

2026 年 9 月 18 日

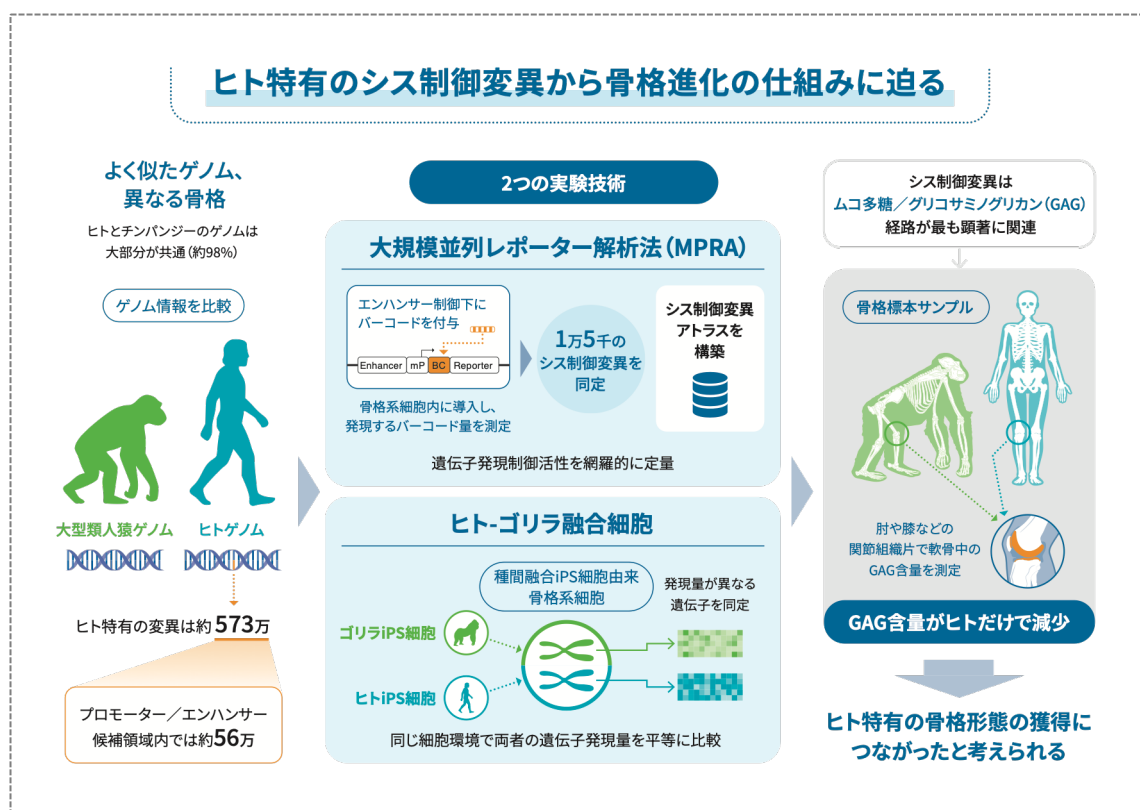
ヒト骨格系進化に関わる「シス制御変異アトラス」を構築

概要

ヒトは大型の脳や二足歩行に適した骨格系など、様々な形態的特徴を持っています。このような特徴がどのような遺伝的要因によって獲得されたのかは、依然として明らかになっていません。ヒトとチンパンジーのゲノム^{<注1>}は98%相同であり、残りのたった2%の中に両者を分ける重要な変異が含まれているにも関わらず、その大部分は未発見のまま埋もれています。

京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点（WPI-ASHBi）井上詞貴 特定准教授、Yizhi Yan 同特定研究員（兼：マギル大学博士課程学生）、ワイツマン科学研究所 David Gokhman 主任研究者、Nadav Mishol 同修士課程学生らの研究グループは、2つのユニークな実験技術、大規模並列レポーター解析法（MPRA）^{<注2>}およびヒト-ゴリラ融合細胞^{<注3>}を用いることで、ヒト骨格系の進化に関わる遺伝子発現制御機能を網羅した『シス制御変異^{<注4>}アトラス』を世界で初めて構築しました。これにより、軟骨組織の維持や細胞シグナル調節に関わるグリコサミノグリカン（ムコ多糖）^{<注5>}が、ヒト進化の過程で減少していることを見出しました。この発見は、ヒト特有の骨格形態がどのように進化したのかを理解する手がかりとなるだけでなく、ヒト特有の骨格系疾患の解明にもつながることが期待されます。

本研究成果は、2026 年 9 月 23 日午後 4 時（英国時間、日本時間 9 月 24 日午前 0 時）に *Nature* 誌にオンライン掲載されます。



<研究の背景>

ヒトは他の大型類人猿と比べ様々な形態的特徴を持っています。例えば大型の脳やそれに伴う高度な知能、特徴的な発声や二足歩行に適した骨格系器官などです。そのような特徴がどのように獲得され進化してきたのかを理解することは、ヒト特有の病気の理解や治療にも繋がる重要な課題です。しかしながら、このようなヒト固有の特徴について、表現型レベルの理解は進んでいるものの、DNA レベルの理解はほとんど成されていません。私たちヒトをヒトたらしめる遺伝的要因がゲノムのどこに存在するのか、これまで謎に包まれていました。

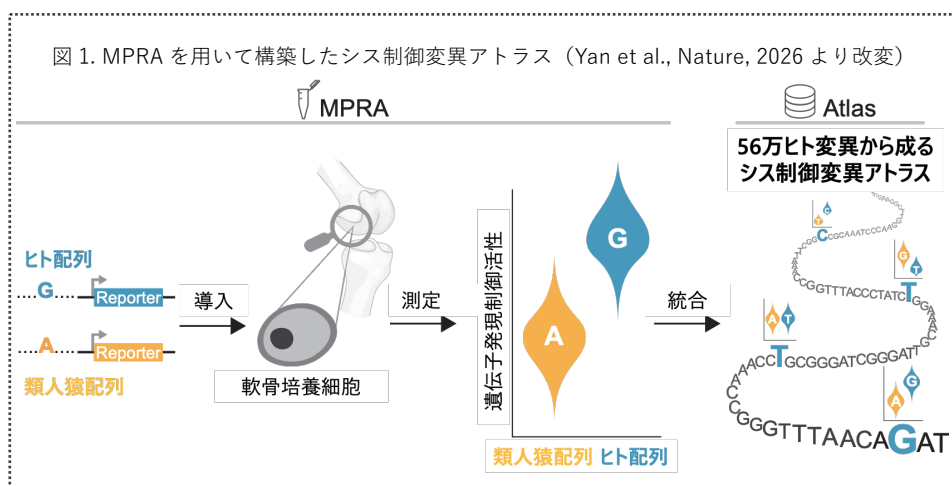
ヒトゲノムはおよそ 30 億塩基対から成り、最も近縁の現生種であるチンパンジーとの差は 1-4%です。一方、タンパク質の設計図である遺伝子の塩基配列は、ヒトとチンパンジーの間でほとんど違いがありません。このことから、ヒト進化を担う遺伝的要因の多くは、遺伝子そのものの变化ではなく、遺伝子の発現量や発現パターンを変える「シス制御変異」に由来すると考えられています。このようなシス制御変異は、プロモーター<注6>やエンハンサー<注7>と呼ばれる DNA 配列の中にしばしば生じます。しかしながら、そのような変異の一つ一つについて、実際に遺伝子発現を変える重要なシス制御変異であるのか、あるいは遺伝子発現に影響しない中立変異<注8>であるのかを区別することは技術的に困難でした。そのため、ヒト進化を担う遺伝的要因の解明はこれまで実現されませんでした。

<研究手法・成果>

本研究では、ヒト特有の形態の中から骨格系の進化に注目し、2つのユニークな実験技術（大規模並列レポーター解析法（MPRA）およびヒト-ゴリラ融合細胞）を用いることで、重要なシス制御変異を網羅的に同定することに成功しました。

ヒトだけで生じた変異の機能を網羅的に解析

まず、データベースに登録されている 1 万 5 千人以上のヒトゲノム情報と、139 個体の大型類人猿ゲノム（チンパンジー、ボノボ、ゴリラ、オランウータンを含む）を丁寧に比較し、ヒトだけで生じた変異をおよそ 573 万見出しました。このうち、プロモーターやエンハンサーの候補領域内に存在するものはおよそ 56 万でした。次に、この 56 万変異を含むヒト型 DNA 配列と、変異を持たない大型類人猿配列を全て人工合成し、培養軟骨細胞を用いて MPRA 実験を行いました（図 1）。MPRA は、合成したエンハンサー配列それぞれの制御下にランダムな 15 塩基対（バーコード）を付与し、細胞内で発現するバーコード量を測定することで、エンハンサーの活性を大規模網羅的に定量する技術です。その結果、この 56 万変異配列のうちおよそ 1 万 5 千が、遺伝子発現に影響する重要なシス制御変異であることがわかりました。これは、ヒトとチンパンジーの DNA の単なる比較ではなく、その制御機能に着目して構築した世界初のシス制御変異アトラス（全体像）です。



ヒト-ゴリラ融合細胞を用いて遺伝子発現差を比較

次に、ヒトとゴリラの iPS 細胞^{<注 9>}を融合させた種間融合 iPS 細胞を作製し、骨軟骨前駆細胞^{<注 10>}へ分化させ、ヒトとゴリラの遺伝子発現差を網羅的に解析しました(図 2)。このような融合細胞では、ヒトとゴリラの染色体が同じ細胞環境を共有しているため、両者の遺伝子発現量を培養実験条件等に左右されることなく平等に比較することが可能になります。また、先行研究において作製されたヒト-チンパンジー融合細胞についても同様に遺伝子発現差を解析し、ヒトと大型類人猿で発現量が異なる遺伝子を多数同定しました。

ヒト軟骨でグリコサミノグリカン(ムコ多糖)が減少していることを発見

さらに、MPRA および融合細胞から得られた結果と表現型との関連を検証しました。MPRA により同定したシス制御変異がどのような遺伝子の近傍に局在しているのかを検証するため、オントロジー解析(生物学的集合知に基づく機能関連解析)^{<注 11>}を行ったところ、グリコサミノグリカン(GAG)経路が最も顕著に関連していることがわかりました。GAG はムコ多糖とも呼ばれ、細胞外の主要成分として軟骨組織の構造維持や細胞シグナルの調節に関与する多糖類です。また、ヒト-ゴリラ融合骨軟骨細胞の解析から、GAG 関連遺伝子の多くでヒト遺伝子の発現量がゴリラ遺伝子に比べて低下していることがわかりました。すなわち、ヒトで生じたシス制御変異により GAG 関連遺伝子の発現が減少したと考えられます。そこで、ヒトと大型類人猿の骨格標本サンプルから、肘や膝など多数の関節組織片を採取し GAG 含量を測定したところ、大型類人猿の間では GAG 含量がほぼ一致している一方、ヒトだけで減少していることが示されました(図 3)。以上から、ヒト進化の過程で、GAG 関連遺伝子の発現を制御するエンハンサーに変異が蓄積し、軟骨において GAG が減少した結果、大きく発達した前頭骨や湾曲した腰椎などヒト特有の骨格形態の獲得につながったと考えられます。加えて、ヒトだけで生じた GAG の減少は、変形性関節症などヒトに多く見られる疾患の原因になった可能性も示唆されます。

図 2. ヒト-ゴリラ融合細胞
(Yan et al., Nature, 2026 より改変)

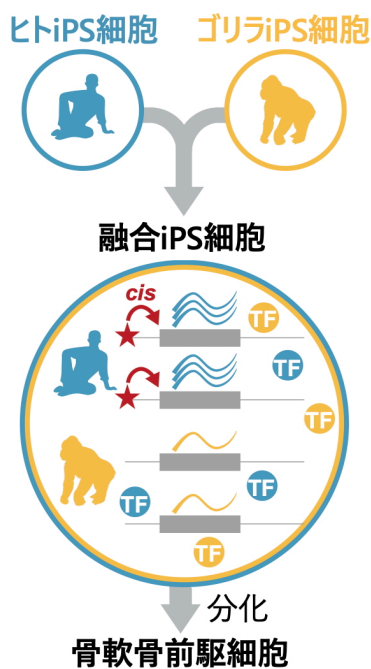
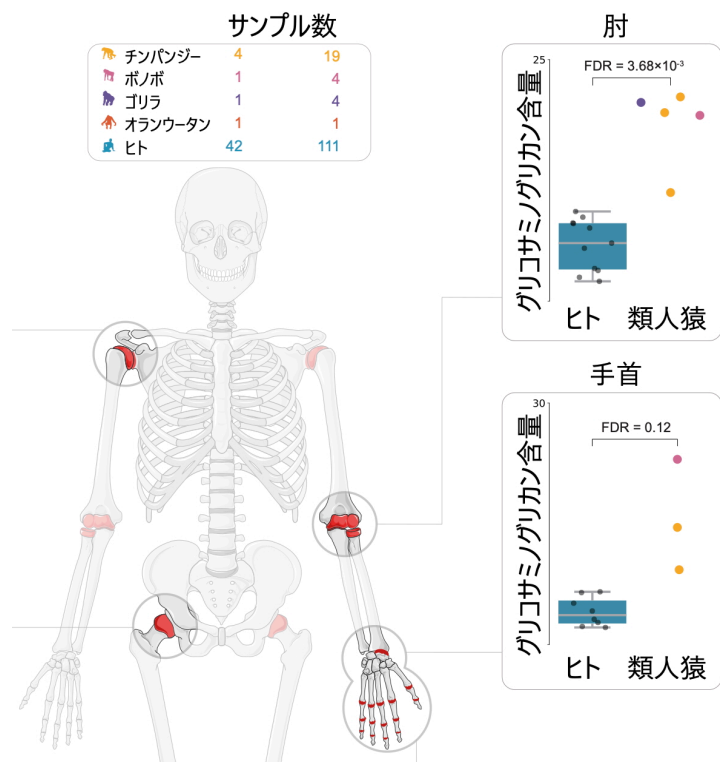


図 3. ヒトと大型類人猿の軟骨における GAG 含量比較
(Yan et al., Nature, 2026 より改変)



<展望>

ヒトの形態的な進化は、骨格系だけでなく、脳や皮膚など様々な組織器官に見られます。本研究で用いた MPRA と融合細胞を組み合わせた手法は、ゲノム配列の違いを単に比較するだけでなく、それらの違いが細胞内でどのように遺伝子発現を変化させ、ヒト特有の形質の獲得につながったのかを機能的に明らかにするための有効なアプローチです。今後、この手法を多様な細胞種に応用することで、ヒト固有の形態や生理機能を生み出した分子メカニズムの理解がさらに進むと期待されます。

<研究プロジェクトについて>

本研究は、以下の支援を受けて実施されました。

- 日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業（PRIME）性差・個人差の機構解明と予測技術の創出「飽和変異 MPRA による遺伝子発現制御領域の 1 塩基解像度機能解析と予測」（JP24gm7010002）（井上詞貴）
- 日本学術振興会 科学研究費助成事業・基盤研究（B）「ヒト特性に関わるノンコーディング変異の網羅的同定」（JP24K02004）（井上詞貴）
- 武田科学振興財団 生命科学研究助成「大規模並列レポーターアッセイによるヒト特性と非コードゲノム進化の解明」（井上詞貴）
- 三菱財団自然科学研究助成 一般助成「ヒト特性を担う遺伝子制御領域の大規模機能アノテーション」（井上詞貴）

<研究者のコメント>

本研究は、ヒト骨格系進化における「シス制御変異アトラス」を構築することで、進化生物学における長年の謎であった、遺伝子発現調節がどのようにヒト固有の進化を導いたかの一端を明らかとしました。今後、私たちが用いた統合的アプローチを応用することで、「ヒトらしさ」の遺伝的設計図の解読が進み、ヒト特有の疾患に対する理解が進むことが期待されます。実験をやり遂げるまでの道のりは試行錯誤の連続でしたが、大きな挑戦であったと同時に非常にやりがいのあるものでした。このような素晴らしいチームの一員として本成果に貢献できたことを心から感謝し誇りに思っています。（Yizhi Yan）

<用語解説>

1. ゲノム：生物がもつ遺伝情報全体のこと。ヒトでは約 30 億塩基対の DNA からなり、体の形や働きをつくるための情報がすべて含まれています。
2. 大規模並列レポーター解析法（MPRA, Massively Parallel Reporter Assay）：多数のプロモーターやエンハンサー配列について、遺伝子発現を調節する働きを一度に調べる実験手法。プロモーターやエンハンサーに繋げたランダム 15 塩基対配列（バーコードと呼ばれる）が細胞内でどれくらい発現するかを計数することで、その活性を定量します。
3. 融合細胞：異なる細胞の細胞膜を化学的に融合させて作製します。それぞれ 2 本の染色体が合わさって 4 倍体となりますが、正常に増殖分化することを確認します。本研究では、ヒトとゴリラの染色体が同じ細胞環境を共有するため、両者の遺伝子発現を平等に比較できます。
4. シス制御変異：遺伝子そのものではなく、遺伝子の発現量や発現パターンを変化させる変異のこと。プロモーターやエンハンサーなど、遺伝子の働きを調節する DNA 領域にしばしば生じます。

5. グリコサミノグリカン (GAG)：ムコ多糖とも呼ばれる糖鎖の一種。軟骨細胞や神経細胞の周囲にある細胞外基質の主要な成分の一つで、組織の構造維持、弾力性、水分保持、細胞間の情報伝達などに関わります。
6. プロモーター：遺伝子のすぐ上流にあり、遺伝子の読み取り開始に関わる DNA 領域のこと。
7. エンハンサー：遺伝子の近く、または遠く離れた場所に存在し、細胞の種類や外部刺激に応じてその遺伝子の発現量や発現パターンを調節する DNA 領域のこと。
8. 中立変異：生物の生存や繁殖にほとんど影響しないと考えられる変異のこと。このような変異は、自然選択ではなく偶然によって集団内に残ることがあります。
9. iPS 細胞：様々な細胞に分化できる人工多能性幹細胞。皮膚や血液などの体細胞に特定の因子を導入して作製されます。
10. 骨軟骨前駆細胞：骨や軟骨をつくる途中段階の細胞のこと。
11. オントロジー解析：データベースに蓄積された多数の遺伝子機能や生物学的経路の情報を元に、特定の遺伝子の組み合わせがどのような生命現象に最も関連しているかを調べる解析方法です。

<論文書誌情報>

Yan, Y.*, Mishol, N.*, Lange, K., Zhang, Z., Bodek, G., Kigel, A., Priel, N., Egyes, N., Ronen, O., Nini, I., Rotenstreich, L., Philosoph, A., Martinez, S., Beltramone, S., Tsujikawa, R., Rozenblatt, A., Wange, L.E., Torralvo, M., Hirsh, G., Elboim, Y., Viukov, S., Korenfeld, I., Kandadai, M.D., Cluzeau, O., Nissim-Rafinia, M., Meshorer, E., Hanna, J.H., Vereecke, E., Marom, A., Kuhlwilm, M., Bourque, G., Marques-Bonet, T., Fishilevich, S., Inoue, F.^, and Gokhman, D.^ The Gene Regulatory Evolution of the Human Skeleton. *Nature*. DOI: 10.1038/s41586-026-11053-x

* equal contribution

^ co-corresponding authors

<お問い合わせ先>

井上詞貴 (いのうえふみたか)

京都大学・ヒト生物学高等研究拠点 (WPI-ASHBi)、特定准教授

TEL：075-753-9893

E-mail：inoue.fumitaka.7a@kyoto-u.ac.jp

研究室ウェブサイト：<https://sites.google.com/view/inouelabwebsite/home>

<報道に関するお問い合わせ>

京都大学高等研究院 ヒト生物学高等研究拠点 (WPI-ASHBi)

Tel：075-753-9879

E-mail：ashbi-pr@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp