



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Whole-genome population analysis of wild house mice (<i>Mus musculus</i>): population genetic structure in Eurasia and its surrounding areas and inference of expansion route associated with human activities [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	藤原, 一道
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(情報科学)
Dissertation Number	甲第15244号
Issue Date	2022-12-26
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/87762
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kazumichi_Fujiwara_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（情報科学） 氏名 藤原 一道

学 位 論 文 題 名

Whole-genome population analysis of wild house mice (*Mus musculus*): population genetic structure in Eurasia and its surrounding areas and inference of expansion route associated with human activities
(野生ハツカネズミ (*Mus musculus*) の全ゲノム集団解析: ユーラシア大陸とその周辺地域における
集団遺伝的構造の解明と人間活動に伴った拡散経路の推定)

ハツカネズミ (*Mus musculus*) は、世界中に広く生息するヒトに片利共生的な小型哺乳類であり、米や小麦などを代表とする穀物を餌として好み、家屋の軒下に営巣を行うことから、人類の移動の歴史と密接な関わりがあると考えられている。現在、ハツカネズミは医学生理学や生命科学の分野を中心に研究において実験用動物として広く利用されている。人類は数百年前にこのハツカネズミを実験用マウス系統として確立し、ヒトとの類似性を見出してモデル生物として研究をおこなってきた。実験用マウスの様々な系統は多くの研究者によって研究されているが、その元となった野生のハツカネズミの遺伝的背景はあまり研究されていなかった。これまで、生態学や系統地理学の分野において、野生動物の研究は主にシトクロム b や D-Loop 領域といったミトコンドリアの特定の遺伝子や領域、または常染色体のマイクロサテライトなどの限られた配列を用いて、種間や亜種間の遺伝的関係性を論じられてきた。しかし、ミトコンドリアから得られる情報は母系祖先しか明らかにできず、またマイクロサテライトを用いた解析は解像度が低いため、より詳細な種の歴史を明らかにするためには全ゲノム配列を用いた解析が必要不可欠である。そこで本研究では、ユーラシア大陸の広範囲な地域から採取された 100 個体以上の野生ハツカネズミの全ゲノム配列を決定し、その遺伝的多様性の解明と人類の移動に伴った拡散経路の歴史を推定することを目的とした。最初に行った研究では、ユーラシア大陸、特に東アジア、東南アジア、南アジアから収集した野生ハツカネズミのサンプル 98 個体の全ゲノム配列を決定し、その遺伝的多様性と亜種間の系統的关系を解析した。ヒトと比較して、ハツカネズミは遺伝的に多様であることは知られているが、世界規模での野生ハツカネズミの遺伝的背景は今まで十分に理解されていなかった。先行研究から、南アジアのインド北部を起源とする野生ハツカネズミは、約 11 万年前から 50 万年前にほぼ同時に 3 つの主要な亜種 (*Mus musculus musculus*, *Mus musculus castaneus*, *Mus musculus domesticus*) に分岐したとされている。その後、約 1 万年前の先史時代から現代にわたってヒトの移動に伴って世界中に拡散していった。その際に亜種間の二次的接触を頻繁に行ってきたとされ、それによって野生ハツカネズミの遺伝的背景は非常に複雑になったと考えられている。本研究で解析を行った結果、ハツカネズミは 3 つの主要な亜種に対応すると見られる、3 つの主要な遺伝的要素から構成されることが確認され、日本や中国をはじめとする東アジアでは、亜種間の混血を示す個体がこれまで認識されていたよりも広い地域で数多く存在することが判明した。さらに、いくつかの個体では、ミトコンドリアゲノムと常染色体ゲノムの間で系統の不一致パターンが見られた。混血の度合いが

少なく、3つの亜種それぞれ本来の遺伝的要素を保持していると思われる集団は、解析の結果からドイツ (*M. m. domesticus*)、韓国 (*M. m. musculus*)、インドのヒマラヤ山脈 (*M. m. castaneus*) の3つであることが判明した。この3亜種の代表個体を用いて、亜種間の分岐のパターンと時期を推定した。その結果、3つの亜種に分岐時期は、187,000-226,000年前と推定され、*M. m. musculus* と *M. m. castaneus* が最も遺伝的に近いことが示された。

次に行った研究では、野生ハツカネズミとヒトとの密接な関係の歴史の一例として、マダガスカル島の野生ハツカネズミのサンプルに着目して分析を行った。マダガスカル島には元々ネズミ科は生息していなかったことから、ヒトの移動に付随してハツカネズミが移住してきたと考えられ、現在ではハツカネズミはマダガスカル島で最も多く生息するげっ歯類の一つである。マダガスカル島の野生ハツカネズミ研究は他の地域と比較してもあまり進んでおらず、マダガスカル島に生息しているとされるハツカネズミの亜種の種類も曖昧であり、ゲノムレベルでの遺伝的背景は依然として不明であった。これらのマダガスカル島のハツカネズミの遺伝的背景を明らかにすることは、導入時期や移動経路の推定に役立つと考えられる。本研究では、マダガスカルの内陸部で捕獲された5匹の野生ハツカネズミの全ゲノム配列を決定し、ミトコンドリアゲノムと常染色体ゲノムの比較解析も行った。その結果、今回収集した個体のミトコンドリアゲノムの系統は、ハツカネズミ *M. musculus* 種の中で系譜として最も古い基底部に位置する単一クレードを形成していることが確認された。また常染色体ゲノム配列の解析から、マダガスカル個体は南アジア亜種 *M. m. castaneus* に最も近縁であるが、西部ヨーロッパ亜種 *M. m. domesticus* の遺伝的要素も含まれていることが判明した。ミトコンドリアと常染色体のゲノムデータからは、このハツカネズミ集団は1000-3000年前に強いボトルネック効果を経験したことが観察された。我々の最初の研究で解析した世界中の *M. musculus* のサンプルとの比較では、マダガスカルサンプルはインド洋沿岸および島嶼地域の広範囲に渡る多くのCASサンプルと強い遺伝的親和性を示し、それらのサンプルとの分岐年代は約4000年前と推定された。

最後の研究では、東アジアの野生ハツカネズミ、特に中国と日本列島について詳しい解析を行った。東アジアでは、*M. m. musculus* と *M. m. castaneus* の雑種が広く分布していることが知られている。先行研究では、日本にはミトコンドリア解析から *M. m. musculus* 型と *M. m. castaneus* 型が北海道・東北と本州に分かれているとされていた。しかし我々の常染色体を用いた解析では、日本列島の個体は遺伝的多様性が日本海側と太平洋側に分かれており、ミトコンドリアの傾向とは異なる傾向を示した。また中国の個体については、ミトコンドリア解析から長江を境に *M. m. musculus* 型と *M. m. castaneus* 型が分かれていることが確認されていた。しかし我々のY染色体の解析からは、Y染色体においては *M. m. musculus* 型が日本列島を含む東アジア一帯のY染色体の多様性を完全に置き換えていることが示唆された。