

生物種間の遺伝子発現パターンの比較解析

岡村 容伸 ^{†1} 大林 武 ^{†1} 木下 賢吾 ^{†1,†2}

DNAマイクロアレイによる遺伝子発現データが蓄積してきたことにより、遺伝子の発現パターンの類似性に基づいて、共発現遺伝子群を考えることができるようになってきた。本研究では生物のコアとなる機能や逆にそれぞれの種を特徴づけている機能を見いだすことを目的として、生物種間の遺伝子発現パターンの比較を行った。その結果、細胞維持に欠かせない機能が保存し、神経や知覚に関わる機能が変化しやすいことを見いだした。

Comparative analysis of gene expression pattern between species

YASUNOBU OKAMURA ^{†1} TAKESHI ODAYASHI ^{†1}
and KENGO KINOSHITA ^{†1,†2}

Currently gene expression data by DNA microarray are increasing. We can construct coexpression gene families from similarity of gene expression patterns. To find core functions for living organisms and divergent function of each species, we compared similarity of gene expression patterns. Here we found that ribosomal protein or other house keeping genes are well conserved between human and mouse and that genes involved in nervous system and signal transductions are divergent.

1. はじめに

従来、進化解析はゲノム配列を用いて行われてきた。配列解析はとても有効な手段ではあ

^{†1} 東北大学情報科学研究科

Tohoku University Graduate School of Information Science

^{†2} 東北大学加齢医学研究所

Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

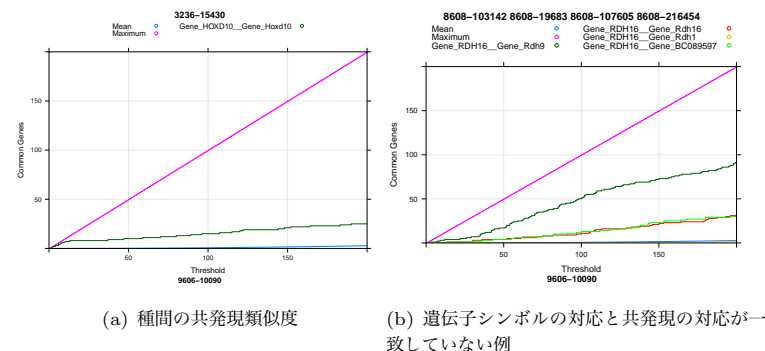


図 1 ヒトとマウスの共発現類似度

Fig. 1 Coexpression similarity between human and mouse

るが、遺伝子重複が起こった場合や配列が変わらずに遺伝子が機能する場面が変化してしまった場合には、機能的に対応する遺伝子を見つけることが困難になる。この問題を解決する方法として、DNAマイクロアレイによる遺伝子発現量データを用いて解析を行う方法がある。この方法を用いた先行研究として発現量の臓器ごとの種間比較¹⁾を行った例があるが、発現量を比較する際に生物種間で実験条件を合わせねばならず、様々なパターンで比較することは難しい。そこで本研究では、遺伝子間の相互の関係を考えることで実験条件を合わせることなく複数の生物種間で比較する方法を考案し、ヒトとマウスの遺伝子の対応関係の解析を行った

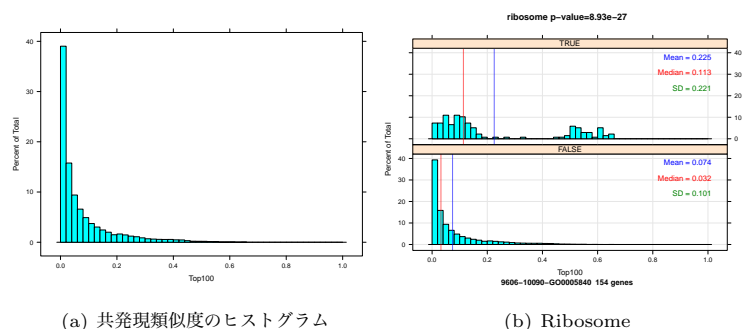
2. Material & Methods

2.1 データソース

共発現データベースとして、COXPRESdb²⁾のHuman c3.1, Mouse c2.1を用いた。相同遺伝子データベースとして、2011年9月8日版のHomologeneを、機能データベースとして同日のGene Ontology Term, gene2goを用いた。COXPRESdbではヒトが19,777遺伝子、マウスが21,036遺伝子あり、ヒトとマウスの間で相同遺伝子の対応があるものは14,604ペアであった。

2.2 種間の共発現類似度の定義

異なる種間の相同遺伝子に対する共発現類似度を共発現遺伝子リストを用いて定義した。



(a) 共発現類似度のヒストグラム

(b) Ribosome

図 2 ヒトとマウスの共発現類似度のヒストグラム

Fig. 2 Histogram of coexpression similarity between human and mouse

共発現類似度はそれぞれの生物種である遺伝子から上位 N 個の共発現遺伝子リストを用意し、その中で対応する相同遺伝子の数を数えることで表すことができる。この値は N に依存するため、代わりに $\sum_{k=1}^N \text{commongenes}(k)$ を用いた。この合計の最大値は $N(N+1)/2$ であるため、最大値を用いて $1 \sim 0$ に正規化した。今回の結果では $N = 100$ で計算している。

2.3 機能ごとの共発現類似度比較

前節で得られた共発現類似度を機能ごとに比較した。遺伝子と機能の対応付けは Gene Ontology Term と NCBI の gene2go を用いて行った。比較に用いた Gene Ontology Term は 14028 個で、それぞれの GO Term と関連づけられた遺伝子とそうでない遺伝子の共発現類似度の平均に差があるかを比較した。検定には Wilcoxon Test を用いて p-value が 0.05 (Bonferroni 補正) 以下のものを抜き出した。

3. 結果

3.1 共発現類似度

図 1 に結果の例を示す。ピンクのラインがとりうる最大値で、青のラインがヒトとマウスの共発現リストがランダムに並んでいた場合に期待される結果である。図 1(a) では最初の 10 個ほどは共発現が良く保存しているが、それ以降はあまり保存していない。このことから上位 10 個が機能的に強く関係していることを示唆している。

図 1(b) は遺伝子シンボルの対応と遺伝子機能の対応が一致していないと示唆される例である。ヒトの RHD16 とマウスの Rdh9 の方がマウスの Rdh16 より高い保存度を示してい

表 1 Gene Ontology Term ごとの共発現類似度の比較
Table 1 Compare gene coexpression similarity by GO Term

GOID	Mean difference	Description
GO:0019083	0.447	viral transcription
GO:0022627	0.441	cytosolic small ribosomal subunit
GO:0022625	0.435	cytosolic large ribosomal subunit
GO:0006415	0.433	translational termination
GO:0007601	-0.0392	visual perception
GO:0050953	-0.0393	sensory perception of light stimulus
GO:0008188	-0.0499	neuropeptide receptor activity
GO:0042923	-0.0516	neuropeptide binding

るため、Rdh9 の方がより機能的に対応する可能性が高いことを示唆している。

3.2 共発現類似度の傾向

結果を図 2(a) に示す。もし共発現リストがランダムに並んでいれば共発現類似度は 0.0047 になる。しかし、約 2 割の遺伝子がランダム以下の保存度を示し、多くの遺伝子で低い保存度を示したので、共発現は生物種間で変化しやすいと考えられる。

3.3 機能ごとの共発現類似度の比較

GO Term ごとに共発現類似度の比較を行った。有意差が出た GO Term は 299 個だった。有意差があった GO Term の中で最も保存している GO Term と保存していない GO Term のそれぞれ上位 4 つを抜き出したものを表 1 に示す。この表の Mean difference は GO Term を持っている遺伝子の共発現類似度 (図 2(b) の上) の平均から GO Term を持っていない遺伝子の共発現類似度 (図 2(b) の下) の平均を引いたものである。表 1 の結果からヒトとマウスでは転写や翻訳に関わる機能がより保存していて、神経や知覚に関する機能がより変化していると考えられる。

謝辞

- 本研究は、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータを利用しました (<http://sc.hgc.jp/shirokane.html>)。

参考文献

- David Brawand, Magali Soumillon, Anamaria Necșulea, et al. The evolution of gene expression levels in mammalian organs. *NATURE*, Vol. 478, pp. 343–348, 2011.
- Obayashi T and Kinoshita K. COXPRESdb: a database to compare gene coexpression in seven model animals. *Nucleic Acids Res.*, 2010.