

論文審査の結果の要旨

佐藤 行人

申請者氏名

新規の機能をもった遺伝子やタンパク質は、遺伝子重複によって生じた余剰な遺伝子を出発点として進化すると考えられる。しかしながら、重複を経た遺伝子が、新しい機能あるいは特性を獲得するプロセスについては、よく分かっていない点が多い。本論文は、魚類（厳密にはそのうちの真骨類）の祖先が、すべての遺伝子の重複をもたらす「ゲノム倍化」を経験したという点に着目し、全ゲノム配列が詳しく解読・公表された4種の魚類（ゼブラフィッシュ、メダカ、イトヨ、ミドリフグ）のゲノムデータを軸に、魚類で推定されている信頼性の高い系統枠を土台として、遺伝子やタンパク質の新しい特性が進化するプロセスおよびメカニズムを明らかにすること、またそれを通じて、魚類の特質をもたらしているゲノム上の特徴についての理解を深めることを目的に行われた研究結果をとりまとめたものである。

本論文は5章からなる。まず第1章で上記のような研究の背景と目的を述べたあと、第2章でゲノム倍化によって重複した遺伝子群の存続・消失過程を定量的に分析している。分析の対象として、脊椎動物の進化に重要な役割を果たしてきたと期待される学習、嗅覚・味覚伝達、および基礎代謝に関わる遺伝子群を取りあげた。ヒトにおけるこれらの遺伝子に対応する魚類の相同遺伝子を、全ゲノムデータを活用して探索し、これによって収集した100を超える遺伝子ファミリーのデータを、最尤法による分子系統解析を適用して1つ1つ詳細に検討し、ゲノム倍化で生じた魚類の重複遺伝子を高い信頼度で検出した。その結果、上記4種の魚類の共通祖先では、遺伝子の約57%が魚類特異的ゲノム倍化で重複した状態を留めていたことが明らかになった。このような多数の重複遺伝子が、その後の系統分岐後にそれぞれで特異的に進化することによって、魚類の多様性が生じた可能性を論じている。

第3章では、ゲノム倍化によって重複した魚類のphosphoglucose isomerase (PGI: EC 5.3.1.9) 遺伝子に焦点を絞り、重複の後に、PGIタンパク質の新しい特性が進化してきた過程を解析している。まず、新たに10種の魚類について、PGI遺伝子の配列決定、系統解析、発現解析を行い、重複によって生じた魚類のPGI-1とPGI-2が、重複後に発現組織を違えるという形で機能分化したらしいことを確認した。ついで、PGI-1とPGI-2は同じ酵素機能を保持する一方で、酵素の熱安定性や至適pHなどを左右するタンパク質電荷が異なっていること、この電荷の差異は特定のアミノ酸サイトに還元されず、合計76個のアミノ酸サイトに担われていることを明らかにした。その上で、上記のようなアミノ酸配列の状態を生みだしてきた分子進化過程を、魚類の系統枠に基づいて各系統分岐点の祖先配列を最尤推定するとともに、変異の起こったサイトが酵素の立体構造上でどのような位置にあるかについて詳細な分析をおこなった。その結果、PGI-1とPGI-2の電荷の差異は、特定のアミノ酸サイトの荷電状態

が強く選択されて進化してきたのではなく、PGI分子の表面に位置する多数のアミノ酸サイトの荷電状態が、個々には比較的弱い選択を受けて進化してきたことを明らかにした。このような進化様式は、現行の分子進化解析法、すなわちタンパク質の進化に寄与した特定のアミノ酸置換を探索する方法からは認識されてこなかったものである。

第4章では、脊椎動物のfructose-1,6-biphosphate aldolase (ALD: EC 4.1.2.13) の電荷の進化について分析を行い、前章で明らかにされた分子進化様式が、PGI以外のタンパク質にも当てはまる一般性のあるものであることを確認した。さらに、特定のアミノ酸残基が選択されて電荷が進化したと考えられる数種のタンパク質も検討に加え、それらにおいては、分子の表面部位を構成するアミノ酸サイトの数、およびそこに含まれる電荷の進化に関与するアミノ酸残基の数が少ないことを明らかにした。これらのことから、タンパク質が含む進化的に変化可能なアミノ酸残基の量が、タンパク質特性が進化する際に個々のアミノ酸置換に働く選択圧の強弱を規定する可能性を論じている。

以上のように、本論文は魚類特異的なゲノム倍化で生じた重複遺伝子の存続もしくは欠失の過程を明らかにし、そのゲノム倍化の魚類進化への寄与の程度を初めて推定した。また、魚類特異的な重複遺伝子の分子進化解析から、遺伝子やタンパク質の進化に関する理解を深める上で重要な普遍性の高い知見も提出している。よって、審査委員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文に値するものと認めた。