

## 【学位論文審査の要旨】

### 1 研究の目的

有性生殖を行う生物における減数分裂組換えが遺伝的多様性におよぼす影響は、性の生物学的意義の理解にも関与するため、集団・進化遺伝学の分野において長い間議論が続いている重要課題である。この問題を検証するためには、減数分裂組換えが起こるゲノムと起こらないゲノムの間で遺伝的多様性を比較することが重要であるが、ゲノムの遺伝的多様性には減数分裂組換え以外にも多くの要因が影響するため、減数分裂組換えのみの影響を明らかにすることは容易ではない。近年、ヒトゲノムの詳細な研究により、組換え率と遺伝的多様性の間に正の相関があることが示されているが、同時に組換え率と突然変異率との間の相関も示され、減数分裂組換えが遺伝的多様性に及ぼす影響が主に自然選択と突然変異のどちらに起因するものかについての議論がある。これらゲノム規模の研究での大きな問題は、比較するゲノム領域が異なるため比較する遺伝子も異なり、遺伝子ごとに働く自然選択も異なるため、自然選択の影響を等価に比較することができないことである。

そこで注目されてきたのが、性染色体の進化である。性染色体は、特定の常染色体に性決定因子が局在することによって生じると考えられているが、XY 性染色体の場合、X 染色体は減数分裂組換えを起こすが、Y 染色体は X 染色体との組換えは抑制されるため、減数分裂組換えの有無による遺伝的多様性の比較が可能となる。特に、性染色体に常染色体が結合してできた neo-X、neo-Y 染色体は、結合した常染色体由来の多くの遺伝子を共有しているため、同じ遺伝子での比較により、自然選択などの遺伝子ごとに異なる要因を排除することが可能である。それでも、X 染色体と Y 染色体の間では、集団の有効な数や突然変異率の違いもあり、遺伝的多様性の比較にはこれらの要因を加味した分析が必要となる。本研究では、比較的新しい起源をもつアカショウジョウバエの neo-X、neo-Y 染色体の間で遺伝的多様性を比較し、減数分裂組換えが遺伝的多様性におよぼす影響を明らかにすることを目的とした。

### 2 研究の方法と結果

まず、neo-X、neo-Y 染色体をもつアカショウジョウバエとそれらの染色体を持たない姉妹種のテングショウジョウバエについて、neo-X、neo-Y 染色体上の 27 遺伝子、第 2 染色体上の 26 遺伝子の塩基配列をアカショウジョウバエ、テングショウジョウバエそれぞれ 16 系統について決定した。そして、単一塩基多型 (SNP) 座位の分布、塩多型度 ( $\theta$ )、塩基多様度 ( $\pi$ ) を計算し、遺伝的多様性を評価した。その結果、アカショウジョウバエの neo-Y 染色体には、同種の neo-X 染色体およびそれらと相同なテングショウジョウバエの第 3 染色体とほぼ同程度の遺伝的多様性があることが分かった。この結果は、neo-X、neo-Y 染色体をもつ他のショウジョウバエ種で観察された、neo-X に比較して neo-Y 染色体の遺伝的多様性が極端に低い結果とは大きく異なり、この原因を明らかにするため、以下の解析を行った。

アカショウジョウバエの neo-X 染色体と neo-Y 染色体それぞれについて、観察された塩

基置換を同義置換と非同義置換に分け、その数を比較したところ、neo-Y 染色体間で観察された塩基置換に同義置換に比べて非同義置換が多い傾向は見られなかった。また、コドン使用頻度の偏りの指標である ENC を計算したところ、neo-X、neo-Y 染色体間で有意な差は見られなかった。これらの結果から、neo-X、neo-Y 染色体間で、各遺伝子に働く自然選択の強度に有意な差は無いということが分かった。そこで、neo-X、neo-Y 染色体上の遺伝子の塩基配列を、それぞれテングショウジョウバエの第 3 染色体上の相同遺伝子の塩基配列と比較し、遺伝的分化を比較した結果、neo-X、neo-Y 染色体間で有意な差は見られなかった。この結果から、neo-X、neo-Y 染色体間で突然変異率にも有意な差が無いことが分かった。自然選択や突然変異に差が無い場合、一般に雄で減数分裂組換えが起こらないショウジョウバエでは neo-Y 染色体の高い多様性は予測できないため、これらの結果から雄組換えの可能性を検証することにした。

アカショウジョウバエとテングショウジョウバエそれぞれについて、また第 2 染色体および neo-X、neo-Y、第 3 染色体について、1 組の遺伝子の間の組換え価を交配実験によって測定した。その結果、アカショウジョウバエにおいては第 2 染色体、neo-X 染色体ともに雌では減数分裂組換えが起こるが、雄では第 2 染色体、neo-X、neo-Y 染色体いずれにおいても組換えは得られず、雄組換えは起こらないことが分かった。一方、テングショウジョウバエでは第 2、第 3 いずれの染色体についても、雄でも雌の半分くらいの組換えが起こることが分かった。そこでアカショウジョウバエとテングショウジョウバエの共通祖先種およびアカショウジョウバエの祖先集団における雄組換えの可能性を検証するため、SNP 座位の分析を行ったところ、偶然に起こる頻度の 10 倍近い SNP 座位が neo-X、neo-Y、テングショウジョウバエの第 3 染色体との間で共有されていることが分かり、これらの染色体間で減数分裂組換えによる SNP 座位の交換があったことが示唆された。また、集団サイズの変化を Tajima' s  $D$  を用いて推定したところ、neo-Y 染色体のみ有意な正の値を示し、初期に起こっていた減数分裂組換えが止まったことによって集団サイズが減少したという予想に適合した。さらにアカショウジョウバエの neo-X、neo-Y 染色体、テングショウジョウバエの第 3 染色体の遺伝子間で遺伝的分化を調べ、分子時計を用いて年代推定を行ったところ、アカショウジョウバエはテングショウジョウバエと約 55 万年前に種分化し、その後、約 24 万年前まで雄組換えが続いた進化的シナリオが推定された。

### 3 審査の結果

本研究は、アカショウジョウバエの neo-X、neo-Y 染色体上の遺伝子について遺伝的多様性を調べ、減数分裂組換えが遺伝的多様性におよぼす影響を明らかにすることを目的とした。neo-X、neo-Y 染色体をもつショウジョウバエ種は、アカショウジョウバエ以外にも数種知られており、それらを用いたこれまでの研究結果から neo-Y 染色体の多様性は neo-X 染色体の多様性に比べて極端に低いことが知られていた。その原因として、減数分裂組換えが起こらない条件下での自然選択の影響が考えられていた。本研究では、これまで観察された neo-Y 染色体の低い多様性は、自然選択によるものではなく、片方の性（雄）で減

数分裂組換えが起こらない achiasmy と、性染色体と常染色体の融合によってできた neo-Y 染色体の特異な起源との複合効果によるものであることを説明した。これは今までにない考え方で、これまで説明できなかった neo-Y 染色体の極端に低い多様性と、本研究で観察された祖先集団では achiasmy ではなかったアカショウジョウバエでの neo-Y 染色体の高い多様性を同時に矛盾なく説明できるものである。また本研究では、テングショウジョウバエでは雄減数分裂組換えが起こることが実験的に確認された。さらに多くの遺伝子の塩基配列の解析によって、アカショウジョウバエの祖先集団でも雄組換えが起こっていたことが示された。これらの結果は、これまでショウジョウバエでは雄組換えは起こらないものと考えられてきた当該分野に大きなインパクトを与えるものである。その結果として、減数分裂組換えが起これば neo-Y 染色体の多様性は neo-X 染色体と同等に高くなることも示された。これは、これまで長い間議論となってきた、減数分裂組換えが遺伝的多様性を高くする効果があることを明らかに示した数少ない具体例で、当該研究分野において高く評価されるものである。これらの理由から、本研究は博士（理学）の学位に十分値するものと判定した。

#### 4 最終試験の結果

本学の学位規定にしたがって、試験および試問を行った。公開の席上で論文発表を行い、生命科学専攻教員による質疑応答をもって試験にあてた。また、論文審査委員が本論文および関連分野について試問を行った。その結果、専門科目および外国語について十分な学力があることを認め、合格と判定した。