

## SINE と高度保存配列と外適応 (Exaptation)

最近、non-coding RNA が話題になっている。タンパク質をコードしていない領域にも重要な遺伝子があるということだ。もちろん機能上非常に重要な配列であっても、テロメアやセントロメアのように RNA にすら転写されないものもある。プロモーターやエンハンサーといった役割をする領域もある。最近のゲノム解読の進展によってタンパク質をコードしてないが非常に高度に保存されている領域を容易に検出できるようになった。

Bejerano らは哺乳類で高度に保存されている uc.338 という 223 塩基の配列によく似た配列が、シーラカンスに存在することを発見した (Bejerano et al. 2006)。ところが、シーラカンスの uc.338 似の配列は 1 つではなく、多数存在していた。既にシーケンスされているシーラカンスのゲノム配列中にも 59 コピーが見つかるので、計算上、ゲノム全体では  $10^5$  コピー程度が存在することになる。このコピー数はこれらの配列が転移因子である可能性を示している。5' 側にセリン tRNA とよく似た配列をもっていること、ボックス A とボックス B と呼ばれる Pol III プロモーターを内部に持っていること、そして、3' 末端がポリ A で終わっていることから、Bejerano らはこの反復配列を SINE だと断定し、LF-SINE と名付けた。LF-SINE は哺乳類や鳥類では数百コピー、ニシツメガエル *Xenopus tropicalis* では数十コピー程度しか存在しない。しかも、これらの配列の多くは互いにオーソログであることが LF-SINE の位置、配列からわかった。つまり、ほとんどの LF-SINE は、四足動物の多様化以前に転移し、その場所にそのまま残っているということである。一方、ゼブラフィッシュやホヤでは、LF-SINE は見つからなかった。これを踏まえると、LF-SINE は四足動物と肉鰭類 (肺魚、シーラカンス) の共通祖先で誕生した SINE だということになる。

研究のきっかけが示す通り、四足動物の LF-SINE は互いに非常に良く似ており、強い淘汰圧を受けていることが明らかである。しかも、多くが遺伝子の近傍に挿入されていることから、Bejerano らはこれらの LF-SINE が転写制御に働く遠位のエンハンサーではないかと考えた。そこで、運動神経の分化に関与する LIM タンパク質である ISL1 から 488kb 離れた LF-SINE をクローニングし、Hsp プロモーターと  $\beta$  ガラクトシダーゼ (lacZ) の上流に組み込んだプラスミドをマウスの受精卵にインジェクションし、11.5 日後に観察したところ、lacZ の発現パターンが ISL1 の発現パターンと完全に一致していた。これは、四足動物の共通祖先で ISL1 近傍に挿入された LF-SINE が、ISL1 の転写時期を調節する機能を獲得したため、今日まで高度に保存されてきたことを示している。興味深いことに、ISL1 は脊索の他に生殖隆起と外胚葉頂堤 (発生途中の四肢の先端部、指に分化する) でも発現している。四足動物の共通の形質の一つは名前の

通り 4 本の足の存在であり、足の分化に重要な役割を果たす外胚葉頂堤での LF-SINE のエンハンサー活性は非常に示唆的である。

一方、Nishihara らは新規の SINE ファミリーの解析の過程で、SINE が哺乳類で高度に保存されている領域の一端を担っていることを発見した (Nishihara et al. 2006)。Nishihara らはシーラカンスから SINE を発見し、これに近縁な SINE が、哺乳類、鳥類、硬骨魚類、軟骨魚類、無顎類、そして頭索類、棘皮動物に至るまで幅広い後口動物に分布していることを明らかにした。この中には、5S rRNA 類似配列を 5' 側に持つゼブラフィッシュの SINE3 が含まれていた。これらの SINE には中央部に共通して保存された領域があった。そこで、この SINE のグループを Deu-SINE (後口動物 Deuterostome から)、保存領域を Deu-domain と命名した。Deu-SINE の内、5S の 5' 端を持つのは、ヒト、ニワトリ、ゼブラフィッシュ、ナマズ、ニジマスの 5 つが見つかるだけで、シーラカンスを含む他の Deu-SINE の 5' 側は 5S 類似配列ではなく、tRNA 類似配列であった。Nishihara らは広範な Deu-SINE の配列情報から、5S の頭を持つ Deu-SINE にも tRNA 由来の配列があり、かつ、tRNA 様の配列の一部が失われていることを示し、tRNA の頭を持つ Deu-SINE が祖先型でその中の一部が 5S rRNA 配列を獲得したと考えている。この場合、5S の配列を持たないシーラカンスの Deu-SINE (Xie らの論文中では LmSINE3) は SINE3 のオーソログではなく、それ以前に分岐した SINE となる。

哺乳類や鳥類の Deu-SINE の仲間である AmnSINE1 (有羊膜類 Amniota (現生では爬虫類、鳥類、哺乳類を含む) から) についてヒトとニワトリでその座位を解析したところ、少なくとも 2 つはオーソログであった。これは、共通祖先で転移した AmnSINE1 のコピーが現在まで保存されてきたことを示している。哺乳類内部に限ると、オポッサムを含めても、実に 105 の座位で AmnSINE1 の Deu-domain が高度に保存されていた。ところが、Deu-domain がよく保存されているにも関わらず、5' 側のプロモーター領域や 3' 側の領域は残っていない。この事実が示すのは、Deu-domain にのみ、転移後に淘汰圧がかかって保存されているということである。

少し遅れて、Xie らは Bejerano らと同様に、哺乳類で高度に保存されている配列から解析を始めて、Nishihara らと同様の結果を導き出した (Xie et al. 2006)。Xie らは哺乳類の高度保存配列を配列の類似性からグループ分けし、グループ毎に近縁な配列を探索したところ、ゼブラフィッシュの SINE3 に近縁なグループが多いことを見つけた。Nishihara らの結果と同じく、中央部だけが保存されていて 5' 側や 3' 側は保存されていないこと、ヒトとニワトリの SINE3 類似配列の中には、5' 側に 5S に似た配列を持つものがあること、シーラカンスの SINE3 類似配列はコピー数が多いこと、などを報告している。一方で、ニワトリの SINE3

類似配列のほとんどは、ヒトではオーソログが見つからないことも明らかにしている。Xie らの解析している SINE は AmnSINE1 に近い SINE だと思われる。AmnSINE1 も Xie らの SINE についても機能解析は行われていないが、Bejerano らの結果を考えると、同様にエンハンサーとしての機能を果たしているとしてもおかしくない。

この 3 本の論文は、大昔に転移した SINE が転移後に新しい機能を与えられて現在まで高度に保存されていることを明らかにした。Nishihara らは、転移因子が転移後に新しい機能を与えられることを、「外適応 (Exaptation)」と呼んでいる。外適応とはある機能のために進化してきたものがたまたま別の機能に有効に働くために流用される現象を表す用語である。真骨魚類が肺をうきぶくろに流用して繁栄していたり、体温保持のために発達した体毛や羽毛をセックスアピールに使ったり、といったことを表すのに用いられる。この用法を用いるならば、脊椎動物の免疫系の VDJ 組み換えなど転移因子が生物機能に取り込まれた現象も外適応の一例と言えるだろう。

興味深いのは、多数の SINE のコピーが高度に保存されていることである。SINE に限らず転移因子では、ストレスを受けた際に活性化するものがあることが知られている。転移因子が遺伝子の発現を乱すことは容易に想像がつく。今回の報告のように、新しく発現を促す場合があるのならば、転移因子の活性化は発現の促進と抑制の 2 つの面を担って、大きな遺伝子発現の変動を引き起こすことになる。転移因子の活性化とそれに伴う大規模な遺伝子発現変動がいわゆる大進化の原動力になっているとしたら興味深い。

Bejerano G, Lowe CB, Ahituv N, King B, Siepel A, Salama SR, Rubin EM, Kent WJ, Haussler D.

A distal enhancer and an ultraconserved exon are derived from a novel retroposon.

Nature. 2006 May 4;441(7089):87-90.

Nishihara H, Smit AF, Okada N.

Functional noncoding sequences derived from SINEs in the mammalian genome.

Genome Res. 2006 Jul;16(7):864-874.

Xie X, Kamal M, Lander ES.

A family of conserved noncoding elements derived from an ancient transposable element.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Aug 1;103(31):11659-11664.

2006/08/11

小島 健司 著  
禁 無断複写転載