

ヒト及び他の哺乳類における社会的情動行動に関する進化遺伝学的研究

生命科学研究科 生物多様性進化分野

佐藤大気

我々は皆、外向性や誠実性、神経質傾向といった、同種個体間における情動表出や関連する行動の多様性、いわゆる「個性」をもつ。種内における情動行動の多様性は、時に種分化を促し、行動の違いは種を隔てる特徴にもなりうる。一方で、ヒトを含む動物の情動行動の多様性に関して、その遺伝的基盤と進化メカニズムの両者が明らかにされた例は少ない。特にヒトにおいて情動行動の多様性は精神疾患の発症とも密に関わっており、その進化遺伝学的要因の解明は精神医学の面からも重要な課題である。そこで本研究では、

(1) ウサギの家畜化過程における行動変化（懐きやすさ）の進化遺伝学的基盤の解明に加え、(2) 人類の進化過程で自然選択を受け進化したヒトの精神的個性に関わる遺伝的変異の特定、さらに検出された遺伝的変異が表現型に与える影響を(3) 培養細胞および(4) ゲノム編集マウスを用いた実証的なアプローチにより解明した。

第一章では、ウサギの家畜化による脳内遺伝子発現量の変化に着目した。ウサギ (*Oryctolagus cuniculus*) の家畜化は歴史が浅く、人への馴れやすさを筆頭に、行動・生理・形態において広範な表現型に急速な変化が生じている。本研究で家畜・野生ウサギ新生仔の脳内遺伝子発現量を解析した結果、家畜ウサギの扁桃体においてドーパミン関連遺伝子の発現量の増加、また海馬において繊毛関連遺伝子の発現低下が見られた。これらの結果は、ウサギの家畜化に伴う大規模な遺伝子発現調節の変化がウサギの脳・行動の急速な進化をもたらした可能性を示唆している (Sato et al. 2020 *Genome Biol. Evol.*)。

第二章では、ヒトの精神疾患関連遺伝子を対象に、比較ゲノム解析により人類の進化過程で自然選択を受けたものを網羅的に検出した。その結果、小胞モノアミントランスポーター1 (VMAT1) 遺伝子にヒト特有のアミノ酸変異 (Glu130Gly, Asn136Thr) を発見した。また、136番目の座位にはうつや不安傾向との関連が指摘されるヒト特有の遺伝的多型 (Thr136Ile, Thr型と関連) が存在し、集団遺伝学的な解析から、この多型が集団中で積極的に維持されている可能性が明らかになった (Sato & Kawata 2018 *Evol. Lett.*)。

第三章では、人類の進化過程で生じた VMAT1 タンパク質を人工的に再現し、培養細胞を用いて、それぞれのアミノ酸置換が表現型に与える影響を明らかにした。その結果、VMAT1 遺伝子による神経伝達物質の取り込みは人類の初期進化過程で減少し、それに伴い、うつや不安傾向が強まった可能性が示唆された (Sato et al. 2019 *BMC Evol. Biol.*)。

また、第四章では136番目の座位 (Asn) をヒト型 (Thr および Ile) に置換した *Vmat1* 遺伝子編集マウスを作製に成功し、当該変異が行動・神経・脳内遺伝子発現に与える影響を明らかにした。その結果、Ile型において扁桃体の神経活動や遺伝子発現の違いが不安傾向の低下と関連していることが示唆され、VMAT1 遺伝子の進化が人類の情動行動に与えた影響を網羅的に解明した (Sato et al. in prep.)。