

新しい分子進化解析法によって約 25 億年前に起こった遺伝子制御システム複雑化の仕組みを明らかにした

堀越 正美 (発生分化構造研究分野 准教授)

Cell Reports (米国東部時間 12 月 26 日、日本時間 12 月 27 日)

DOI 番号 : 10.1016/j.celrep.2017.12.034

発表のポイント :

- ◆古細菌から真核細胞への進化は約 25 億年前に起こったと考えられ、そのきっかけの中心だったであろう遺伝情報を取り出す「転写開始システム」の複雑化の仕組みを解明した。
- ◆DNA が残存していないため、古代生物の遺伝子制御システムの解析は不可能だったが、報告者が開発した分子進化解析法により約 25 億年前の進化の様子が初めて明らかになった。
- ◆昨年引き続き、今回の成果も分子進化学における重要な発見になると共に、今後人工知能がより“複雑化”あるいは“進化”するための手掛かりになる示唆を与えることが期待される。

発表概要 :

約 60 年前、ポーリングらにより DNA や蛋白質の配列解析に基づく分子進化学(注 1)という分野が生まれたが、古代生物の DNA が化石として残ることはないため、太古の分子進化を探ることは不可能であった。高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所の安達成彦・千田俊哉および東京大学 分子細胞生物学研究所の堀越正美は、DNA や蛋白質に含まれる繰り返し配列に着目し、進化の過程で生じた現存遺伝子と祖先遺伝子の違いを算出できる新しい解析法を昨年考案した (参考文献)。この解析法を使って、約 35 億年前、遺伝情報 (注 2) を取り出す転写 (注 3) 開始システムに起こった進化の仕組みの一端を明らかにした。

今回、理化学研究所 統合生命医科学研究センターの川上英良、高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所の安達成彦・千田俊哉および東京大学 分子細胞生物学研究所の堀越正美は、約 25 億年前に古細菌 (注 4) から真核細胞 (注 5) が誕生したときの、転写開始システムの複雑化が起こった仕組みを明らかにすることに成功した。転写開始を指令する TBP (TATA ボックス結合因子 : TATA box-binding protein) (注 6) の繰り返し配列に起こった変異が真核生物では高度に保存されたため、真核生物 TBP には多くの転写関連因子が相互作用することで、複雑化の一途をたどったことが明らかとなった。

太古の時代に起こった進化の仕組みを明らかにしたことにより、本研究グループが独自に開発した進化指標を用いて、解かれることのなかった分子進化上の様々な疑問を解明できると考えている。

参考文献 : *Scientific Reports*, 6, 27922 (2016)

Uncovering ancient transcription systems with a novel evolutionary indicator

Naruhiko Adachi, Toshiya Senda, Masami Horikoshi

発表内容 :

・ 研究の背景・先行研究における問題点

数十億年を経て構築された生命システムが高度に洗練されながら複雑化してきたことは疑う余地がない (図 1)。特に DNA から遺伝情報を取り出し、生体成分の質・量を決定づける転写反応は、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、高度に複雑なシス

テムを形成している。生命システムの進化の仕組みを紐解き、その複雑化の原理を知ることは極めて重要な研究課題だが、現在に至るまでその仕組みは解明されていない。

数十億年前の古代生物の 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の仕組みを直接知ることは不可能とされている。そこで本研究グループは、遺伝子重複（注 7）といった繰り返し配列が形成される現象に着目することで、進化上の様々な疑問を解決できるのではないかと考えた。1つの遺伝子内のある領域に重複が起こった直後は、重複した部分の塩基配列は同一だが、時間経過とともに繰り返し配列に変異が蓄積する。重複及び変異の蓄積により生じた繰り返し配列の差（数値化し、 d_{DR} （注 8）と名付けた）を通して、重複が起こってからの経過時間を予見できることに気づいた。

転写開始システムで中心的役割を果たす TBP 及び TFIIB（注 9）が共に分子内に繰り返し配列（リピート）を持つことを利用し、両者の d_{DR} 値を解析したところ、TBP の d_{DR} 値がゼロの時、すなわち TBP が誕生した時に TFIIB の d_{DR} 値は正の値であったことから、TFIIB には点変異がすでに蓄積しており、TFIIB が TBP よりも早い時期に転写システムに加わったと推測された（図 2）。この結果は、その時代の転写開始システムは現存システムと異なることを示しており、現代の古細菌の転写開始システムは、約 35 億年前の劇的な進化的変遷を経て誕生したことを示唆するものである。そこで、 d_{DR} 法を用いることにより、約 25 億年前に起こった古細菌から真核細胞に至る転写開始反応の複雑化がどのような仕組みで成し遂げられたかの解明を目指した（図 3）。

- 研究内容

2種類の異なる進化指標 d_{DR} 値（リピート間の差）と PD 値（種間の差）（注 10）を用いて、古細菌及び真核生物の TBP の分子進化を解析し、TBP では d_{DR} 値と PD 値に正の相関関係がないことが判明した。この結果は、真核生物 TBP の2つのリピート内でランダムに変異が起こり、その蓄積が進んでいく一方で、その変異が安定に維持されていることを示していた。つまり、真核生物 TBP の繰り返し配列においては、より異なるアミノ酸配列を獲得し、より機能的に異なる特性を持つ状態を作り出しつつ、得られた機能は進化上安定に維持されたと考えられる。したがって、真核生物 TBP の第 1、2 リピートに数多くの様々な因子が相互作用することになって、複雑な転写開始システムの構築が可能になったのではないかと想像された。

DNA は古細菌、真核生物 TBP の第 1、2 リピートの両方に相互作用し、TFIIB は古細菌、真核生物 TBP の第 2 リピートに相互作用していることが判明した。その一方で、真核生物 TBP に対して、真核生物にのみ存在する TFIIA（注 11）、NC2（注 12）は第 1 リピートに、MOT1（注 13）は第 1、2 リピートに各々相互作用していることが判明した。このことは、真核生物 TBP の第 1、2 リピートが機能的に多様化し、真核生物に特異的に出現した TBP 相互作用因子と結合して新たな働きを獲得していることを示している（図 4）。

以上の結果は、真核生物 TBP のダイレトリピート（注 14）内の2つのリピート間で対応するアミノ酸の相同性は低い状態でありながら、その変化が種間で保存されるといった進化的変遷をたどることによって、真核生物の転写開始反応システムにおける複雑化が行われたことを示している。

- 社会的意義・今後の予定など

今回の解析で、約 25 億年前に古細菌から真核細胞が誕生するにあたって、転写開始反応システムが開始因子数個から数十個に至る複雑性を獲得し、その後の真核生物の多細胞化に向かうきっかけになったのではないかと考えられる仕組みを明らかにしたことは、昨年「システム

進化」の仕組みの解明といった側面だけでなく、「機構進化」の仕組みの解明といった側面でも、その第一歩を再び日本から踏み出せたと考えている。

今後、新しい進化指標 d_{DR} 及び従来からの種間の違いを評価する進化指標 PD を組み合わせて、分子進化上の様々な疑問に対する解析に利用することで、さまざまな生体反応で基盤となる中心因子がどのような順序でシステム内に登場し、それらの因子を構成成分とする生命システムがどのように構築され、単純なシステムから複雑なシステムへとどのように高度に複雑化してきたのかを明らかにしていくことを目論んでいる。その仕組み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ことが勿論のこと、人類が産み出した人工知能や精密機械の「進化」形態を生み出すこと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：Cell Reports

論文タイトル：Leading role of TBP in the establishment of complexity in eukaryotic transcription initiation systems

著者：Eiryō Kawakami, Naruhiko Adachi, Toshiya Senda, Masami Horikoshi*

DOI 番号：10.1016/j.celrep.2017.12.034

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 (ほりこし まさみ)

用語解説：

1)分子進化学：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学問分野。

2)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。

3)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。

4)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。最近の研究では、古細菌のある種から真核細胞が誕生したという証拠があがっている。

5)真核細胞：真核細胞は、核と呼ばれる細胞小器官を有し、動物、植物、菌類、原生生物などに分けられる。真核生物は真核細胞から成立し、真核生物以外の生物は原核生物と呼ばれる。

6)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。

7)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。

8)dDR 値：分子内に重複が起こった直後は、重複領域であるリピート間の配列の差はゼロである。その後、変異が蓄積し、その配列の差は大きくなっていく。dDR 値は、重複して生まれたリピート間の配列の差を数値化したものである。

9)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。

10)PD 値：ある DNA 或いは蛋白質の配列の種間における差を数値化したもの。具体的には、ある種の DNA 或いは蛋白質の配列と、他のすべての種の DNA 或いは蛋白質の配列における差の平均値を計算したものである。

11)TFIIA：TBP が TATA ボックスに結合する際に補助すると考えられている転写基本因子。

12)NC2：TBP の TATA ボックス結合活性を制御する因子のひとつ。

13)MOT1：TBP の TATA ボックス結合活性を制御する因子のひとつ。

14)ダイレトリピート：共通祖先から分子内重複によって生み出された、よく似たアミノ酸配列が分子内に2つ存在する構造を示す。分子の中には、トリプルリピートやヘキサリピートといったように様々な数の繰り返し構造が存在しているものがある。それらは複数回の分子内重複を経て形成されたと考えられる。

添付資料

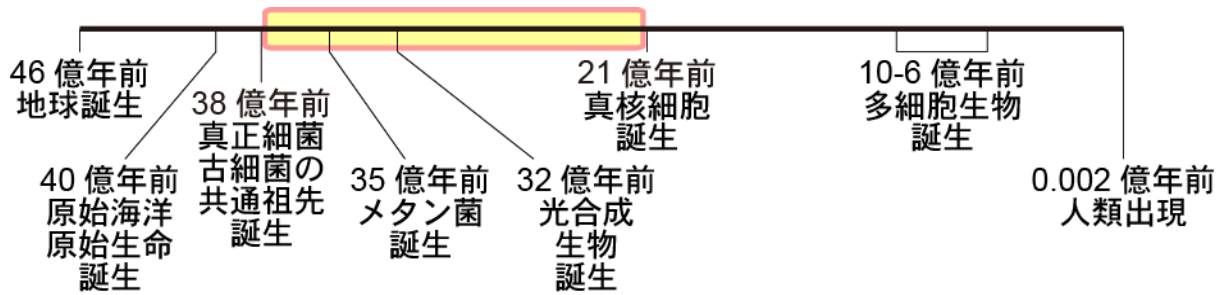


図 1. 生命の誕生史

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。前回の発表では、およそ 35 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」の様子的一端を明らかにすることに初めて成功した。(Sci. Rep., 6, 27922 (2016)) を報告した。

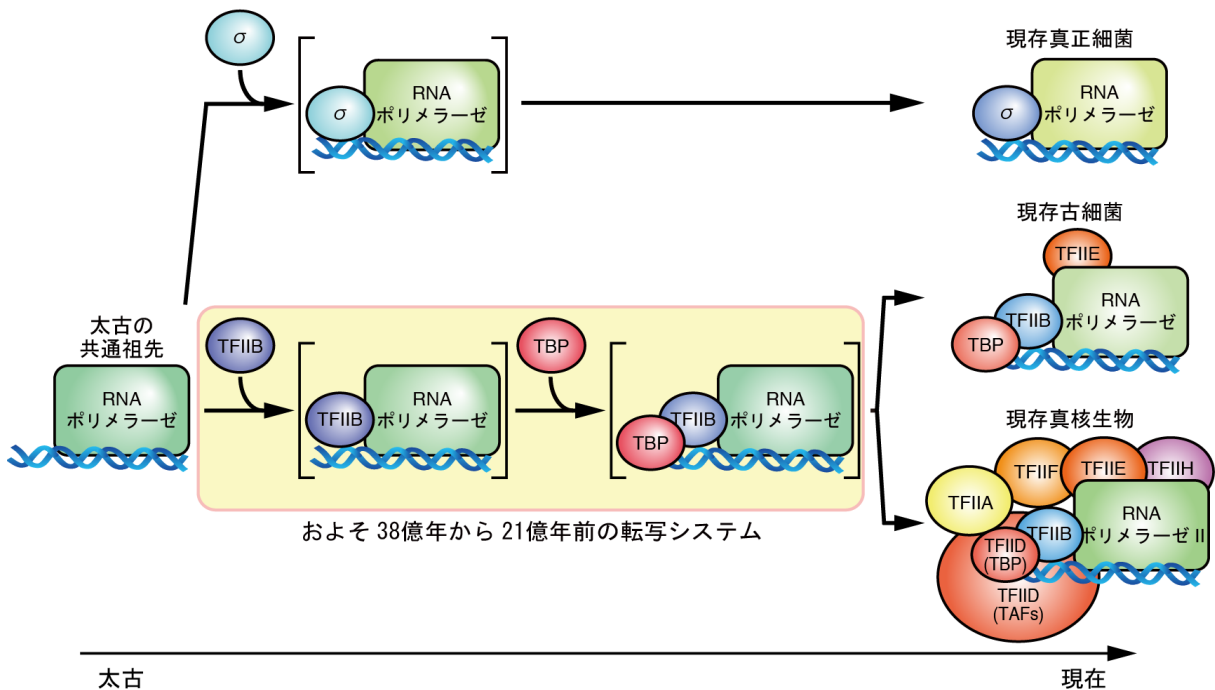


図 2. 遺伝情報の読み出しの仕組みの進化的発展

前回の発表では、新しく考案した方法を使うことで、およそ 35 億年前に、転写開始システムが進化的に変化してきた様子(黄色網掛部分)を推定することができた (Sci. Rep., 6, 27922 (2016))。その一方で、古細菌が誕生した後、古細菌と真核生物で転写開始複合体の複雑度の違いがどのように生じてきたかについては、何の手がかりもない状態であった。

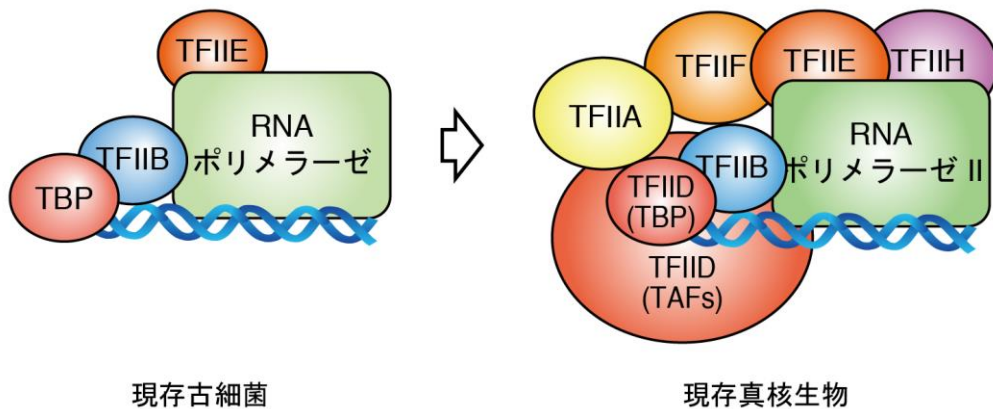


図 3. 古細菌から真核生物に至る転写開始システムの複雑化

古細菌の転写開始反応では、転写酵素に加えて転写開始因子は TBP、TFIIB、TFIIE のみであるが、真核生物ではそれらに加えて TFIIA、TFIID(TAFs)、TFIIF、TFIIH が加わり、転写開始因子群の蛋白質数としては数個から数十個になっている。

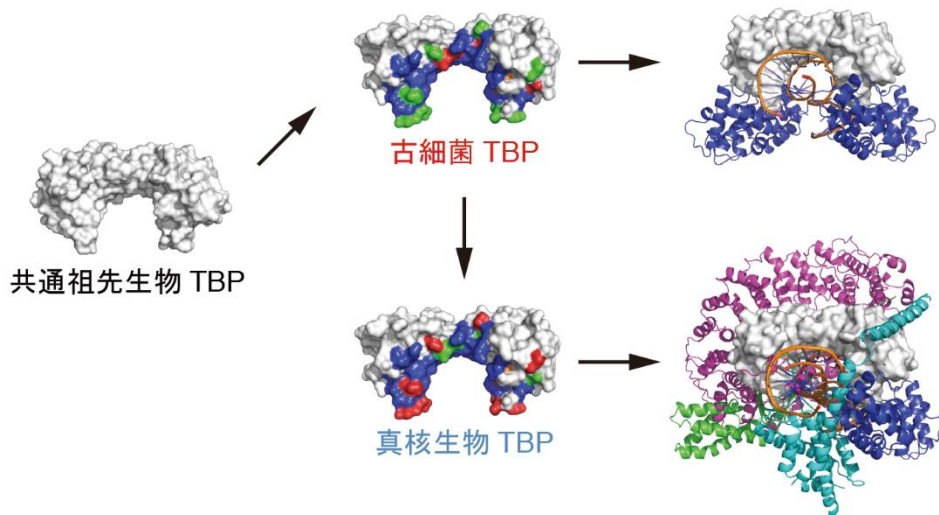


図 4. 古細菌、真核生物における TBP の進化的変遷

TBP のダイレトリピートの進化のあり方の違いが、古細菌から真核生物に至る転写開始反応の複雑度を生んだ。古細菌ではダイレトリピート内の対応するアミノ酸はよく保存されているものの、一次構造は種間で多様化が進んでいた。一方、真核生物ではダイレトリピート内の対応するアミノ酸は、それほど保存されてはいないものの、一次構造は種間で非常によく保存されていた。その真核生物 TBP の進化的変遷の特性が多くくの転写関連因子の相互作用を可能にし、転写開始システムの複雑化を導いた。