



## プレス通知資料（研究成果）

2024年4月10日

国立大学法人東京医科歯科大学

2024年10月、国立大学法人「東京科学大学」が誕生します

### 「ホモ・サピエンスに特徴的な頭蓋底形態に寄与するゲノム変化を解析」 — ネアンデルタール人から変化したヒト染色体22q11.2領域の一塩基多型<sup>\*1</sup> —



#### 【ポイント】

- 絶滅したヒト属から現生人類への進化に、ゲノム DNA の変化が機能上どのような意味をもっているのか、今、強い関心が寄せられています。
- ヒトの頭蓋底の形態の進化に、*TBX1* 遺伝子の発現を調節するゲノムの変化があった可能性をつきとめました。
- 細胞のゲノム編集を用いて一塩基多型の解析を行った上で、*TBX1* の発現程度に相関する頭蓋底と脊椎の形態の違いを解析しました。
- *Tbx1* 遺伝子改変マウスの形態解析を通じて、*TBX1* を原因遺伝子の1つとするディジョージ症候群（22q11.2 欠失症候群）の病態解明も期待できます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科シグナル遺伝子制御学分野の船戸紀子准教授は、ヘルシンキ大学（フィンランド）、バルセロナ大学（スペイン）との共同研究で、ヒトの頭蓋底の形態の進化に、T-box 型転写因子 *TBX1* の発現を調節するゲノムの変化が関与した可能性を見出しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *The American Journal of Human Genetics* に、2024年4月11日午前11時（米国東部時間）にオンライン版で発表されます。

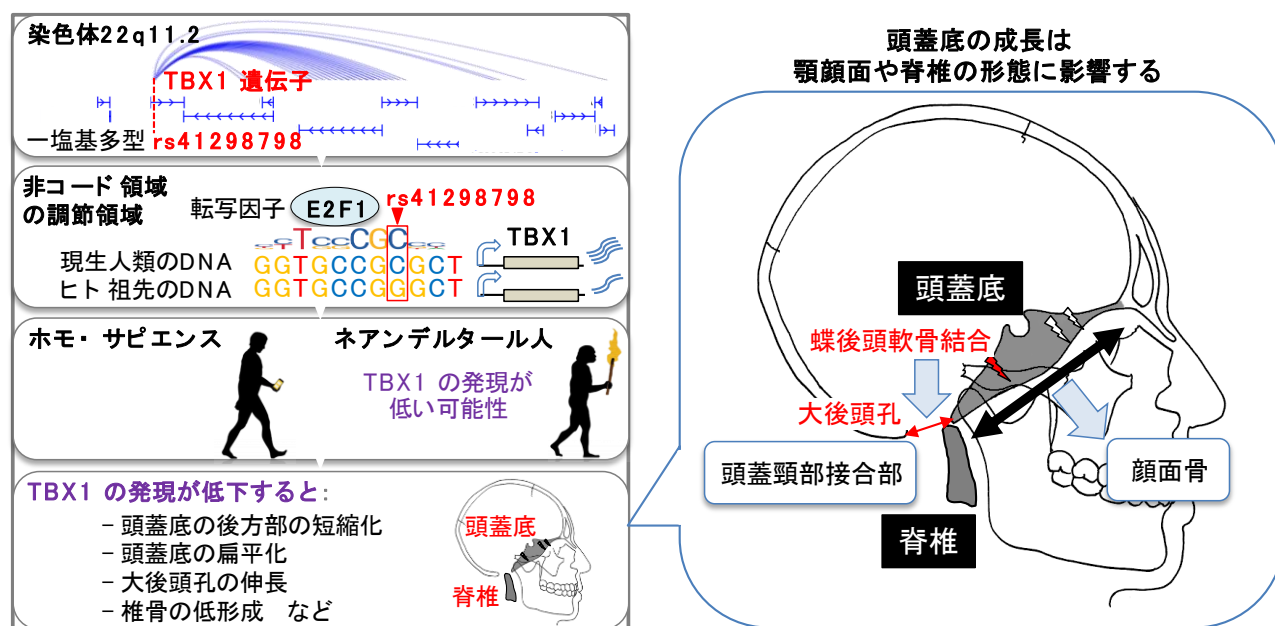
#### 【研究の背景】

ヒト属において頭蓋冠、頭蓋底、脊椎にはそれぞれの種で特徴があり、例えばネアンデルタール人ではホモ・サピエンス（現生人類）と比較して、頭蓋底の後方が短く平らであり、頭蓋底と隣接した大後頭孔は前後方向に長いとの報告がされています。頭蓋底にある蝶後頭軟骨結合<sup>\*2</sup>は、胎児期から思春期まで頭蓋底の前後方向の成長に密接に関わることで周囲の構造に影響を与えます。

2022年のノーベル生理学・医学賞を受賞された Svante Pääbo 博士らにより、ヒトの祖先の全ゲノム配列が

決定されました。ホモ・サピエンスが今から約 50 万年前にネアンデルタール人から分岐する過程で、どのような「ゲノムの変化(バリエント<sup>※3</sup>)」が起きたかということも明らかとなり、ヒトの祖先に由来する塩基配列が機能上どのような意味をもっているかに、今、強い関心が寄せられています。ゲノム DNA の数%は、タンパク質の設計図となる「遺伝子」の領域(コード領域<sup>※4</sup>)ですが、その残りはタンパク質の設計図とはならない非コード領域<sup>※5</sup>であり、遺伝子発現のオンとオフを決定する「調節領域」の配列も含まれています。このような配列をもつ領域には「転写因子」と呼ばれるタンパク質が結合し、遺伝子の発現過程である「転写」を調節します。ホモ・サピエンスの特徴に関わるゲノムの変化が非コード領域に存在する場合、バリエントの役割を特定することは容易ではありません。

### 【研究成果の概要】



### ヒトの頭蓋底の形態の進化に、TBX1 遺伝子の発現を調節するゲノムの変化があった可能性

(Credit: Tokyo Medical and Dental University/Noriko Funato)

本研究グループは、ヒト染色体 22q11.2 の非コード領域にある一塩基多型 rs41298798 が *TBX1* 遺伝子の発現を調節し、ネアンデルタール人からホモ・サピエンスへの頭蓋底や脊椎の変化に寄与した可能性があることを見出しました。

まず、「ヒトの頭蓋底の形態の進化にゲノムの変化が関わった」との仮説を立て、ホモ・サピエンスと絶滅したヒト属との間で異なる可能性がある遺伝子をスクリーニングした結果、頭蓋底の発生に関連する 13 個の候補遺伝子を特定しました。その遺伝子群の中には、頭蓋底の蝶後頭軟骨結合の発生に重要な役割を持つ *TBX1* 遺伝子が含まれていました。そこで、*TBX1* 遺伝子が存在する染色体 22q11.2 のバリエント群をコンピューターにより解析し、その結果、非コード領域の一塩基多型 rs41298798 に着目しました。細胞のゲノム編集により、rs41298798 を含む 41 塩基の領域が、染色体 22q11.21 に存在する遺伝子群の発現量に関与していることがわかりました。さらに、rs41298798 の現生人類の塩基配列では、転写因子 E2F1 が塩基配列特異的に機能した結果、ヒト祖先の塩基配列の場合と比較して *TBX1* の発現レベルが上昇することを見出しました。*TBX1* は、ディジョージ症候群(22q11.2 欠失症候群)の原因遺伝子の1つであり、*Tbx1* 遺伝子改変マウスでは、ディジョージ

症候群と類似する頭蓋底や脊椎の形態が観察されました。さらに、*TBX1* の発現程度に相関する頭蓋底や脊椎の形態の違いが、ホモ・サピエンスとネアンデルタール人との間でも認められました。

以上のことから、*TBX1* の発現レベルを調節するゲノムの変化が、現生人類に認められる頭蓋底や脊椎の形態に寄与した可能性があると考えられます。

### 【研究成果の意義】

本研究では、染色体 22q11.2 の非コード領域にある一塩基多型 rs41298798 が、どのようなメカニズムでネアンデルタール人から現生人類への頭蓋底や脊椎の構造変化に関わった可能性があるかを見出しました。一方、*Tbx1* 遺伝子改変マウスに認められた頭蓋底や脊椎の変化は、*TBX1* を原因遺伝子とするディジョージ症候群にも認められました。そのため本研究は、ヒトの進化に加え、ヒトの疾患、頭蓋底や脊椎の発生、非コード領域に存在する一塩基多型の研究アプローチ方法、と複数の研究分野の発展に貢献することが期待されます。

### 【用語解説】

※<sup>1</sup> 一塩基多型:ゲノム DNA 配列を構成する 1 つの塩基(ヌクレオチド)が、異なる他の一塩基に置き換わる現象。SNP(スニップ)とも呼ばれる。

※<sup>2</sup> 蝶後頭軟骨結合:頭蓋底にある軟骨結合の 1 つ。胎児期から思春期まで頭蓋底の成長に関与する。

※<sup>3</sup> バリエント:ゲノム DNA 配列の塩基配列に生じるゲノムの変化。一塩基の変化を表す一塩基多型から、塩基配列の挿入や欠失、同じ配列の繰返しなど様々なタイプを含む。

※<sup>4</sup> コード領域:ゲノム DNA 配列の中で、タンパク質のアミノ酸配列をコードしている領域。コーディング領域。

※<sup>5</sup> 非コード領域:ゲノム DNA 配列の中で、タンパク質をコードしていない領域。ノンコーディング領域。

### 【論文情報】

掲載誌: *The American Journal of Human Genetics*

論文タイトル: A regulatory variant impacting *TBX1* expression contributes to basicranial morphology in *Homo sapiens*

### 【研究者プロフィール】

船戸 紀子 (フナト ノリコ) Funato Noriko

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

シグナル遺伝子制御学分野 准教授

#### ・研究領域

頭蓋顎顔面に関わる発生および疾患の分子病態

Arja Heliövaara

Cleft Palate Craniofacial Center, Department of Plastic Surgery,  
Helsinki University, Associate Professor

Cedric Boeckx

Catalan Institute for Advanced Studies and Research;

Section of General Linguistics, University of Barcelona; University of Barcelona Institute for Complex Systems;

University of Barcelona Institute of Neurosciences, Professor

**【問い合わせ先】**

**<研究に関すること>**

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科  
シグナル遺伝子制御学分野 船戸 紀子 (フナト ノリコ)  
E-mail: noriko-funato@umin.ac.jp

**<報道に関すること>**

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係  
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45  
TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272  
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp