

【産業技術】ライフサイエンス

## ネアンデルタール人のゲノム配列解析で驚くべき研究結果(米国)

将来の研究への新しい扉が開かれた

私達ヒト科の絶滅した親戚であるネアンデルタール人を取りまく謎のベールが、少なくとも一部がはがされ、驚くべき結果が明らかとなった。米国エネルギー省(DOE) ローレンス・バークレー国立研究所(バークレー研究所)<sup>1</sup> や共同ゲノム研究所(JGI)<sup>2</sup> の科学者達は、ネアンデルタール人の化石骨からゲノム DNA の配列解析を行った。その結果、現生人類とネアンデルタール人のゲノムは、少なくとも 99.5% が同一であることが判明した。しかし、この遺伝的類似性や、両種が何千年間も同じ地理区域に共存していたことにもかかわらず、両種間で明らかな交雑が行われたという証拠はなかった。これらの初期の研究結果に基づくと、ホモ・サピエンス(*Homo sapiens*)<sup>3</sup> とホモ・ネアンデルターレンシス(*Homo neanderthalensis*)<sup>4</sup> の最後の共通祖先が存在していたのは 70 万年程前になる。



ネアンデルタール人は現生人類に最も近いヒト科の親戚である。この両種は、ヨーロッパと西アジアでつい 3 万年前まで共存していた。

(出所：American Museum of Natural History)

2006 年 11 月 17 日に発行されたサイエンス(*Science*)誌上で、JGI とバークレー研究所ゲノミクス研究部門双方の所長である、エドワード・ルービン率いる研究者チーム

<sup>1</sup> Lawrence Berkeley National Laboratory (Berkeley Lab)

<sup>2</sup> Joint Genome Institute

<sup>3</sup> ヒト科(*Hominidae*)/ヒト属(*Homo*)/ホモ・サピエンス種

<sup>4</sup> ヒト科/ヒト属/ネアンデルターレンシス種

が、ネアンデルタール人由来の 6 万 5,000 以上の DNA 塩基対を特徴付けた「ネアンデルタール人メタゲノム・ライブラリー」を作成したと発表した。彼らの研究成果はネアンデルタール人についての新規の情報を提供しただけでなく、考古学的遺物や化石からでは決して分からない、ネアンデルタール人の生物学的な特徴を研究するための新しい手法も示している。

また、同論文中に記載された技術も、メタゲノミクス分野<sup>5</sup>の重大な進歩を示している。メタゲノミクス技術は環境中で複雑に混合している微生物を配列解析するために使用されることが増えてきている。医薬品や農業などの重要な分野の難題の解決策、ならびに再生可能エネルギーの生産や環境浄化、炭素隔離といった難題に対する生物学ベースの解決策を発見するために、地球上のより新奇の微生物を含む環境の可能性を開拓するメタゲノミクス技術は、不可欠だと考えられている。

「ネアンデルタール人、ならびにその現生人類との関連について、現在までに得られている知見の大部分は、考古学的データや限られた数のヒト科の化石を基にした推論や仮説である」とサイエンス誌上で論文著者は述べている。「この研究の中で私達は、ネアンデルタール人のゲノム配列がメタゲノム・ライブラリーを基にした手法を用いることによって復元できることと、特定のネアンデルタール人の配列がこのようなライブラリーから取得できるということを実証した」

そのサイエンス誌の論文タイトルは、「ネアンデルタール人のゲノム DNA 配列解析 (Sequencing and analysis of Neanderthal genomic DNA)」である。ルービンの論文共著者は、ジェームズ・ヌーナン、セヴァンテ・ペーボらである。

ルービンは次のように述べている。「近い将来、考古学者達は、利用が難しい博物館の所蔵品や現場などの数限られた化石骨や関連する人工遺物<sup>6</sup>の研究を通してだけでなく、ウェブ上で何十億もの DNA 配列の塩基対を調べることを通じて、私達の絶滅した祖先についての仮説を発展させることができるだろうと、私達は予想している。また、私達が開発したこの新技術は、DOE のエネルギー・環境ミッションに関連する様々なゲノム研究に対しても有効に活用できるだろう」

1856 年夏、ヒト科の骨格の一部がドイツのネアンデル(Neander)谷の、フェルトホッフアー(Feldhofer)洞窟で発見された。この骨格は最終的に「ネアンデルタール」人と呼ばれて、この発見は世間の多大な注目を集め、以降 150 年間、科学的な議論が続いている。

<sup>5</sup> metagenomics: メタジェノミクスともいう。複数の生物由来の混合ゲノム(メタゲノム)を扱う、ゲノミクスの新しい研究手法。あまり知られていない環境に生育する生物の DNA を直接抽出して遺伝子情報のライブラリーを作成し、生態系を構成する生物種や代謝活動などを探る手法。

<sup>6</sup> Artifact: (自然の遺物に対して)先史時代、特に考古学的に発掘された単純な器物、道具などを指す。

1997年頃から科学者達はネアンデルタール人の研究に遺伝子技術を使用し始めた。ドイツ、ライプツィヒにあるマックス・プランク進化人類学研究所のセヴァンテ・ペーボが主導した研究によって、ネアンデルタール人は現生人類の祖先ではなく親戚であることが立証された。この研究ではさらに、ヒトとネアンデルタール人が50万年程前に別々の種に分岐したことが示されている。しかしながら、これらの研究は、細胞核の外にある遺伝物質ミトコンドリアDNA(mtDNA)の分析を基に行われている。ミトコンドリアDNAは核DNAよりも長く保存される傾向があるが、限られた生物学的情報しか得られない。ゲノムの大部分は核DNAから構成されており、核DNAにほぼ全ての遺伝子が含まれている。

「全ての生物学が存在するのは核DNAである」と、ルービンの研究グループの一員であり、パークレー研究所とJGIの兼任博士研究員<sup>7</sup>のヌーナンは話す。「言語や認知などの形質がどのようにコード化されるかを理解するためには、核DNAを研究しなければならない」

ヒトやその他の現代生物のゲノム研究でもそうであるが、DNAの直接配列解析によって、化石材料の古代のゲノムを研究するためには、ある大きな難題がある。化石は年月を経るにしたがって、化学的プロセスによりDNAが分解されていく。さらに、化石と化石の周辺環境を侵す細菌や、化石を取り扱う人間を含めたその他の生物によって、DNAは汚染<sup>8</sup>されてしまう。

共著者のペーボが主導するグループがネアンデルタール人のゲノムの直接配列解析を試みているのに対し、ルービン、ヌーナンと仲間の研究員達は、「標的化手法」と説明する独自の解決策で化石DNAに取り組んでいる。彼らは古代の個々のDNA断片をバクテリア中で増幅させたメタゲノミクス・ライブラリーを作成し、化石試料中の全てのDNAを本質的に「不滅」にした。バクテリア中で増幅されたDNAは配列解析も可能であり、標的化手法を用いてライブラリーの中から特定の配列を限定的に探し出して、研究することもできる。

ヌーナンは次のように話す。「ダイレクトシーケンシング(直接配列決定)<sup>9</sup>はランダムになされるので、ヒトとネアンデルタール人の間で異なっている可能性がある遺伝子の特定配列を、追い求めることができない。解読している中に待ち望んでいる配列が現れるのを待たなくてはならず、時間が長くなる。その上、ダイレクトシーケンシング法を使用すると、解析に使用されたDNAは使いきられてしまうため、標本

<sup>7</sup> ポストドクター(Postdoctor)(省略してポスドク(Posdoc))とも呼ばれる。博士号取得後の任期付きの職を指す。

<sup>8</sup> 目的とするもの以外のものが混入すること。また、混入したものの。

<sup>9</sup> direct sequencing: 直接(塩基)配列決定(法)、直接シーケンス(法)ともいう。ベクターにクローニングせず、DNA断片を直接シーケンシングすること。

からさらに DNA を得なければならない。原理上は、私達のライブラリーによる標的化手法を使用することで、私達はこの問題やその他の問題を回避することができる。私達の手法を用いてひとたびネアンデルタール人の DNA がクローン化されれば、私達は永久にその DNA を保持することになり、必要な時にはいつでもライブラリーから特定の配列を復元することができる」

サイエンス誌上で発表された知見でヒトゲノムとネアンデルタール人のゲノムが 0.5% 程しか違わないことが示されたため、ネアンデルタール人の全ゲノムを直接配列解析するよりも、科学的な注目が集まっているこれらの配列解析手法を用いる方が、より効率的で低予算ですむだろう。さらに、このメタゲノム・ライブラリー手法は、多数のランダム配列解析を行わなくても、科学者達がネアンデルタール人のたくさんの標本の中から正確に特定の配列を得ることができる。

サイエンス誌で発表された研究結果を得るために、ルービン、ヌーナン、および同研究グループの研究者らが行ったことは、クロアチア共和国ヴィンディアから発掘された 3 万 8,000 年前の男性のネアンデルタール人の大腿骨の標本からの全 DNA の抽出であった。ヒトゲノムプロジェクトで採用されていた配列解析技術と大規模並列ピロシーケンス(massively parallel pyrosequencing)という新技術を併用して、大量の DNA 配列解析を迅速に且つ安いコストで行い、化石中の汚染した DNA の約 600 万の塩基対から、ネアンデルタール人の DNA を 6 万 5,250 塩基対復元することができた。復元された DNA がヒトのものでなくネアンデルタール人のものであると確定するのに役立った重要な要素は、ネアンデルタール人の個々の配列長が短いことであった。

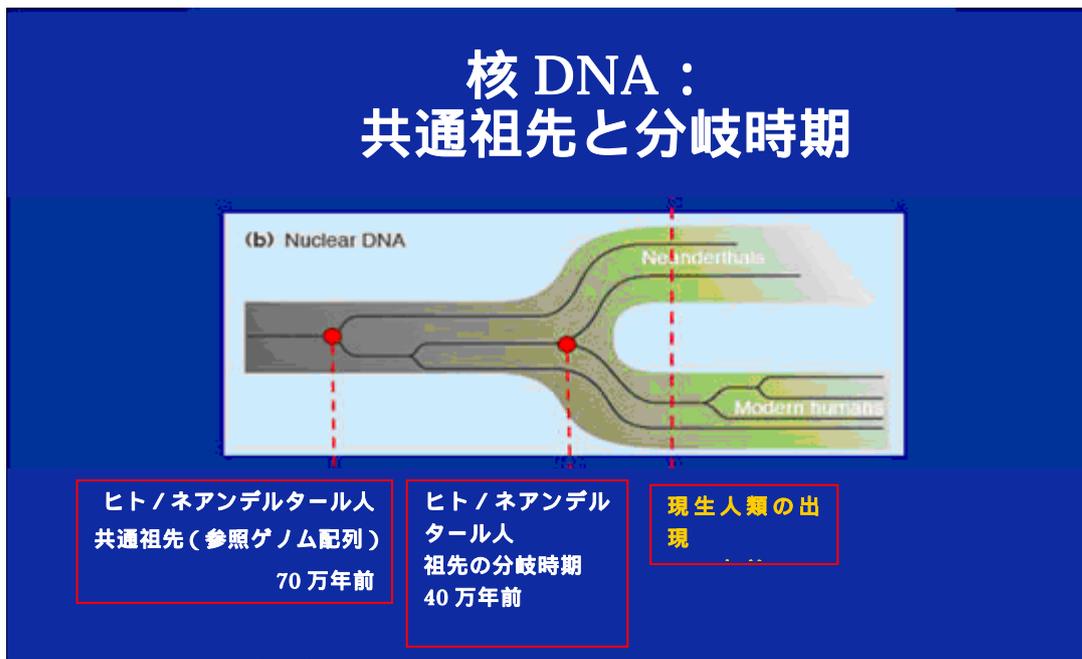
ルービンは次のように語る。「化石を汚染したかもしれない現生人類の DNA は何百～何千塩基対ほどの長さがあるのに対し、標本のネアンデルタール人から取り出した古代の DNA 断片の長さは 50～70 塩基対ほどであることが分かった。これは理に適っている。なぜなら、この化石化したネアンデルタール人の DNA が 3 万 8,000 年の間に受けた損傷を、現生人類の DNA は受けてないからだ」

ネアンデルタール人とヒト、チンパンジーのゲノムを比較したところ、ネアンデルタール人の DNA 配列はチンパンジーの DNA 配列と多数の箇所では一致したが、ヒトの DNA とはチンパンジーほど一致していないことがわかった。

「この結果により、私達は先史のいつ頃にホモ・サピエンスとホモ・ネアンデルタールレンシスが同一のゲノムだったのか、はじめて計算することができた」とルービンは語る。

この研究のゲノム比較により、ネアンデルタール人と現生人類の共通の遺伝的祖先は約 70 万 6,000 年前に生存していたことがわかった。人類とネアンデルタール人の祖先が二つの種に完全に分岐したのは、その 33 万年ほど後のことである。ルービンと研究グループの研究者らはさらに、ネアンデルタール人とヒトがヨーロッパで共生していた何千年かの間に交雑した可能性があるかという長年の疑問にも新たな光を当てた。種としてのネアンデルタール人は死滅したのではなく、ホモ・サピエンスが圧倒的な個体数であったため、十分に繁殖できずに絶滅してしまったのではないかとみる科学者もいる。

ルービンは次のように語る。「兩人種の間で交雑があったかについてははっきりと結論を下すことはできないが、ネアンデルタール人の核 DNA の分析結果は、交雑がなされた可能性が低いことを示している」



ネアンデルタール人の化石骨から行ったゲノム DNA の分析では、ホモ・サピエンスとホモ・ネアンデルタールレンシスの共通祖先が 70 万年ほど前まで生存していたことが示された。この二種は 40 万年ほど前にそれぞれの種へと分岐した。分岐以降、この両種間で明らかな交雑が行われた証拠は見つかっていない。( 出所 : シカゴ大学 J. Pritchard )

このメタゲノム・ライブラリーをベースとしたゲノム配列解析手法を用いることによって、将来科学者達が、私達の親戚のネアンデルタール人と現生人類の差異となっ

ている遺伝的变化を特定するために、ネアンデルタール人ゲノムの特定配列を研究できるようになるだろうと、ルービン、ヌーナンは考えている。数ある利点の中でも、このことは最も昔からある謎「ネアンデルタール人はなぜ絶滅したのか」を解明するのに役立つだろう。

さらにルービンは次のように付け加える。「ネアンデルタール人のゲノム・ライブラリーを使用すれば、ネアンデルタール人の生物学的特徴「現存する数少ない骨や関連石器類からでは人類学者達が調べられない特徴」を、将来、配列ベースで科学的に調べることが容易になるだろう」

この研究はバークレー研究所によって支援されており、米国国立衛生研究所から一部グラントの提供を受けている。米国 DOE は JGI のユーザー施設の運用支援を行っている。

バークレー研究所は米国 DOE の国立研究所で、カリフォルニア州バークレーにある。同研究所は未分類の科学研究を行っており、カリフォルニア大学によって運用されている。(http://www.lbl.gov/)

詳細情報：

- ・バークレー研究所ゲノミクス部門の研究：<http://www-gsd.lbl.gov/>
- ・JGI の研究：<http://www.jgi.doe.gov/>
- ・シカゴ大学人類遺伝学部：<http://www.genes.uchicago.edu/>

出典：<http://www.lbl.gov/Science-Articles/Archive/Genomics-Neanderthal.html>

参考資料：

- ・サイエンス(*Science*)誌 2006 年 11 月 17 日号：Science 314 (5802), 1113-1118, 2006  
Sequencing and Analysis of Neanderthal Genomic DNA  
Noonan JP, Coop G, Kudaravalli S, Smith D, Krause J, Alessi J, Chen F, Platt D, Paabo S, Pritchard JK, Rubin EM.
  - ・ネイチャー(*Nature*)誌 2006 年 11 月 10 日号：Nature 444 (7117), 330-336, 2006  
Analysis of one million base pairs of Neanderthal DNA  
Green RE, Krause J, Ptak SE, Briggs AW, Ronan MT, Simons JF, Du L, Egholm M, Rothberg JM, Paunovic M, Paabo S.
- 研究論文：<http://www.nature.com/nature/journal/v444/n7117/full/nature05336.html>  
ビデオ紹介：<http://www.nature.com/nature/videoarchive/neanderthaldna/index.html>

翻訳：大釜 みどり