件でメタンを合成できる古細菌の一種。湖沼・海底・動物や昆虫の消化器官内などに存在する。地球上にはおよそ35億年前から存在していたと推測されている。現代ではエネルギー源としてのメタンガスを得られ、廃水処理が可能なバイオリアクターとしても重宝され、応用されている。

添付資料：

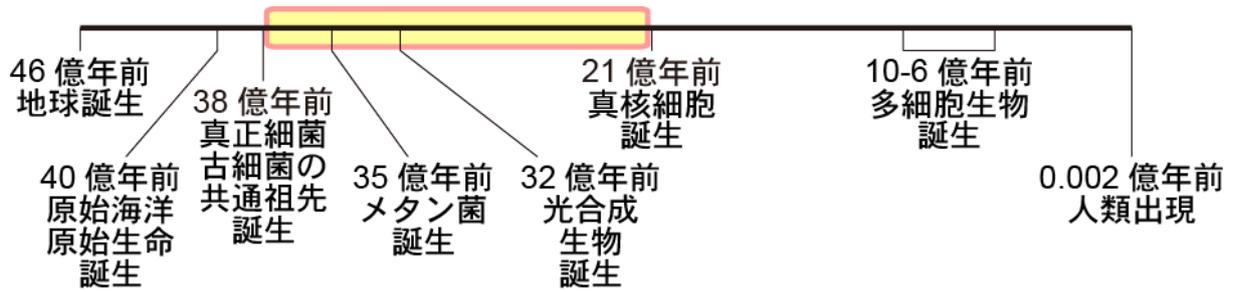


図 1. 地球史年表

地球が誕生したのはおよそ 46 億年前。その後、原始海洋の形成・原始生命の誕生・人類の出現を経て現在に至る。今回の論文では、およそ 30 億年前（図の黄色部分に相当）に起こった分子進化・システム進化の様子的一端を初めて明らかにすることに成功した。

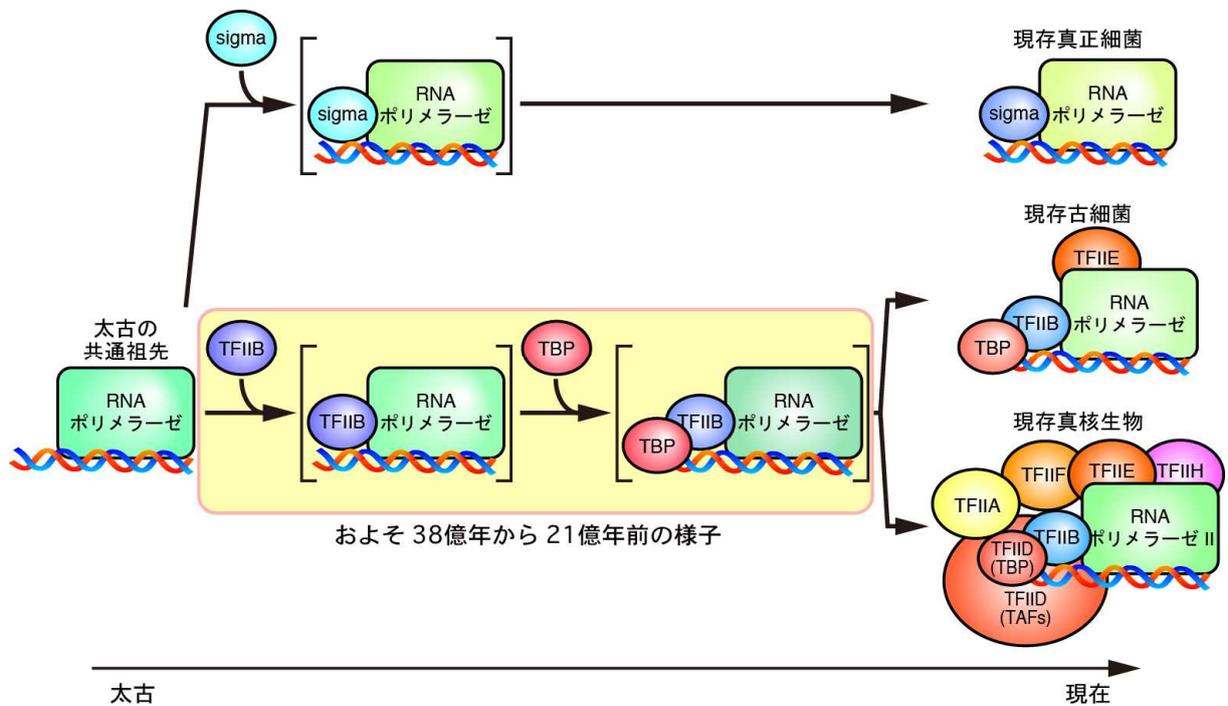


図 2. 遺伝情報の読み出しの仕組みの進化的発展

本研究チームが考案した新しい方法を使うことで、およそ 30 億年前に、転写システムが進化的に発展してきた様子（黄色網掛部分）を推定することができた。