

進化遺伝学

Mammoth genomics

マンモスのゲノミクス

Michael Hofreiter

Nature Vol.456 (330-331)/20 November 2008

マンモスのゲノム塩基配列の大半が再構築された。こうした研究は、絶滅した種の生物学的特徴や進化の解明に大いに役立つにちがいない。

時代は変わるものだ。哺乳類のゲノムの塩基配列を決定する作業（シーケンシング）は、高速処理技術が開発されたおかげで大きく様変わりした。当初は数年を要する数百万ドル規模の一大事業だったが、10年足らずのうちに、1つの研究室で数か月以内に完了できるようになったのである。その進歩はめざましく、今では、絶滅したマンモスの核ゲノムの塩基配列を、ほぼ完全に決定することさえ可能になった。

Millerたちは今回、その成果を *Nature* 2008年11月20号の p.387 に報告した¹。これまでの研究で、ミトコンドリア由来のマンモス DNA については、既に塩基配列が解読されている（細胞内小器官であるミトコンドリアには、独自に小さいゲノムが備わっている）。しかし、マンモスの細胞核ゲノムは40～50億塩基対あって、ミトコンドリア DNA よりずっと大きく、生物学的情報はるかに多く含まれており、これを解読することは桁違いの難題だった。

およそ10万年も前の化石から得られる古代 DNA は、非常に細かく断片化していて、ごくわずかしが存在しておらず、

そのうえ細菌や菌類の DNA にまみれているのが普通である。そのため、絶滅した生物種の全ゲノム塩基配列を読み取るなどということは、かつては到底思いもつかなかった。というのも、30年ほど前から大規模な塩基配列決定法として唯一使うことのできたサンガー法²は、こうした古代 DNA 解析に適していなかったからである。しかし2005年になって、新しい DNA 塩基配列決定法が報告された³。これは454法とよばれるもので、開発当初のシーケンシング能力でも1回当たり2000万塩基対と、サンガー法の100～1000倍になった。その後、シーケンシング能力は1回当たり約1億塩基対まで向上し、またほかに、Solexa、SOLiD、HeliScope という3種類の塩基配列決定法も登場した。これらの手法では、1回につき100億塩基対もの配列データが得られる。しかしこれらはすべて、「ショットガン」法とよばれる方法で、シーケンスできる塩基配列は短く、エラー率が極めて高い場合もある。そのため、個々のヌクレオチド部位についての信頼度が高い塩基配列を得るには、ゲノムを高いカバー率で幾重にも読み取る必要がある。Millerたちの試算では、今後マンモスの核 DNA についてさらに高い精度で塩基配列を決定するには、およそ10～20倍のカバー率が必要だろうという。シーケンシング能力が急速に向上していることを踏まえると、これもまもなく達成できるだろう。

こうした進歩によって、分子遺伝学についての考え方も変わり、絶滅種のゲノムを最終的にどうやって解明すればよいかも明らかになった。大事なことは、現生生物の DNA を研究するうえで短所となる新手法のいくつかの側面が、古代 DNA を対象とする場合には長所になるということだ。サンガー法は1回の反応で、最大800塩基対の個々の DNA 鎖を配列決定できるが、新手法ではもっと短く、ときには30塩基対程度しか調べることができない⁴。これは、現生生物の DNA を調べる場合には短所となる。しかし、古代 DNA はそのほとんどが100塩基対以下の短い断片になっているので、問題とならないのである。



2007年5月、西シベリアのユリベイ川付近で、約3万7000年前に絶命したとみられる、生後約半年の雌の凍結マンモスが発見された。「リュウバ」と名づけられたこのマンモスは、全身が非常に良好な保存状態で残り、今後の解析に大きな期待が寄せられている。

研究者たちはすぐに、こうした新しい可能性を有効活用した。454法は、利用できるようになってからわずか数か月で、マンモスのゲノム解析に適用され、論文が発表されたのだ⁵。そこに報告されたのは1300万塩基対の配列で、これはサンガー法による最初の古代ゲノム解析研究⁶で対象範囲となった配列の、約1000倍以上にあたる。2006年1月に発表されたこの論文⁵では、論文著者たちが、マンモスの全ゲノムの塩基配列決定も計画していることを明言していた。Millerたち¹は今回、マンモスのゲノムのおよそ70%について報告しており、全ゲノム解読という目標を達成するために大きな貢献をしたことになる。

Millerたちにとって、配列決定の際に非常に助かったのは、絶滅生物にしては珍しいことに、マンモスの化石標本の一部が永久凍土層内で凍っていたことである。これはDNAの保存のためだけでなく、古代ゲノムの塩基配列決定に理想的なDNA提供源である体毛の保存のためにも、理想的な状況である。体毛にまだDNAが残っていれば、そのほぼすべてが体毛のもち主である絶滅種のものであり、骨の場合でよくみられる細菌や菌類由来のDNAではないことになる。したがってMillerたちは、合計「わずか」41億塩基対の配列決定をするだけで、およそ33億塩基対のマンモスDNAを得ることができた。研究チームの試算によれば、マンモスの全ゲノムはおよそ47億塩基対と見積もられ、ヒトゲノムの1.4倍の大きさだろうという。

マンモスのゲノムのサイズはヒトゲノムよりも大きい、DNAの塩基置換率はヒトゲノムより小さいらしい。塩基置換率とは、塩基が別の種類の塩基に置き換わっている率のことで、進化上の変化の尺度になる。マンモスと近縁種のアフリカゾウのゲノム間の置換率はわずかに0.6%である。この値はヒトとチンパンジーの間の置換率のおよそ半分だが、これら2種のゾウは、ヒトとチンパンジーの分岐と同じころか、それよりわずかに早く分岐したと考えられている¹。どういうわけか、ゾウ類の核ゲノムの塩基置換率はヒトと大型類人猿の間の値よりも小さいのだ。これはミトコンドリアゲノムについても同様で⁷、ヒトと大型類人猿の間の置換率はやはりゾウ類どうしの値の2倍を超えている。核とミトコンドリアのゲノムは異なる酵素群によって複製されており、ゾウ類でこの2箇所のゲノムがどちらも、ヒトと大型類人猿の間よりもゆっくりと進化している理由はまだ明らかになっていない。

今回得られたのはマンモスゲノムの概要配列であり、標準的な方法で遺伝子を予測するにはあまりにも断片化していてエラーも発生しやすい。それでもMillerたちは、ほかの50種の脊椎動物と比べて、マンモスに特有のタンパク質コード領域をいくつか見つけ出した。こうしたマンモス特有の差異の存在は、意外なことではない。それぞれの哺乳類種には、ほかの一部の哺乳類種にはない特有のアミノ酸置換があると

考えられているからである。例えば、ATP2C1タンパク質のアミノ酸52個からなる断片には、マンモスに特有のアミノ酸置換が1つ含まれているが、この断片にはテンレックとフタツユビナマケモノにそれぞれ特有な2つのアミノ酸置換の部位も含まれている。また、タンパク質C1orf190のアミノ酸30個からなる断片内には、マンモスがほかの有胎盤哺乳類と異なるアミノ酸の部位があるが、同じ部位でジリスやカンガルーネズミでもアミノ酸置換が生じている。Millerたちは、見つけたアミノ酸の差異が「表現型効果が生じる可能性…を有意に高める」ものだと主張しているが、彼らの解析は、1個のアミノ酸置換が機能上の結果、もしくは適応上の価値をもつことを実証したものでは決してない。こうした疑問に対する解答は、対象となるタンパク質を精査することでしか得られないのである。

今回のマンモスゲノムからは、絶滅種の全ゲノム塩基配列決定が実際に可能であることや、そうした種のDNA塩基配列には現生動物の配列と比較して違いがあることがわかった。では、このほかにいったい何を知ることができるのだろうか。多くの概要ゲノムプロジェクトと同様に、あまり多くのことはわからないだろう。しかし、概要ゲノムは物語の序章にすぎない。ゲノムプロジェクトの主な役目は、その後の研究のための情報提供源になることであり、このことは最初のヒトゲノム塩基配列決定を報告した論文^{8,9}が何千回と引用されていることから明らかである。

絶滅種の核ゲノム概要配列として次に手に入りそうなのは、ヒトに最も近いネアンデルタール人のものである。ネアンデルタール人については、ミトコンドリアゲノムの全塩基配列が既に公表されている¹⁰。ゲノミクスにおいては、今後しばらくは研究の多くが、ゲノム塩基配列について完全にその機能や生物学的意義を解明することと、全塩基配列を決定することになるだろう。実際、今回の絶滅したマンモスのゲノム塩基配列はもちろんのこと、現生脊椎動物の公表済みゲノム塩基配列の大半は、現在のところ概要配列にとどまっている。しかし将来的にはゲノミクス研究によって、塩基配列レベルでのどの違いが、マンモスと現生ゾウ類、あるいはヒトとネアンデルタール人の間で表現型の違いが生じる基盤になっているのかが解明されることだろう。そのためには、機能や生物学的意義が十分に解明されたゲノムが必要不可欠な基礎情報となる。 ■

Michael Hofreiter、マックス・プランク進化人類学研究所(独)。

1. Miller, W. et al. *Nature* **456**, 387–390 (2008).
2. Sanger, F., Nicklen, S. & Coulson, A. R. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **74**, 5463–5467 (1977).
3. Margulies, M. et al. *Nature* **437**, 376–380 (2005).
4. Smith, D. R. et al. *Genome Res.* **18**, 1638–1642 (2008).
5. Poinar, H. N. et al. *Science* **311**, 392–394 (2006).
6. Noonan, J. P. et al. *Science* **309**, 597–599 (2005).
7. Rohland, N. et al. *PLoS Biol.* **5**, e207 (2007).
8. International Human Genome Sequencing Consortium *Nature* **409**, 860–921 (2001).
9. Venter, J. C. et al. *Science* **291**, 1304–1351 (2001).
10. Green, R. E. et al. *Cell* **134**, 416–426 (2008).