

令和元年 12 月 10 日

報道機関 各位

東北大学大学院生命科学研究科

人類は不安やうつ傾向が高まる方向に進化した可能性を示唆 VMAT1 遺伝子変異の機能変化の解析から

【発表のポイント】

- モノアミン神経伝達物質*1 の輸送に関わる *VMAT1* 遺伝子の変異は、私たちの性格や個性に影響を与えることが報告されています。
- VMAT1* 遺伝子には、人類系統特異的な2つのアミノ酸置換(130Glu 人 Gly および 136Asn 人類系統)が生じており、これらは人類の進化過程で自然選択を受けてきたと考えられます。
- 本研究では、人類の進化過程で生じた可能性のある5つの *VMAT1* タンパク質を人工的に再現し、その神経伝達物質の取り込みを可視化することで、人類の進化過程における *VMAT1* 遺伝子の機能的変化を明らかにしました。
- VMAT1* タンパク質の神経伝達物質の取り込みは、ヒトの進化過程で減少したことが明らかとなりました。
- 先行研究と合わせて考えると、人類進化の初期において不安やうつ傾向が高まる方向に進化した可能性が示唆されました。

【概要】

東北大学大学院生命科学研究科の佐藤大気(博士後期課程学生)と永井友朗助教(研究当時、現福島県立医科大学助教)、大橋一正教授、河田雅圭教授らは、発現ベクターへの人工的な変異導入と蛍光神経伝達物質を用いて、神経伝達物質の輸送に関わる *VMAT1* 遺伝子が人類の進化過程で経た機能的変化を明らかにしました。これは、人類の進化過程において、不安やうつを感じやすい方向に進化した可能性を示す重要な報告であり、私たちの性格や精神疾患の進化的意義について示唆を与える研究成果です。本研究結果は、12月2日付で *BMC Evolutionary Biology* 誌(電子版)に掲載されました。

【詳細な説明】

セロトニンやドーパミンといったモノアミン神経伝達物質は、私たちの認知・情動機能において重要な働きを担っています。その進化的起源は後生動物まで遡るほど古く、関連遺伝子の機能は進化的に強く保存されている一方で、私たちヒトを含めた霊長類において、それらの関連遺伝子の変異が、近縁種間の社会性や攻撃性の違いに大きな影響を与えている可能性が報告されています。

私たちがこれまでに行った研究により、神経や分泌細胞内で分泌小胞に神経伝達物質を運搬する小胞モノアミントランスポーター1 (*VMAT1*) 遺伝子が、人類の進化過程で自然選択を受け、進化してきたことが示唆されました。*VMAT1* 遺伝子の 130 番目と 136 番目のアミノ酸座位では、それぞれ、グルタミン酸 (Glu) からグリシン (Gly)、アスパラギン (Asn) からスレオニン (Thr) へと、人類系統で進化したことが明らかとなっています (図1)。また、現代人においては、136 番目のアミノ酸が Ile (イソロイシン) 型の人もある一定数おり、Ile 型の人に比べて Thr 型の人の方が、うつや不安傾向が強いことが報告されています。さらに、放射性標識神経伝達物質を用いてタンパク質の機能を調べた先行研究により、136 番目が Thr 型だと Ile 型に比べて *VMAT1* の神経伝達物質の取り込みが低いことが明らかとなっています。一方で、人類進化の初期において生じた2つのアミノ酸置換 (130Glu→Gly および 136Asn→Thr) が、*VMAT1* タンパク質の神経伝達物質の取り込みに与えた影響は不明でした。

そこで本研究では、チンパンジーとの共通祖先から人類の進化過程で生じた可能性のある5つの *VMAT1* タンパク質を人工的に再現し、蛍光神経伝達物質を用いて、各遺伝子型の *VMAT1* タンパク質の神経伝達物質の取り込み能力を定量、比較しました。その結果、人類進化の初期において *VMAT1* タンパク質によるモノアミン神経伝達物質の取り込みは低下したことが明らかとなりました (図2)。130Gly/136Thr と強い不安・うつ傾向との関連を示している先行研究をふまえると、これは、人類進化の初期において不安やうつ傾向が強まる方向に進化した可能性を示しています。一方で、その後に出現した 136Ile 型が抗不安傾向をしめし、頻度を増したことをふまえると、過去と現在では神経伝達に関わる経路に異なる選択圧がかかっている可能性が考えられます。本研究成果は、認知や情動機能に関わる神経伝達物質の調節機構が、人類の進化過程で独自の進化を遂げた可能性を示しており、私たちの精神的個性や精神・神経疾患の生物学的意義について示唆を与えると期待されます。

本研究の成果は、12月2日に *BMC Evolutionary Biology* 誌に掲載されました。本論文はオープンアクセスで、自由に閲覧可能です。

本研究は、文部科学省科学研究費、新学術領域「個性創発脳」(17H05934 および 19H04892)の支援を受けて行われました。

【図】

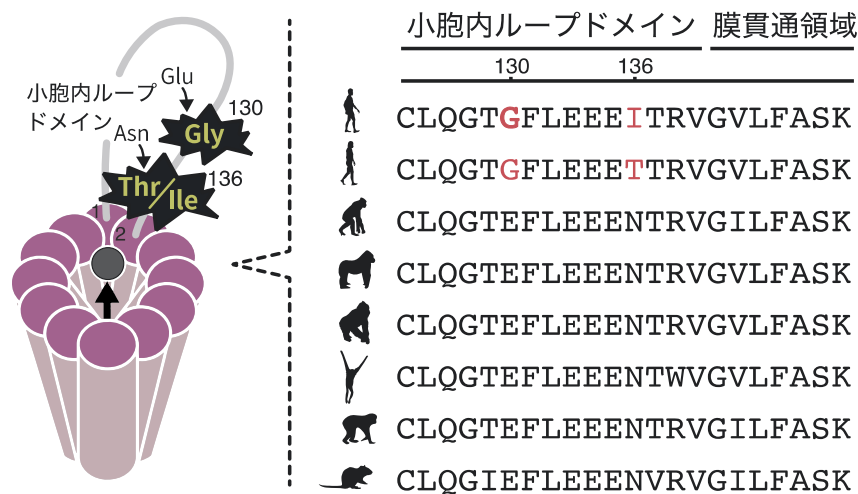


図 1. VMAT1 (小胞モノアミントランスポーター1) の模式図と遺伝子配列の進化。神経細胞内でシナプス小胞にセロトニンやドーパミンといったモノアミン神経伝達物質を蓄える働きを持つ。人類の進化過程で 130 番目と 136 番目のアミノ酸座位に、それぞれグルタミン酸 (Glu) からグリシン (Gly)、アスパラギン (Asn) からスレオニン (Thr) へ置換が生じている。

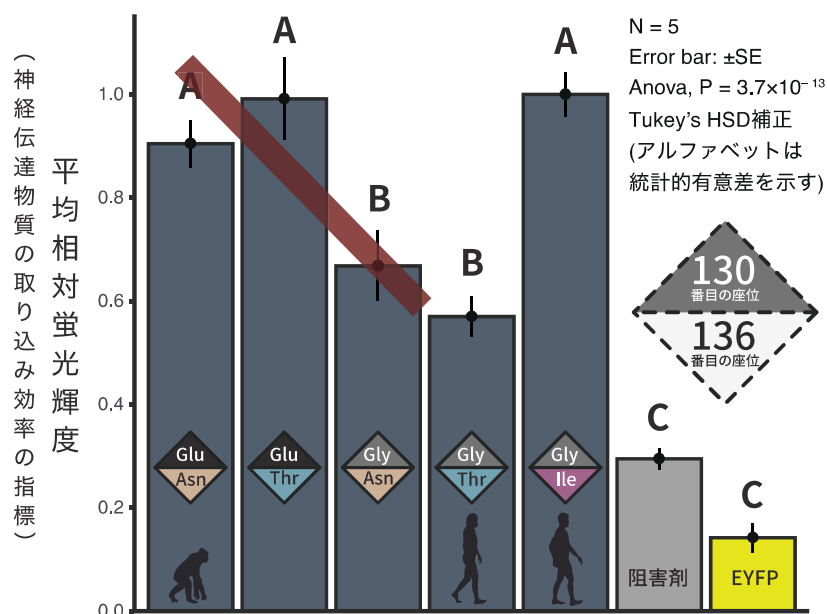


図 2. 各 VMAT1 遺伝子型の神経伝達物質の取り込み効率。チンパンジーとの共通祖先(左)から人類系統に至る過程で、VMAT1 の神経伝達物質の取り込みは減少する方向に進化した。一方で近年 (約 10 万年前)、新たな遺伝子型である Ile 型が出現し、こちらは神経伝達物質の取り込み効率が非常に高いことから、人類進化の初期とは異なる選択圧がかかったと推測される。

【用語説明】

*1 モノアミン神経伝達物質

アミノ基を一個だけ含む神経伝達物質の総称であり、セロトニン、ノルアドレナリン、アドレナリン、ヒスタミン、ドーパミンなどが含まれる。そのうち、VMAT1 はヒスタミン以外を輸送し、特にセロトニンの輸送効率が高いことが知られている。

【論文題目】

題目: Human-specific mutations in VMAT1 confer functional changes and multi-directional evolution in the regulation of monoamine circuits.

著者: Daiki X. Sato, Yuu Ishii, Tomoaki Nagai, Kazumasa Ohashi, Masakado Kawata

雑誌: BMC Evolutionary Biology

DOI: 10.1186/s12862-019-1543-8

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科

担当 河田 雅圭 (かわた まさかど)

電話番号: 022-795-6688

Eメール: kawata@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

担当 高橋 さやか(たかはし さやか)

電話番号: 022-217-6193

Eメール: lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp