

氏名	かとうかずたか 加藤和貴
学位(専攻分野)	博士(理学)
学位記番号	理博第2357号
学位授与の日付	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	理学研究科生物科学専攻
学位論文題目	発見的探索による最尤分子系統樹の推定とその応用

論文調査委員 (主査) 教授 宮田 隆 教授 金久 實 教授 井口 八郎

論文内容の要旨

分子を用いて生物種の系統関係を推定するために、主として Small Subunit ribosomal RNA (SSU rRNA) が用いられてきた。しかし、生物種によっては SSU rRNA の分子進化速度が異常に高いことがあり、このような場合、進化速度の高い系統が実際よりも古い時期に他の生物から分岐したように推定されてしまうことがある。このこと (Long Branch Attraction, LBA) が認識されるようになるにつれて、従来信じられてきた生物の系統関係を再検討しなければならなくなってきた。LBA を緩和するためには、まず、LBA の影響を受けやすい距離行列法ではなく最尤法を用いること、また、多数のタンパク質のアミノ酸配列を使用して総合的に判断することが有効である。さらに、分子進化速度が座位ごとに一定ではないことをモデルに取り込むことが重要である。しかし、このような解析は計算量が大きいために従来は困難であった。そこで申請者は、遺伝的アルゴリズムを用いて最尤系統樹とそれに近い尤度をもつ複数の系統樹を探索するソフトウェアを開発した。尤度を計算するためのモデルとして、アミノ酸置換速度が座位ごとに不均一であることを考慮したモデルを採用した。

このソフトウェアを用いて、現実の分子進化的問題を検討した。いずれも、ある系統で進化速度が上昇しているために LBA の影響をうけている可能性がある問題である。

まず、古細菌の2つのグループ (Euryarchaeota と Crenarchaeota) と真核生物の系統関係に関する問題を検討した。ゲノム上の利用できる配列情報すべてに基づいて推定を行ったところ、古細菌は真核生物に対して側系統で、古細菌の中でも特に Crenarchaeota が真核生物に近縁であるという説を強く支持する結果が得られた。従来、古細菌が単系統であると推定されることがあったのは、古細菌の分子進化速度が真核生物に比べて低いことによる LBA であったと考えられる。この結果は、真核生物の起源を解明するための重要な手がかりを与える。

第二の問題点は、動物門の間の系統関係に関する問題である。特に、真体腔動物 (ヒト、ハエなど) に比べて原始的な体制を残していると見なされることのある偽体腔動物 (線虫など) の系統的位置に着目した。多数のタンパク質に対する解析を行った結果、有意ではないもののヒトに対して線虫 (*C. elegans*) とハエ (*D. melanogaster*) が単系統であると推定された。つまり、線虫の祖先は過去に一度は完全な体腔をもっていたが二次的にそれを失った可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

分子進化学は、分子から生物の進化の道筋を解明することを目的とした分子系統進化学と、分子の進化機構を解明することを目的とした分子進化機構論とに大別される。分子系統進化学は生物の系統関係の推定を主要な目的として、これまで大きく発展してきた。すでに、類人猿の系統関係から、生物進化の最初の分岐まで、広範囲にわたる生物の系統関係が分子レベルで解明されてきた。中でも特に重要な分子系統進化学の成果は、1977年に、古細菌超生物界が SSU rRNA の配列比較によって発見されたこと、そして、古細菌は原核生物であるにもかかわらず系統的には真核生物に近縁であることが1989

年に示されたことである。これらの発見により、原核生物から真核生物へという生物の初期進化の道筋が明らかになってきたが、真核生物はどのようにして誕生したのかという問題に関わる重要な系統関係が、現在に至るまで未解決のままに残されていた。すなわち、古細菌は側系統であり、古細菌の中の特定の古細菌から真核生物が派生したのか、それとも現在の古細菌は真核生物に対して単系統であるのかという問題である。この問題を解決することによって、原核生物から真核生物への転換のメカニズムを解明するための手がかりがえられることも期待できることから、これまでに多くの研究がなされてきたが、いずれも決定的な解決には至らなかった。

申請者は、この問題の解決を困難にしている二つの点に着目した。まず、極めて短期間にうちに起こった分岐の順序を推定するためには個々の分子のもっている情報量では不十分であると考え、情報量を確保するために、ゲノム上のオーソログスと見られるタンパク質すべての、合計6,840アミノ酸残基からなるデータセットを用意した。第二に、既存の多くの系統樹推定のためのアルゴリズムで確定的な結果が得られないのは、真核生物の分子進化速度が古細菌に比べて高いことに原因があると判断した。そこで、分子進化速度がアミノ酸座位ごとに変化することを許す柔軟なモデルを用いて最尤法を適用するという方針を立てた。

このような解析は、既存の計算機の能力を越えている。そこで、申請者は数十のプロセッサからなるPCクラスタを構築し、その上で最尤系統樹を発見的に探索するソフトウェアを開発した。遺伝的アルゴリズムを採用したことにより効率的な探索が可能となり、さらに、最尤系統樹だけでなく、最尤に近い複数の系統樹を求めることによって、推定の信頼性に関する統計的評価を可能とした。その結果、現実的な規模の問題に対して、従来は不可能であったような厳密なモデルに基づく分子系統学的解析が可能となった。

この方法を、古細菌と真核生物の系統関係推定に適用した結果、真核生物は古細菌の中でも Crenarchaeota と呼ばれるグループに特に近縁であるという説が強く支持された。この研究は、10年の長きにわたる分子系統学上の重要な問題に終止符を打った点で意義深い。さらに、真核生物成立のメカニズムを解明するための重要な手がかりとなることが期待できる。

続いて申請者は、開発したソフトウェアを動物門の間の系統関係推定に適用した。伝統的には、三胚葉動物の中でも単純な体制をもつ無体腔動物が最初に出現し、偽体腔動物、真体腔動物といった複雑な動物が徐々に進化してきたと理解されていた。しかし、申請者は、このような分子系統樹が推定されるのは、系統によって分子進化速度が極端に異なることによる分子系統樹推定法の誤りである可能性もあると考え、ヒトと、現在までにゲノムの全塩基配列が決定された二種の動物、線虫と節足動物との間の系統関係を推定した。合計14,531アミノ酸残基に上る膨大なデータセットを用いて分子系統樹を推定した結果、伝統的な説とは逆に、真体腔動物の一部から偽体腔動物が出現したという結果が得られた。このことは、単純な体制をもつ線虫は、真体腔動物から退化的に生じてきた可能性を示唆する。

以上のように本研究は、生物の系統関係の推定という、分子進化学上の主要なテーマに対し、斬新なアイデアを導入することで、その応用範囲を拡大させた学問的意義は極めて大きいと考えられる。さらに、開発された方法を応用し、20年来の分子系統学における懸案であった真核生物と古細菌の系統関係の問題に終止符を打ち、且つ動物門の間の系統関係について伝統的な見方を覆す可能性を示した点でも、優れた研究であると評価できる。

よって本論文は、理学博士の学位を授与するに充分価値のあるものと判断される。なお、平成13年2月5日、主論文および参考論文に報告されている研究業績を中心とし、これに関連した研究分野について試問した結果、合格と認めた。