

報道関係各位

2023年10月6日  
茨城大学

【プレスリリース】

## 毛のないクジラ類とカバの遺伝子進化の過程を解明 毛のキューティクルに関連する遺伝子が偽遺伝子化

茨城大学大学院理工学研究科の大学院生・長澤協美さん（研究当時／2023年3月に修了）と同研究科（工学野）の北野 誉 教授は、鯨偶蹄目における毛のキューティクルの保持に関連する遺伝子の進化過程を解析し、毛のないクジラ類やほとんど毛のないカバにおける遺伝子の機能の消失過程（偽遺伝子化）を明らかにしました。偽遺伝子とは、もともとタンパク質などの遺伝子産物をコードして機能していた遺伝子が、現在ではその機能を失った状態にあるものを指します。

本研究は、毛のキューティクルに関連する遺伝子の進化を明らかにしたものであり、水中生活に適応したクジラ類やカバの進化を理解するための貴重な示唆を提供するものです。

本研究成果は、米国科学雑誌「Journal of Molecular Evolution」に、2023年10月3日（火）にオンライン版が公開されました。

### ■研究内容

哺乳類の毛に関連する遺伝子は、毛などの角質構造の発達と維持に重要な役割を果たします。S100 カルシウム結合タンパク質 A3 (S100A3) 遺伝子は毛のキューティクルで高く発現し、キューティクルの保持に寄与するタンパク質をコードしています。このタンパク質内のアルギニン残基は、ペプチジルアルギニンデアミナーゼ 3 (PADI3) 酵素によってシトルリンに変換され、キューティクルの安定性が向上します (図1)。

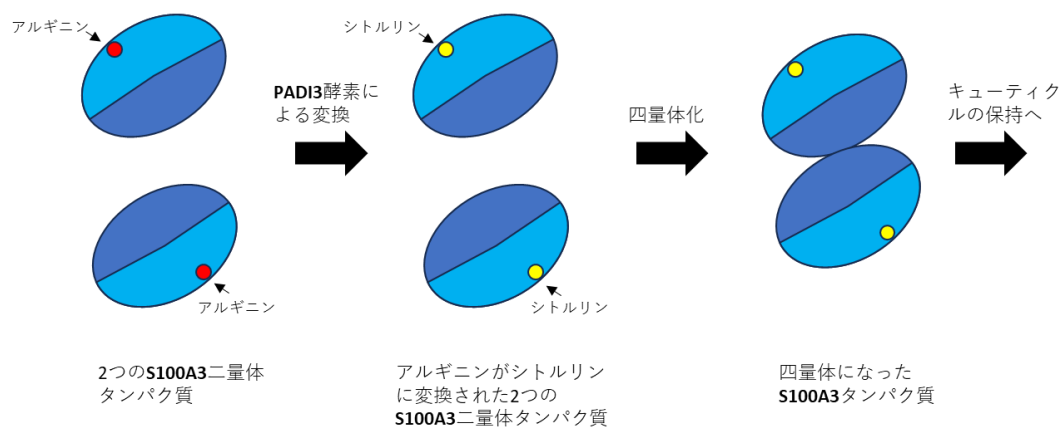
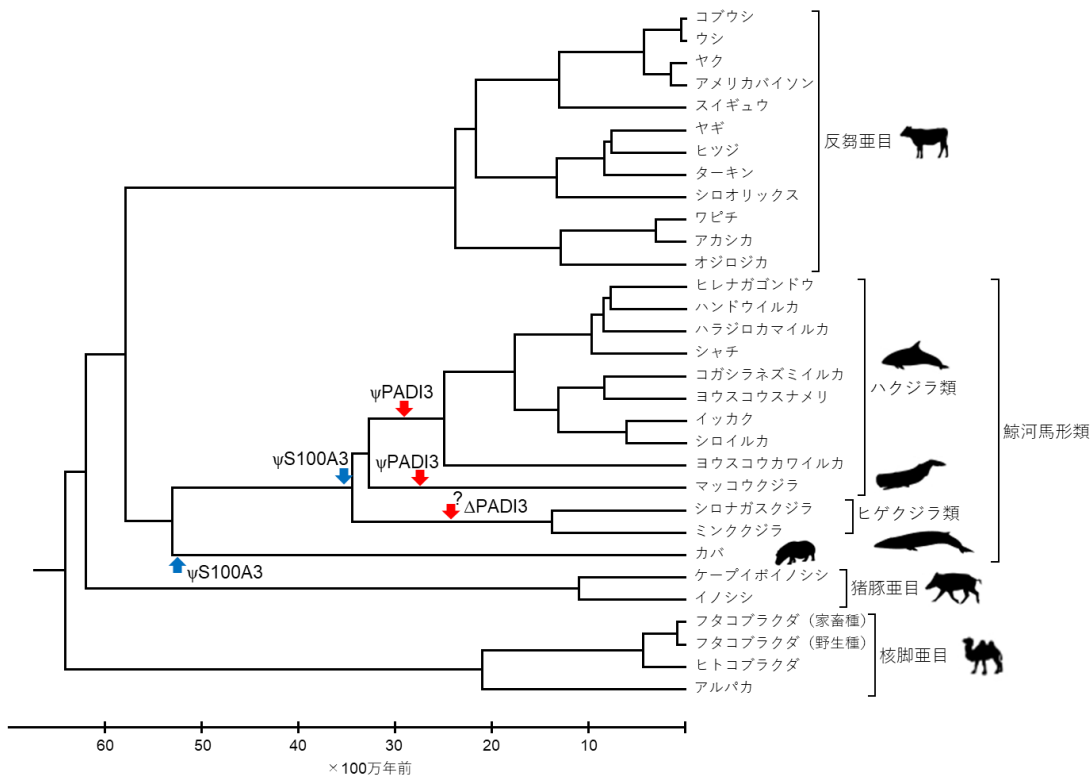


図1 PADI3 酵素によってアルギニンがシトルリンに変換される S100A3 タンパク質。S100A3 タンパク質のアルギニンが、PADI3 酵素によってシトルリンに変換されることによって、四量体化が進み、毛のキューティクルの保持が向上する。

本研究では、クジラ類およびカバにおける PADI3 および S100A3 の遺伝子の機能の消失過程（偽遺伝子化）を詳細に調査し、PADI3 がクジラ類の進化過程で3つの独立した偽遺伝子化イベントを経験したことを発見しました。これらのイベントは、ヒゲクジラ類、マッコウクジラを除くハクジラ類、およびマッコウクジラの系統でそれぞれ起こりました（**図2**）。特に注目すべきは、ヒゲクジラ類において PADI3 遺伝子全体が存在しないことです。

一方、S100A3 の偽遺伝子化はクジラ類とカバで独立に起こったということが明らかになりました（**図2**）。興味深いことに、クジラ目では S100A3 が PADI3 よりも前に偽遺伝子化したということが示唆され、これは2つの遺伝子に異なる自然淘汰圧が影響していた可能性を示唆しています。また、カバの PADI3 の機能は維持されているということが示唆され、おそらく他のタンパク質のアルギニンをシトルリン化していると考えられます。



**図2** 鯨偶蹄類の系統樹と PADI3（赤矢印）と S100A3（青矢印）の機能消失時期。ヒゲクジラ類の PADI3 は遺伝子全体が欠失しているため、偽遺伝子化の時期を推定できない。そのため、ヒゲクジラ類の共通祖先の枝の中央に矢印が置かれている。動物のイラストは PHYLOPIC より。

## ■研究手法

タンパク質コード領域における塩基置換は、アミノ酸の変化を伴わない同義置換とアミノ酸の変化を伴う非同義置換に分けることができます。同義置換は機能的制約がないため比較的高い率で起こるのに対して、非同義置換は機能的制約のために低い率に抑えられます。しかし、遺伝子が偽遺伝子になると機能的制約から解放されて、非同義置換率が同義置換率と同程度まで上昇します。

本研究では、この非同義置換率の上昇の時期を特定することによって、クジラ類の PADI3 と S100A3 の偽遺伝子化の年代を推定しました。偽遺伝子化すると、コドン\*の読み枠がずれるフレームシフト突然変異や終止コドンへと変化するナンセンス変異を蓄積することがあり、これらを確認することができれば、

偽遺伝子化の直接的な証拠になります (図3)。

一方、ヒゲクジラ類の PADI3 の遺伝子全体の欠失については、PADI3 を含む PADI 遺伝子ファミリーのゲノム上の並び (シンテニー) と系統関係とを詳細に解析することによって明らかにしました。

	220	221	222	223	224	225	226	
アメリカバイソン	GAG	GAC	TCC	TGC	GAG	GCG	TAC	反芻亜目
コブウシ	GGG	GAC	TCC	TGC	GAG	GCG	TAC	
ウシ	GGG	GAC	TCC	TGC	GAG	GCG	TAC	
スイギュウ	GAG	GAC	TCC	TGC	GAG	GCG	TAC	
ターキン	GAG	GAC	TCC	TGC	GAG	GCG	TAC	
ヤギ	GAG	GAC	TCC	TGC	GAG	GCG	TAC	
ワピチ	GCG	GAC	TCC	TGC	GAG	GCC	TAC	
アカシカ	GCG	GAC	TCC	TGC	GAG	GCC	TAC	
オジロジカ	GCG	GAC	TCC	TGC	GAG	GCG	TAC	
シロオリックス	GAG	GAC	TCC	TGC	GAG	GCG	TAC	
ヒツジ	GAG	GAC	TCC	TGC	GAG	GCG	TAC	ハクジラ類
シロイルカ	GAG	GAC	TCA	TGA	GAG	GCT	TAC	
ヒレナガゴンドウ	GAG	GAC	TCA	TGA	GAG	GCT	TAC	
ハラジロカマイルカ	GAG	GAC	TCA	TGA	GAG	GCT	TAC	
イッカク	GAG	GAC	TCA	TGA	GAG	GCT	TAC	
ヨウスコウスナメリ	GAG	GAC	TCA	TGA	GAG	GCT	TAC	
シャチ	GAG	GAC	TCA	TGA	GAG	GCT	TAC	
コガシラネズミイルカ	GAG	GAC	TCA	TGA	GAG	GCT	TAC	
マッコウクジラ	AAG	GAC	TCA	TGC	GAG	GCT	TAC	
カバ	GAG	GAC	TCG	TGC	AAG	GCT	TAC	
ケープイボイノシシ	GAG	GAC	TCG	TGT	GAG	GCC	TAC	猪豚亜目
イノシシ	GAA	GAC	TCG	TGT	GAG	GCC	TAC	
ヒトコブラクダ	GAG	GAC	TCA	TGC	GAG	GCC	TAC	核脚亜目
フタコブラクダ (家畜種)	GAG	GAC	TCA	TGC	GAG	GCC	TAC	
フタコブラクダ (野生種)	GAG	GAC	TCA	TGC	GAG	GCC	TAC	
アルパカ	GAG	GAC	TCT	TGC	GAG	GCC	TAC	

図3 ハクジラ類の PADI3 の 223 番目のコドンにみられる終止コドン (TGA)。

### ■研究の意義

本研究では、毛のないクジラ類とほとんど毛のないカバにおける S100A3 タンパク質と PADI3 酵素をコードする遺伝子の偽遺伝子化過程を詳細に解析しました。S100A3 は毛のキューティクルの維持に重要な役割を果たし、一方で PADI3 は S100A3 のアルギニン残基をシトルリンに変換して S100A3 の安定性を向上させます。本研究では、S100A3 遺伝子がカバとクジラ類で独立して偽遺伝子に進化し、その後、クジラの系統で PADI3 も偽遺伝子化したことを発見しました。

偽遺伝子化の例として、ビタミン C 合成系の遺伝子がよく挙げられます。ビタミン C はヒトを含む多くの動物にとって不可欠な栄養素ですが、ヒトではビタミン C を合成するための最終段階の酵素をコードする遺伝子が偽遺伝子しており、ビタミン C を体内で合成できなくなりました。しかし、ヒトと多くの他の霊長類は、フルーツや野菜などの食品からビタミン C を摂取することで必要な量を補給できます。このように、ビタミン C 合成に関与するこの遺伝子の偽遺伝化が、生存に大きな影響を与えなかったと考えられています。同様に、S100A3 と PADI3 をコードする遺伝子は、毛のないクジラ類には必要のない遺伝子であるといえます。そのため、これらの遺伝子が偽遺伝子に変化したことは自然な進化の一環とみることができます。

本研究の成果は、クジラ類とカバでのこれらの遺伝子の分子進化に関する新たな知見を提供し、毛のキューティクルに関連する遺伝子の進化を理解する上で重要な示唆を提供しています。

#### ■論文情報

- タイトル : Pseudogenization of the Hair-related Genes *PADI3* and *S100A3* in Cetaceans and *Hippopotamus amphibius*
- 著者 : Kyomi Nagasawa and Takashi Kitano
- 雑誌 : Journal of Molecular Evolution
- 公開日 : 2023 年 10 月 3 日 (オンライン版)
- DOI : 10.1007/s00239-023-10133-0
- 論文 URL : <https://rdcu.be/dnFqe>

#### ■用語説明

※コドン : 1 つのアミノ酸を規定する 3 つ組の塩基配列のこと。