

公開シンポジウム2 講演要旨

DNAからみたヒトの進化

～故宝来聡博士の業績を顕彰しつつ～

10:00-10:05 主催者あいさつ 田嶋敦 (金沢大学 医薬保健研究域医学系 教授)

セッション1 司会：田嶋敦 (金沢大学 医薬保健研究域医学系 教授)

講演1 10:05-10:30

高畑 尚之 (総合研究大学院大学 元学長・名誉教授)

文化による自然選択・性選択

人類学における変わることのない1つの課題は、文化という類例のない衣を纏う現生人類の起源と進化の解明であろう。文化の影響は強く、多様な正の自然選択・性選択の結果を自らのゲノムにも刻印してきた。ここでは、そのような刻印された選択シグナルを検出する新たな方法と統合失調症関連の108 SNPへの応用を述べ、対立仮説であるサーフィング効果を含む非標準的中立モデルの妥当性を議論する。

講演2 10:30-10:55

五條堀 孝 (早稲田大学 客員教授、サウジアラビアKAUST 教授)

中東地域の人類集団のゲノム研究

中東地域におけるヒト・ゲノムプロジェクト研究が加速している。ヒトの遺伝情報であるゲノムDNAにおいて、エキソームと言われるタンパク質をコードするDNA領域のみ研究から、ゲノムDNA全体の塩基配列を解読してしまっ、数百人から数万人のゲノム情報を調べようとするものである。主に、中東人類集団のゲノム研究は、以下の2つの点において極めて興味深い。1つは、人類がアフリカ大陸で出現した後、世界の各地に移住し広がって行く過程で中東地域はどういう役割を果たしたのかという点である。もう一つは、現在の中東地域では近親婚が20%から25%を占めるほど高いため、新生児の遺伝疾患の発症率が非常に高いという問題に苦しめられている一方、それらが起因する突然変異を特定しやすいという特徴を持つ点である。世界が注目するこれらの2点を中心に、中東地域における人類集団のゲノム研究の最前線を報告する。

講演3 10:55-11:20

徳永 勝士 (東京大学 医学系研究科 教授)

疾患関連遺伝子のゲノム全域探索：HLAへの回帰

宝来先生は遺伝研に着任される前の数年間、HLA (ヒト白血球抗原) の研究をされていました。私達も、主にゲノムワイド関連解析 (GWAS) を用いてさまざまな多因子疾患や薬剤応答性に関わる遺伝要因をゲノム全域から探索してきた結果、ナルコレプシー、1型糖尿病、関節リウマチ、B型/C型肝炎、原発性胆汁性胆管炎、小児ネフローゼ、ある種の食物アレルギー、感冒薬関連重症薬疹などがHLA遺伝子群の多型と関連することを見出しました。その成果の一端を紹介します。

講演4 11:20-11:45

石田 貴文（東京大学 理学系研究科 教授）

宝来さんとテナガザル

Man's Place in the Great Apes Revealed by Mitochondrial DNA Genealogyとなるはずだったものが、Man's Place in hominoidea ... J. Mol. Evol. (Horai et al., 1992)となった背景を紹介します。私どもは、アジアからの情報発信とすることでテナガザルを多方面から研究し、「テナガザル学=Gibbonology」を目指しています。テナガザルに関連したこれまでの研究成果を、ゲノム・遺伝・系統・社会の点から報告します。

講演5 11:45-12:10

斎藤 成也（国立遺伝学研究所 集団遺伝研究部門 教授）

ミトコンドリアDNA研究の興亡

宝来博士は、国立遺伝学研究所において、日本のみならず世界のミトコンドリアDNA進化研究を牽引した。現代人のmtDNADループ配列を多数決定し、縄文人の古代mtDNA決定も日本ではじめて成功した。アフリカ人1個体のミトコンドリアDNA全塩基配列の決定とその解析は、集団ゲノム学の先駆けとなった。ヒトだけでなく、チンパンジー、ゴリラ、オランウータン、テナガザルのmtDNAゲノムも決定し、ヒト上科の分子進化研究で世界の先端を走っていた。ヒトゲノムの塩基配列が決定されてからは、全ゲノム規模SNP、さらには全ゲノムデータによる解析が主流となったが、そのときにはすでに宝来教授は逝去されたあとだった。

昼食 12:10-13:10

セッション2 司会 高畑 尚之（総合研究大学院大学 元学長・名誉教授）

講演6 13:10-13:30

田嶋 敦（金沢大学 医薬保健研究域医学系 教授）

多面的オミックス解析によるヒト表現型多様性の発現機構解明

ヒトゲノム参照配列の完全解読報告がNature誌でなされたのは2004年、寶来聰先生が死去された年のことでした。以来、次世代シーケンサーをはじめとするゲノム解析技術の革新とともにヒトゲノム多様性研究は大規模し、疾患・形質の発現に関わるゲノム領域（遺伝子座）の特定も進んできた。本シンポジウムでは、ヒト表現型多様性の発現機構を深く理解するために、ゲノム情報に加えて、ゲノム以外の網羅的情報の利活用（多層オミックス解析）が果たす役割について議論する。

講演7 13:30-13:50

溝上 雅史（国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト長）

B型肝炎ウイルスから見たモンゴロイド

B型肝炎ウイルス(HBV)は年間約80万人が肝がんで死亡する。我々は世界中のHBVを集め、HBVDNA配列を決定し、分子進化学的に分類し、HBVの遺伝子型(Genotype)分類を提唱した。そして、国内では沖縄と本土ではGenotypeが異なり、その結果肝がんへの進展率が異なることを明らかにした。次いで、アラスカ、

メキシコ、南米の原住民でGenotypeを検討したが、アラスカの原住民では沖縄と同じGenotypeであったが、メキシコや南米では中・南米固有のGenotypeであった。これらについて報告する。

講演8 13:50-14:10

井ノ上 逸朗 (国立遺伝学研究所 人類遺伝研究部門 教授)

遺伝研における人類遺伝学

私が所属する人類遺伝学研究部門で宝来先生はヒト集団遺伝学を研究されていました。一般的に人類遺伝学では病気を対象にすることが多いものの、遺伝研における人類遺伝学は病気の遺伝学とともに幅広く人類の集団歴史をゲノムから読み解くことも目指すべきと考えております。本シンポジウムではゲノム情報からのヒト集団遺伝学と病気の成り立ちとの関連について概説するつもりです。

講演9 14:10-14:30

河村 正二 (東京大学 新領域創成科学研究科 教授)

霊長類感覚系遺伝子の進化生態遺伝学

霊長類の感覚進化の理解は近年大きく変わってきた。広鼻猿類と狭鼻猿類は共に高解像度の視覚を有する一方で、3色型色覚の重要度は両者で異なると考えられ、嗅覚受容体 (OR) は遺伝子数では類似しながらレパートリーには種間相違がある。ヒトは狭鼻猿類に属しながら色覚に2色型を含む多様性を示し、OR遺伝子多型の積極的維持が推定されている。しかし、ヒトを含む霊長類の感覚の共通性・多様性に関し、実態の知見は未だ限定的で、進化における感覚間の関係や適応についても多くが不明である。私は色覚、嗅覚、味覚遺伝子の進化多様性解析、受容体再構成実験による機能解析、野生霊長類の採食行動解析と採食果実の物性解析を通し、この問題に取り組んでいる。本シンポジウムではそれらの成果について紹介する。

講演10 14:30-14:50

吉浦 孝一郎 (長崎大学 原爆後障害医療研究所 教授)

日本人のなかの耳垢型多型

耳あか型は、1930年代に足立文太郎 (京都帝国大学医学部) が耳垢型を科学的に報告し、1960年代に松永英 (札幌医科大学/国立遺伝学研究所) が遺伝様式を確定させた歴史ある表現型である。明瞭な表現型、東アジア各国でのその頻度の違い、など非常に興味をひく表現型である。日本人の成り立ちを考える上でも役に立つのではないかと考え、長崎大学で連鎖解析、関連解析など遺伝解析の王道的手法を使って、耳あか型の湿型/乾型を決定している遺伝子を確定した。耳あか型決定遺伝子ABCC11は、ヒト16番染色体セントロメア付近長腕に座し、周辺領域には一塩基多型が少ないことが特徴的であった。このことは、遺伝子の探索に苦労した原因であったが、また同時に、近い時代に人々の間に急速に広まった可能性も示唆する結果であった。セントロメア付近にあるので、組換えハプロタイプも日本人では、ほぼ2種類しかない。スーパーサイエンスハイスクール事業で高校生らが実施した日本全国の耳あか遺伝子のアレル頻度調査によると、各県ごとの解析対象人数は少ないものの、東日本では西日本よりも湿型アレルの頻度が高い傾向が見られ、日本の地域間での差が見られた。

講演11 14:50-15:10

後藤 雄一 (国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター長)

ミトコンドリアDNA変異とヒトの病気

1988年のミトコンドリアDNA変異でおきる病気の最初の報告は、その後の激しい日米欧の新規変異発見の競争となった。日本での研究は基礎と臨床を結びつけた厚生省研究班の活動を中核にして確固たる成果を挙げた。現在も病態解析、治療法開発の研究で世界をリードする活動を継続している。基礎研究者が病気を知り、臨床研究者が“サイエンス”を知ることがいかに医学を発展させるか、30年間のミトコンドリア病研究を紹介したい。

セッション3 司会 五條堀孝（早稲田大学 客員教授、サウジアラビアKAUST 教授）

講演12 15:30-15:50

田辺 秀之（総合研究大学院大学 先導科学研究科 准教授）

宝来コレクション（現在人諸集団DNAサンプル）の保存管理と研究利用について

故宝来聡博士を中心として1980年代から2000年代初頭までに収集された現在人諸集団DNAサンプルを「宝来コレクション」と呼んでいる。これは、アジア、中南米、アフリカに至るまで世界諸地域の人類集団のDNAサンプルから成り、世界的にも極めて稀少なバイオリソースとなっている。地域別の人類集団数で約65集団、合計約4000本ものサンプル数になる。2004年8月10日に宝来教授が死去されて以来、総研大・先導科学研究科にて、田辺が保存管理を引き継いで行っており、本シンポジウムでは、現在の保存管理体制と研究利用について紹介したい。

講演13 15:50-16:10

今西 規（東海大学 医学部 教授）

ゲノムワイドSNP解析に基づく日本人の地域差

日本人の地域差を明らかにするため、われわれは故宝来聡博士が収集した日本人の地域集団のゲノムDNAに対し、SNPアレイによるゲノムワイドなタイピング解析を行った。沖縄・鹿児島・福岡・静岡・青森の各県で集められた合計380個体について、約30万ヶ所のSNPタイピング結果を得た。これを用いて各地域に特徴的なSNPsを明らかにするとともに、周辺の民族やヒト白血球抗原（HLA）などの他のマーカーとの比較を行ったので報告する。

講演14 16:10-16:30

近藤 るみ（お茶の水女子大学 理学部 准教授）

宝来先生とミトコンドリアDNA

我々ヒトは、いつどこで、どのようにして誕生したのだろうか。日本人は、いつどこから、どのようにやってきたのだろうか。

寶来聡先生は、この2大テーマにミトコンドリアDNAを通して挑んだ先駆者である。ヒトと他の類人猿との関係、現代人の起源、そして日本人の起源の問題に取り組んだ国立遺伝学研究所での研究生活から、寶来先生の研究への思いを振り返りたい。

講演15 16:30-16:50

遠藤 俊徳（北海道大学 情報科学研究科 教授）

古代瓢箪の軌跡を辿る

ヒョウタンは野生近縁種の現存するアフリカ大陸が起源地と考えられ、亜種としてアフリカ型とアジア型がある。世界への最初期拡散年代は不明だが日本と中南米から約1万年前の標本が発見されており、海路での初期人類移動に重要な役割を果たした可能性がある。ヒョウタンの起源と伝播を明らかにするため、栽培種と野生近縁種のゲノム解読を進めている。

講演16 16:50-17:10

長田 直樹 (北海道大学 情報科学研究科 准教授)

性による移住率の偏りをゲノムデータから推定する

集団間における個体の移住は、生物集団の進化様式に影響を及ぼす重要な要素の一つである。哺乳類を含む多くの生物では、性特異的な移住率の違いが観察されている。例えば、多くの霊長類では、メスを母体とした集団構造が作られており、群れを移動するオスが群れ間を移動することにより、集団の遺伝的多様性が形成されている。また、ヒトでは、文化的・歴史的な影響により性による移住率の偏りが起こることが考えられる。本講演では、ゲノム多様性データを用いて性による移住率の違いを推定する方法とその応用例について解説し、議論を行う。

講演17 17:10-17:30

颯田 葉子 (総合研究大学院大学 先端科学研究科 教授)

霊長類のphylodemography—突然変異率の不均一性とその影響—

宝来先生は、類人猿のmtDNAの全塩基配列を使って類人猿の分子系統学解析を行った。その後、類人猿だけでなく、多くの霊長類の核ゲノムの全配列が発表され、それと同時に、分子系統学解析の新たな方法がいくつも開発されてきた。ここでは、まず、宝来先生以降の霊長類での分子系統学解析の進展を紹介し、次に、現在取り組んでいる核ゲノム中のCDSを用いた霊長類のphylodemography解析の結果を示す。さらに、この解析の結果から明らかになった、塩基置換率の不均一性とそれが霊長類の分子系統学解析に及ぼす影響を紹介する。

Special Session (Chaired by Saitou Naruya, Professor, National Institute of Genetics)

Talk 18 17:50-18:20

Yunxin Fu

Professor, School of Public Health, University of Texas Health Science Center,
Houston, U.S.A.

Adjunct Professor, National Institute of Genetics, Mishima, Japan

Inferring Demographic History from DNA Polymorphism

The knowledge of demographic history of a population plays an important role in understanding the evolution of the given population. The task of inferring the history of a population can be as simple as the estimation of single average population size or as complex as inferring the continuous changes of population size over a period of time. In general these inference using DNA polymorphism are based on coalescent theory and I will give an overview of some of the traditional methods as well as discussion of our new approaches.