

## 論文要旨

区分	甲	氏名 山口 和 晃
<p data-bbox="212 488 339 521">論文題名</p> <p data-bbox="261 539 1323 573">クサリヘビ科ヘビの毒ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) 遺伝子の起源と分子進化</p> <p data-bbox="212 647 371 680">論文の要旨</p> <p data-bbox="212 698 1412 1957">ヒト種をはじめとする哺乳類ゲノムに共通してコードされている 11 グループ (IB, IIA, IIC, IID, IIE, IIF, III, V, X, XIIA, XIIB) の分泌型ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) のうち, IIA 型の PLA<sub>2</sub> はクサリヘビ科ヘビの毒中からも見出され, クサリヘビ科ヘビ毒の主要な成分の 1 つとしてよく知られている。クサリヘビ科ヘビの毒に含まれる IIA 型 PLA<sub>2</sub> は 49 番目のアミノ酸の違いから [Asp<sup>49</sup>]型と [Lys<sup>49</sup>]型の 2 つに大別され, それらをコードする遺伝子は重複により多重遺伝子ファミリーを形成し, 多重遺伝子に由来する複数のアイソザイムを有していることが報告されている。当研究室でもこれまでに日本南西諸島に棲息するクサリヘビ科マムシ亜科ヘビであるホンハブ (<i>Protobothrops flavoviridis</i>), トカラハブ (<i>P. tokarensis</i>), サキシマハブ (<i>P. elegans</i>), ヒメハブ (<i>Ovophis okinavensis</i>) の毒に含まれている PLA<sub>2</sub> アイソザイムの機能解析及び比較解析を行い, それらハブ毒 PLA<sub>2</sub> アイソザイムをコードする遺伝子のタンパク質コーディング領域における突然変異が非同義座位と同義座位とで等しいもしくは上回る頻度で生じる加速進化によって多様化してきたこと, ホンハブではハブ毒 PLA<sub>2</sub> アイソザイム遺伝子がマイクロ染色体の 2 つの遺伝子座でタンデムに並んだ遺伝子クラスターを形成していること, ハブ毒 PLA<sub>2</sub> アイソザイム遺伝子の多重化にはレトロトランスポゾンの 1 つとして知られている CR1-like LINE (Chicken repeat 1-like long interspersed nuclear element) が関与していることを明らかにしてきた。しかしながら, クサリヘビ科ヘビの IIA 型毒 PLA<sub>2</sub> 遺伝子クラスターの特異なゲノム構造から, それらと哺乳類や鳥類でも保存されている II 型及び V 型 PLA<sub>2</sub> が存在する分泌型 PLA<sub>2</sub> 遺伝子クラスターとの関係性については, ヘビ毒 PLA<sub>2</sub> を扱う研究者の間でこれまで深く議論されてこなかった。加えて, 多重遺伝子ファミリーを形成する IIA 型毒 PLA<sub>2</sub> 遺伝子ではオーソログの選定が困難であったため, クサリヘビ科ヘビの IIA 型毒 PLA<sub>2</sub> を取り扱った研究報告のほとんどで, オーソログな関係性を十分に考慮せずパラログを含めた比較がこれまで行われてきた。</p> <p data-bbox="245 1975 1412 2009">本研究では, ハブ毒 PLA<sub>2</sub> アイソザイム遺伝子の進化とその起源, そして遺伝子ク</p>		

ラスター形成の過程を探るために、ホンハブとヒメハブの毒 PLA<sub>2</sub> アイソザイム遺伝子クラスターのゲノム構造を明らかにし、その構造を哺乳類、鳥類、ヘビ類の非毒性分泌型 PLA<sub>2</sub> 遺伝子クラスターと比較した。その結果、クサリヘビ科ヘビの IIA 型毒 PLA<sub>2</sub> アイソザイム遺伝子クラスター内とその近傍に IIF, IID, IIE 型の PLA<sub>2</sub> をコードする遺伝子を見出し、ハブ毒 PLA<sub>2</sub> アイソザイム遺伝子クラスターと非毒性生物が普遍的に有する分泌型 PLA<sub>2</sub> 遺伝子クラスターの間にはゲノムのシンテニーが保存されていることを見出した。即ち、クサリヘビ科マムシ亜科ヘビの毒 PLA<sub>2</sub> アイソザイム遺伝子クラスターが、非毒性生物から見出される分泌型 PLA<sub>2</sub> 遺伝子クラスターと起源を同じくすることを明らかにし、クサリヘビ科ヘビでは、IIA 型 PLA<sub>2</sub> 遺伝子のみが高度に多重化したゲノム構造を独自に形成していることが示された。さらに、比較ゲノム解析と分子系統解析によって、ヒメハブでは向かい合う 2 つの IID 型 PLA<sub>2</sub> 遺伝子が同一 DNA 鎖上で相補的な塩基対結合をすることでステムループ構造を形成して欠落したことを明らかとし、クサリヘビ科ヘビにおける IIA 型毒 PLA<sub>2</sub> 遺伝子クラスターの起源とその形成過程の一端をひも解き、ホンハブとヒメハブの種分化プロセスを交えた新たな知見を報告する。

さらに、トカラハブとホンハブの [Lys<sup>49</sup>]PLA<sub>2</sub> アイソザイムの比較から、[Lys<sup>49</sup>]PLA<sub>2</sub> アイソザイムのサブタイプの種類が島嶼間集団特異的な多様性を示すことを見出した。また、トカラハブ[Lys<sup>49</sup>]PLA<sub>2</sub> 遺伝子にのみ特異的に挿入されているレトロトランスポゾン LINE-1 の存在を明らかにし、クサリヘビ科ヘビの[Lys<sup>49</sup>]PLA<sub>2</sub> アイソザイムの島嶼間多様性を生み出す要因の 1 つとしてレトロトランスポゾンが関与していることを提案し、ハブ毒 PLA<sub>2</sub> アイソザイム遺伝子で見られる加速進化にもレトロトランスポゾンが関与している可能性についても提案した。加えて、クサリヘビ科ヘビの分泌型 PLA<sub>2</sub> 遺伝子のエピジェネティクスについても報告する。