ある（*Alu*）SINE の来歴

Alu はヒトゲノム中に 100 万コピー以上もある巨大な反復配列ファミリーである。*Alu* は中央部に A に富んだ配列を挟んで 2 つの似た配列が繋がって構成されている。5'側を left *Alu* monomer、3'側を right *Alu* monomer と呼ぶ。その両者とも Signal Recognition Particle (SRP)に含まれる非コード RNA である 7SL RNA に似ている事から、7SL RNA 由来の SINE が 2 つ繋がって出来た複合 SINE であると考えられている。left monomer と right monomer とでは 7SL RNA と比べて欠失している領域が異なっている。left monomer では、7SL RNA の 84–266 が、right monomer では 98–238 と 245–255 までが欠失している。

実際、7SL RNA 由来の SINE を探索すると *Alu* の右半分、左半分に相同な配列が見つかる（Quentin 1992a）。Quentin は当時の GenBank に登録されていた配列から *Alu* の monomer に相当する配列を探索し、左半分に相当する配列を 59 個、右半分に相当する配列を 36 個発見した。塩基置換の位置や数からそれらを分類すると、左半分は 3 グループ（Al, Bl, Cl）に、右半分は 2 グループ（Ar, Br）に分類された。Al はそれより前に報告されていた M1 subfamily（Quentin 1989, フランス語）と FLA（Jurka and Zuckerkandl 1991）に、Cl は M2 subfamily（Quentin 1989, フランス語）に相当した。配列を解析すると、Bl と Br は *Alu* のそれぞれ異なる subfamily に似ており、おそらく dimer の *Alu* から派生した配列と考えられた。Ar は欠失の位置が *Alu* の right monomer と一致しており、かつ、塩基配列がより 7SL RNA に近い事から、right monomer の祖先であると考えられた。一方、Al と Cl とでは、どちらも *Alu* left monomer と欠失の位置が一致しているが、Al の方がより 7SL RNA に近い配列を持っていた。従って、Al が最も祖先型でそこから Cl が派生し、Cl と Ar とが融合する事で dimer の *Alu* が出来たと想定された。ただし、Cl は dimer の *Alu* に配列が非常に近く、dimer の *Alu* から逆に派生した可能性も否定はできない。Al は改めて、free left *Alu* monomer A (FLAM-A)、Cl は FLAM-C、Ar は free right *Alu* monomer (FRAM)と命名された。また、これら monomer の塩基置換の数が、最も古い dimer の *Alu* である *Alu*J とほぼ同じであることから、monomer と dimer とは一時期共存していたと推測できる。

Quentin は更に遡って、FLAM と FRAM の共通祖先と思われる monomer を発見した（Quentin 1992b）。この配列は fossil *Alu* monomer (FAM)と命名され、FLAM と FRAM で共に欠失している 98–238 が欠失していた。欠失の位置が一致する事と塩基配列の比較から、FAM が FRAM の祖先であることはほぼ間違いない。一方、FLAM については、FAM と 7SL RNA の 2 種類の起源が考えられた。塩基置換からはどちらが正しいとは示されなかったが、FAM の RNA 二次構造にお

禁無断複写転載

いて、FLAM の欠失領域の両側が近くに来る事から、著者らは FLAM が FAM に由来すると結論づけている。

ところで、FLAM-A と非常に良く似た PB1 という SINE が齧歯類から得られている（Quentin 1994）。PB1 と FLAM とでは欠失の位置が全く同じであることから、この 2 つは姉妹 SINE であると考えられる。齧歯類では、PB1 から更に欠失が起こった PB1D という SINE があり、PB1D が部分重複を起こして出来た B1 が現在でも活発に転移している。齧歯類と我々霊長類とは、Supraprimates (Euarchontoglires)と呼ばれる大きな分類群でまとめられる。この分類群には、他に重歯類（ウサギ）、皮翼類（ヒヨケザル）、登木類（ツパイ）が含まれている。実は、PB1D は齧歯類の他、霊長類とツパイからも見つかっている（Kriegs et al. 2007）。PB1D の 16 座位は、ツパイ、アカゲザル、チンパンジーで相同な位置にあり、共通祖先で挿入されたことがわかった。また、ツパイでは PB1D と同じ構造を持つ Tu type-m が最近も転移していることがわかった。従って、PB1D とその祖先である FLAM-A/PB1 は Supraprimates の共通祖先で既に存在していたことがわかる。一方、FAM と FRAM は霊長類以外では未だに見つかっていない。このことから Kriegs らは FAM は FLAM の祖先ではなく、FLAM とは独立に 7SL RNA から派生したと考えている。Quentin の解析でも FLAM が FAM に由来する強い証拠は得られていないことを考えると、この考え方も一理ある。しかし、FAM や FRAM はまだ見つかっていないだけかもしれず、結論を出すのは早計である。また 7SL RNA と比較して、FAM と FLAM-A に共通して見られる塩基置換があることからは、たとえ FAM が FLAM-A の祖先でなかったとしても、両者の共通祖先が 7SL RNA から派生した SINE として存在していた可能性が高い。

面白い事に、ツパイの Tu type II と呼ばれる SINE は、PB1D 由来の SINE が 2 つ融合した構造の前に更に tRNA 由来の配列が結合した構造をとっている（Nishihara et al. 2002）。Kriegs らはこの tRNA 由来の配列は、前側が Tu type-m に、後ろ側が tRNA に似ていることから、PB1D と tRNA が融合した配列であるとしている。*Alu* に限らず、7SL RNA 由来の SINE には dimer になることによって転移効率が上昇するというような利点があるのかもしれない。あるいは逆に、7SL RNA 由来の SINE は簡単に転写活性を失うため頻繁に前側にプロモータを持った配列を取り込まなければならないのかもしれない。

Alu の来歴は着々と解明されつつある。しかし、FAM や FLAM-A、そして dimer の *Alu* がいつ生まれたのかという問題は未解決のままである。Kapitonov らの解析では、FLAM-A の転移時期は 1 億 1200 万±3100 万年前、初期の dimer *Alu* である *Alu*Jo の転移時期は 8100 万±1900 万年前と計算されている（Kapitonov and Jurka 1995）。この計算が正しいとすれば、どちらも中生代白亜紀に盛んに転移していたことになり、有胎盤類全てに分布していてもおかしくないが、現時点

小島健司著　　　禁無断複写転載

では Supraprimates を除く哺乳類では FLAM も *Alu* も見つかっていない。このギャップを埋めるのも今後の一つの課題であろう。

Quentin Y.
Fusion of a free left *Alu* monomer and a free right *Alu* monomer at the origin of the *Alu* family in the primate genomes.
Nucleic Acids Res. 1992a Feb 11;20(3):487-93.

Jurka J, Zuckerkandl E.
Free left arms as precursor molecules in the evolution of *Alu* sequences.
J Mol Evol. 1991 Jul;33(1):49-56.

Quentin Y.
Origin of the *Alu* family: a family of *Alu*-like monomers gave birth to the left and the right arms of the *Alu* elements.
Nucleic Acids Res. 1992b Jul 11;20(13):3397-401.

Quentin Y.
A master sequence related to a free left *Alu* monomer (FLAM) at the origin of the B1 family in rodent genomes.
Nucleic Acids Res. 1994 Jun 25;22(12):2222-7.

Kriegs JO, Churakov G, Jurka J, Brosius J, Schmitz J.
Evolutionary history of 7SL RNA-derived SINEs in Supraprimates.
Trends Genet. 2007 Apr;23(4):158-61. Epub 2007 Feb 20. Review.

Nishihara H, Terai Y, Okada N.
Characterization of novel *Alu*- and tRNA-related SINEs from the tree shrew and evolutionary implications of their origins.
Mol Biol Evol. 2002 Nov;19(11):1964-72.

Kapitonov V, Jurka J.
The age of Alu subfamilies.
J Mol Evol. 1996 Jan;42(1):59-65.

小島健司著　　　禁無断複写転載

2009/03/03

小島　健司　著

禁　無断複写転載