

氏名	菅 裕
学位(専攻分野)	博士(理学)
学位記番号	理博第2093号
学位授与の日付	平成11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	遺伝子族の断続的な多様化と多細胞動物の進化との関連

(主査)

論文調査委員 教授 宮田 隆 教授 竹市雅俊 教授 西田栄介

論文内容の要旨

1962年、生物進化の分子的基础を目指してスタートした分子進化学は、その後、分子の比較から生物が辿った進化の道筋を再現する分子系統学と、分子進化の中立説に代表される分子そのものの進化機構の解明を目的とする研究分野とに分かれて大きく発展した。しかしその間、当初目指していた形態進化の分子的理解に関する研究はほとんど分子進化学者から省みられることはなかった。生物進化と分子進化がどう関連しているかという問題は今後の分子進化学に残された最大の課題といえる。この問題を解明する第一歩として、申請者は、「生物の進化に伴って、遺伝子の多様化はどう進んだか」という問題に取り組んできた。遺伝子の多様化の基本的メカニズムは遺伝子重複であり、一つの祖先遺伝子から生物進化の過程で何重にも遺伝子重複を繰り返した結果、多数のメンバーから構成された一つの大きな遺伝子族へと発達する。現在ではこうした遺伝子族が多数知られている。ところで、カンブリア紀と先カンブリア時代の境で、現在の主要な動物門が爆発的に進化したとされている(カンブリア爆発)。この形態レベルの爆発的多様化に呼応して、新しい機能を持った遺伝子が遺伝子重複によって一斉に作られたのであろうか。

このことを解明するために申請者は、多細胞動物になってから多様化した、細胞間シグナル伝達系に關与する遺伝子族、Gタンパク質 α サブユニット($G\alpha$)族、及びプロテインチロシンキナーゼ(PTK)族が遺伝子重複によって多様化した時期を分子系統学的に解析した。まず、最も原始的な多細胞動物である海綿(カワカイメン)と二胚葉動物ヒドラ(チクビヒドラ)を材料にcDNAクローニングを試み、 $G\alpha$ 族の遺伝子をカワカイメンから9種類、チクビヒドラから4種類、またPTK族の遺伝子をカワカイメンから15種類、チクビヒドラから5種類単離することに成功した。単離した遺伝子に、すでに報告されている多種多様な生物からの遺伝子を含めて、 $G\alpha$ 族及びPTK族の分子系統樹を再現した。その結果、 $G\alpha$ 族、PTK族いずれにおいても、動物界最古の分岐である海綿動物と真正後生動物の分岐(およそ9億年前)以前に、機能の異なる遺伝子(サブタイプ)の多様化がほぼ完了していたことが明らかになった。このことは、細胞間接着も細胞間協調もほとんど見られないといわれているカイメンの祖先が、すでに高等脊椎動物が持つ基本的遺伝子のセットを持っていたということを意味する。

申請者はさらに、同一サブタイプに属する、機能・構造が同じ遺伝子(アイソフォーム)がいつ頃多様化したかを明らかにするために、PTK遺伝子族の中から4つのサブタイプ[Eph, src, fibroblast growth factor receptor (FGFR), platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)]を選び、それぞれについて、脊椎動物に最も近縁な無脊椎動物ナメクジウオ、最も原始的な脊椎動物である円口類、ヌタウナギとスナヤツメから遺伝子の単離を試み、分子系統学的解析を行った。その結果、遺伝子重複によるアイソフォームの多様化は無顎類と有顎類の分岐(およそ5億年前)とほぼ同時か、それより少し前に急速に起きていたことが明らかになった。また、アイソフォーム遺伝子の染色体上の位置に関する証拠から、アイソフォームの多様化は染色体レベルの重複に起因することが示唆された。

こうして申請者は、細胞間シグナル伝達系に関与するG α 族及びPTK族においては、遺伝子は徐々に多様化したのではなく、断続的に多様化したという予想外の結果を得た。この結果は、単細胞動物から多細胞動物が進化するに際して、現在の高等脊椎動物が持つ基本的遺伝子（サブタイプ）のほぼ完全なセットが必要であったことを示唆する一方で、申請者は、遺伝子多様化の時期とカンブリア爆発が起きた時期とが時間的にずれていることから、遺伝子重複による遺伝子多様化はカンブリア爆発の直接の引き金ではなかったと結論した。さらに、カンブリア爆発は新しい遺伝子を生成することなく、既存の遺伝子を利用することで達成された可能性を示唆した。

論文審査の結果の要旨

これまでの分子進化学は分子進化の中立説を中心に、分子そのものの進化機構と分子に基づく生物の系統進化の研究が主要な研究テーマであったが、最も重要なテーマである生物進化の分子基礎に関する研究はほとんどなされていなかった。申請者の研究は分子進化学に残された最重要課題の解明に向けて、その糸口を掴むことを目的としてなされたものである。申請者は、生物の形態レベルの進化と分子レベルの進化がどのように関連しているかを明らかにするために、およそ6億年前に起きた主要な動物門の爆発的な多様化、すなわちカンブリア爆発が起きた当時、この形態レベルの多様化に関連して遺伝子レベルでも急速な多様化が進んだかという問題を、遺伝子族の分子系統学的解析で解明を試みた。

申請者はまず、多細胞動物に特異的に存在するシグナル伝達系に関与する遺伝子族、Gタンパク質 α サブユニット（G α ）族とプロテインチロシンキナーゼ（PTK）族が多細胞動物の進化の過程で、遺伝子重複によってどのように多様化したかを明らかにするために、多細胞動物中最も原始的なカイメンやヒドラから多数のG α 及びPTK遺伝子をクローニングし、塩基配列を決定した。それらの配列に、さまざまな多細胞動物から単離されている既存の配列を加えてそれぞれの遺伝子族の分子系統樹を構築し、遺伝子重複による遺伝子の多様化の時期を推定した。その結果は当初の予想に反し、カンブリア爆発当時、新しい機能を持つ遺伝子を生み出す遺伝子重複はほとんど起きていなかったという驚くべき事実が明らかになった。すなわち、カンブリア爆発に先行すること約2億年前に、単細胞生物から多細胞動物が進化したごく初期の段階で遺伝子重複が爆発的に起こり、1億年足らずで現在の多細胞動物にみられる多様な基本的遺伝子（遺伝子族のサブタイプに対応する）の創造が完了していた。申請者はさらに、ナメクジウオなどの頭索類から枝分れした脊椎動物が、その進化の初期に、おそらく現存する脊椎動物で最初の分岐である無顎類（メクラウナギ、ヤツメウナギ）と有顎類の分岐（およそ5億年前）以前あるいはその周りで、今度は別のタイプの遺伝子重複、すなわち基本的機能に於いてはほぼ同じだが、しばしば発現している組織が異なるアイソフォームを作った遺伝子重複が急速に進んだことを明らかにした。

こうして動物の遺伝子族はサブタイプとアイソフォームという異なるタイプの遺伝子を限られた期間に急速に作ったことが明らかになった。この遺伝子の断続的多様化パターンが示唆する最も重要な点は、遺伝子の爆発的多様化はカンブリア爆発の直接の引き金ではなかったということである。この知見は、生物の大進化には新しい遺伝子の創成が深く関わっていたのではないかという従来の常識を根底から覆すものであり、形態進化と分子進化の関連を考える上で、きわめて重要な発見であると位置づけることが出来る。申請者はさらに、カンブリア爆発と遺伝子重複の時間的ずれは、カンブリア爆発の分子機構を考える上で、新しい遺伝子を作るというハードの視点ではなく、すでにある遺伝子をいかに利用してカンブリア爆発を達成したかというソフトの視点が重要であることを示唆し、今後の研究の指針を述べている点でも、この論文を高く評価できる。

このように申請者は、長い間懸案となっていた生物の形態進化と分子進化の関連に関する研究に果敢に取り組み、その突破口を開くとともに、新しい遺伝子の創成よりも、既存の遺伝子を繰り返し利用することでカンブリア爆発が達成されたと結論した。この結論は、今後の生物多様性の分子機構を研究する上で、重要なステップとなる認識であり、その学問的意義は極めて大きいと考えられる。また、これらは分子進化学の分野での、申請者の優れた能力を如実に示していると考えられる。

よって本論文は、理学博士の学位論文を授与するに十分価値あるものと判断される。なお、主論文及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。