

京都大学 高等研究院  
自然科学研究機構 新分野創成センター  
情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所

## チンパンジー親子トリオ（父親－母親－息子）の 全ゲノム配列を高精度で解明

京都大学 高等研究院の松沢哲郎（まつざわ・てつろう）副院長・特別教授、自然科学研究機構 新分野創成センターの郷康広（ごう・やすひろ）特任准教授、情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所の藤山秋佐夫（ふじやま・あさお）特任教授、学習院大学 理学部の阿形清和（あがた・きよかず）教授（元 京都大学 理学研究科）らの研究グループは、京都大学霊長類研究所のチンパンジー親子3個体（父：アキラ、母：アイ、息子：アユム）の全ゲノム配列（遺伝情報の配列）を高精度で決定（解明）し、父親・母親それぞれのゲノムが子どもに受け継がれる際に起きるゲノムの変化を明らかにしました。今回の研究では、霊長類研究所において長期にわたる比較認知科学研究<sup>※1</sup>（通称「アイ・プロジェクト」<sup>※2</sup>）の中心となっているチンパンジーを研究の対象としました。

チンパンジーは、進化的に私たちの最も近縁であり、99%のゲノム情報を私たちと共有している「進化の隣人」です。しかし、残りの1%のゲノムの違いに、「ヒトをヒトに」「チンパンジーをチンパンジーに」した原因があると考えられています。本研究では、そのチンパンジーを対象として、進化の駆動力である新規突然変異<sup>※3</sup>が、親から子どもへとゲノムが伝わる過程でどのように生じているか、その詳細を明らかにしました。

全ゲノム配列を高精度に明らかにするために、チンパンジーゲノム（約30億塩基対）の約150倍にあたる4500～5700億塩基対（新聞朝刊の約7000～8000年分の文字数に相当）の配列の決定を3個体すべてに対して行い、1世代における新規突然変異率の推定やそのパターンを解析しました。本研究で得られたデータ量は、これまでのヒトを含めた個人ゲノム研究<sup>※4</sup>として前例のない大規模データになります。それらの大規模データの解析を行った結果、チンパンジーの生殖細胞系列では、1世代に生じる新規一塩基突然変異は1億塩基対あたり平均1.48個生じていました。この値はヒトで報告されている値（0.96～1.2）より高い結果でした。また父親（精子）由来が75%でした。さらに、高精度な配列を得たことにより、1世代で生じるゲノム構造変化（新規遺伝子交換<sup>※5</sup>や新規コピー数変異）の動態も高精度に明らかにすることができました。これらのゲノム構造変化は、ヒトゲノム研究においても、その詳細がいまだ十分に明らかにされていないため、今回の研究で開発した方法や得られた結果は、ヒトゲノムの構造変化を含めたよりダイナミックなゲノム変化を解析するための方法論も提示することができました。

本研究成果は英国時間11月1日午前10時（日本時間11月1日午後7時）に、英科学誌「Scientific Reports」オンライン版に掲載されました。

### 1. 背景

生物の進化にとって最も重要な駆動力はゲノムに起きる変異です。短時間（例えば1世代）に起きるごくわずかな変異の積み重ねが、生命が地球に誕生して以来、約40億年の歳月をかけて生み出した

---

生物多様性の源であり、全ての生物が遍く備えている基本原理です。よって、ゲノムに起きる変異の動態を詳細に明らかにすることで、種の多様性の理解、ヒトやその他の生物の成り立ちの解明（例えば、ヒトとチンパンジーが種分化した時期の推定など）、ヒトとその他の生物、あるいはヒト集団における比較解析によるヒト特異性の理解、など様々な研究の進展が期待されます。

変異率やそのパターンの推定を試みてきた先行研究においては、異なる種のゲノム配列を比較することが主な解析手法となっていました。それらの研究においては、比較する種の分岐年代、共通祖先の有効集団サイズ（繁殖に寄与する集団サイズが大きくなると変異率は低下することが理論集団遺伝学的に分かっています）、世代時間など様々なパラメータを想定する必要があり、正確な変異率の推定が難しい状況にあります。

それらの問題点を克服する解析手法として考案されたのが、親子トリオを用いた1世代に起きるゲノム変異の数やパターンを直接観察する方法です。そのためには、親子トリオ全個体の全ゲノム配列を精度高く決定することが必要であり、それを可能にしたのが超高速にゲノム配列を決定することのできる次世代シーケンサーの登場と技術革新にあります。ヒトにおける親子トリオ研究の結果、従来考えられていた変異率と比べてはるかに低い変異率（約半分の変異率）が複数の研究結果で報告されました。しかし、これらの研究においては、データ量の不足による統計的な不確かさが残り、より精度の高い解析が必要とされていました。加えて、ヒトにおける先行研究の結果が、ヒトに特徴的なことなのか、それともチンパンジーでも共通して見られることなのか、その共通性と特異性も明らかになっていませんでした。

## 2. 研究内容と成果

---

今回の研究では、1世代におけるゲノム変異の詳細を明らかにするために、チンパンジー親子トリオにおいて、チンパンジーゲノム配列（約30億塩基対）の150倍以上に相当する塩基配列データ（4500~5700億塩基対）を決定しました。1世代に生じる新規突然変異率は $10^{-8}$ 程度（数として数十箇所）、次世代シーケンサーの平均エラー率が $10^{-3}$ 程度であるため、十分に精度の高い統計検定を行うために、150倍以上（特定の塩基におけるシーケンス結果が平均150個分ある）の配列データを取得しました。それら高精度データをもとに、メンデルの遺伝法則に合わない箇所を全ゲノム中から889箇所同定し、さらに、それらを詳細に分類したところ、生殖細胞系列（精子および卵子）に起こる新規突然変異を45箇所同定することが出来ました。また、その75%は父親由来、つまり精子形成の際に生じた変異の結果生じたものであることも明らかにしました。それらの結果をもとに生殖細胞系列で起きる新規一塩基突然変異率を計算したところ、塩基あたり1世代あたり $1.48 \times 10^{-8}$ （1億塩基対あたり平均1.48個）という値を得ました。これはヒトの先行研究で得られた値 $0.96 \sim 1.2 \times 10^{-8}$ よりも高い値になります。

さらに高精度の結果が得られたことで、一塩基置換だけでなく、1世代に生じるゲノム構造変化の動態も詳細に明らかにすることができました。

---

ヒトで得られた結果の多くがゲノム配列の30倍程度のデータ量で行った解析結果であり、その程度のデータ量では多くの偽陽性または偽陰性を含む可能性があります。実際に、今回の研究で得られたデータ量を30倍程度のデータにランダムサンプリングして解析した結果、多くの偽陽性が同定されました。これらの結果が示すことは、ヒトゲノム解析で標準となっている30倍程度のデータ量では、新規突然変異の同定には不十分であり、信頼の高いデータを得るためには120倍程度のデータ量が必要であることを実験的に示すことができました。特にゲノム構造変異に関しては、ヒトゲノム研究においても、信頼がおける結果が得られておらず、今回の研究で構築した方法論の有用性を示すことができました。

### 3. 今後の展開

---

親子トリオのゲノム解析は、ヒトの疾患研究などにも応用されはじめています。例えば、自閉スペクトラム症や統合失調症などの神経疾患研究においては、その遺伝率の高さ（自閉スペクトラム症では65~90%）から責任遺伝子の同定が多くの研究で試みられています。その中でも、子どもが精神疾患を発症しているものの両親が発症していないような家系を対象とした、新規突然変異（一塩基変異やコピー数変異）の解析が行われています。しかし、精度の低い配列結果から得られた結果からは、多くの偽陽性が得られ、信頼のおける結果を得ることが未だに難しい状況にあります。今回の研究で明らかにした結果、および解析手法は、その精度と信頼性の高さから、今後ヒト疾患研究における新たな解析手法を提供でき、新たな候補遺伝子の同定が進むことが期待できます。

### 4. 用語解説

---

- ※1 比較認知科学研究とは、ヒトとそれ以外の動物の心の働きを研究し比較する学問領域です。その共通性と特異性を明らかにすることで心の進化を研究します。
- ※2 「アイ・プロジェクト」は、共著者の松沢哲郎特別教授らにより1978年より開始されたプロジェクトであり、本研究に協力してくれた母親チンパンジーのアイを研究パートナーとし、さらに2000年に産まれた息子チンパンジーのアユムも加わって総合的に推進されている比較認知科学研究である。
- ※3 新規突然変異とは、英語で*de novo* mutationと言い、両親のどちらのゲノムにも存在しない変異が子どものゲノムに生じる変異のことを指す。新規突然変異には一つの塩基が別の塩基に変化する新規一塩基突然変異 (*de novo* single nucleotide variant (SNV)) と、塩基の新たな挿入や欠失 (*de novo* insertion/deletion)、大規模な構造変異を含む変異 (*de novo* structural variant) などがある。また、次世代には伝わらない体細胞に生じる変異 (somatic mutation) と、次世代に伝わる、つまり進化に寄与する生殖細胞に生じる変異 (germline mutation) に分けることができる。
- ※4 パーソナルゲノムとも言う。ゲノム配列を超高速に決定することのできる次世代シーケン

---

サーの技術革新により、一人のヒトの全ゲノム配列が短時間で比較的安価で決定できるようになり、ヒトの様々な形質（身長、体重、肌の色など）や体質（病気へのかかりやすさなど）との関連解析が数万人規模で全世界的に行われている。

- ※5 英語ではgene conversionと呼び、減数分裂の際に相同組換えに伴って起きる現象で、父親と母親からそれぞれ受け取る2本の対立遺伝子（アレル）の間で一方の対立遺伝子が他方の対立遺伝子を置き換えてしまう（交換する）機構を指す。遺伝子変換が起きるとメンデルの遺伝法則に従わなくなる。

## 5. 研究プロジェクトについて

---

本研究は、以下の研究事業、研究課題、研究助成により支援を受けて実施されました。  
日本学術振興会「グローバルCOEプログラム」「研究拠点形成事業：先端拠点形成型」「博士課程教育リーディングプログラム」、科学研究費補助金「新学術領域研究：ゲノム支援」「新学術領域研究：ゲノム相関」「新学術領域研究：個性創発脳」「特別推進研究」「基盤研究(S)」「基盤研究(A)」「基盤研究(B)」「若手研究(A)」「若手研究(B)」「挑戦的萌芽研究」「特別研究員奨励費」、国立遺伝学研究所共同研究、京都大学霊長類研究所共同利用・共同研究、稲盛財団

## 6. 論文タイトル・著者

---

“Direct estimation of *de novo* mutation rates in a chimpanzee parent-offspring trio by ultra-deep whole genome sequencing”

（チンパンジー親子トリオを用いた超高精度全ゲノム配列決定による新規変異率の直接推定）

著者：辰本将司、郷康広、福多賢太郎、野口英樹、早川卓志、友永雅己、平井啓久、松沢哲郎、阿形清和、藤山秋佐夫

*Scientific Reports* | DOI: 10.1038/s41598-017-13919-7