

全ゲノム重複と魚類の進化

誌名	魚類學雜誌
ISSN	00215090
著者名	佐藤,行人 西田,睦
発行元	日本魚學振興會
巻/号	56巻2号
掲載ページ	p. 89-109
発行年月	2009年11月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



全ゲノム重複と魚類の進化

佐藤行人^{1,2}・西田 睦¹

¹〒164-8639 東京都中野区南台1-15-1 東京大学海洋研究所海洋生命科学部門

²現住所：〒411-8540 静岡県三島市谷田1111 国立遺伝学研究所集団遺伝研究部門

(2009年3月6日受付；2009年8月3日改訂；2009年8月7日受理)

キーワード：倍数化，遺伝子重複，脊椎動物，進化

魚類学雑誌

Japanese Journal of
Ichthyology

© The Ichthyological Society of Japan 2009

Yukuto Sato* and Mutsumi Nishida. 2009. Whole genome duplication and the evolution of fishes. *Japan. J. Ichthyol.*, 56(2): 89-109.

Abstract Whole-genome duplication (WGD), which produces a massive number of duplicated genes, is believed to be one of the major evolutionary events that shaped the vertebrate genome organizations. Here, we integrate information from recent researches on WGDs in vertebrate evolution, specifically focusing on the studies of teleost fish genomes. Recent whole-genome analyses confirmed that the jawed vertebrates, including chondrichthyans, sarcopterygians and actinopterygians, experienced two rounds of WGD (i.e., first-round [1R]- and second-round [2R]-WGD) early in their evolution, and that teleost ancestor experienced a subsequent additional WGD (3R-WGD). The 3R-WGD was initially supported by phylogenetic analysis and generation-time inferences for teleost-specific duplicate genes, implying that the 3R-WGD occurred 320-400 million years ago in a teleost ancestor, but after its divergence from living non-teleost actinopterygians (bichir, sturgeon, bowfin and gar). The 3R-WGD was confirmed by detailed whole genome analyses of *Tetraodon* and medaka. The teleost ancestor was shown to have had 12-13 chromosomes per haploid set, all of which were duplicated by the 3R-WGD before the divergence of the modern teleost lineages. On the other hand, although most of tetrapods (excluding a few lineages of amphibians and reptiles) have not experienced an additional WGD, they have experienced repeated inter-chromosomal rearrangements throughout the whole genome. Therefore, different types of chromosomal events appear to have characterized the genome organization of teleosts and tetrapods. The 3R-WGD is an evolutionarily recent WGD. Consequently, teleost genomes retain many more WGD-derived duplicates and "traces" of their evolution than those of tetrapods, suggesting the usefulness of teleosts for investigating the consequences of WGD. In addition, the remarkable morphological, physiological and ecological diversity of teleosts may facilitate future studies regarding macro-phenotypic evolution on the basis of genetic/genomic information. We highlight the teleosts with 3R-WGD as unique models for understanding vertebrate ecology and evolution.

*Corresponding author: Division of Population Genetics, National Institute of Genetics, Yata 1111, Mishima, Shizuoka 411-8540, Japan (e-mail: yuksato@lab.nig.ac.jp)

魚類を含む脊椎動物は、高度に発達した体制や免疫学的・生理学的特質、活発で複雑な行動的特性を有し、それらに基礎づけられた広範な環境適応性を示すグループで、地球上でもっと

も繁栄している動物群の1つである。そのような脊椎動物の特性と繁栄の背後には、極めて多数のタンパク質コーディング遺伝子やそれらの制御因子が、脊椎動物を特徴づける遺伝的基盤として存在

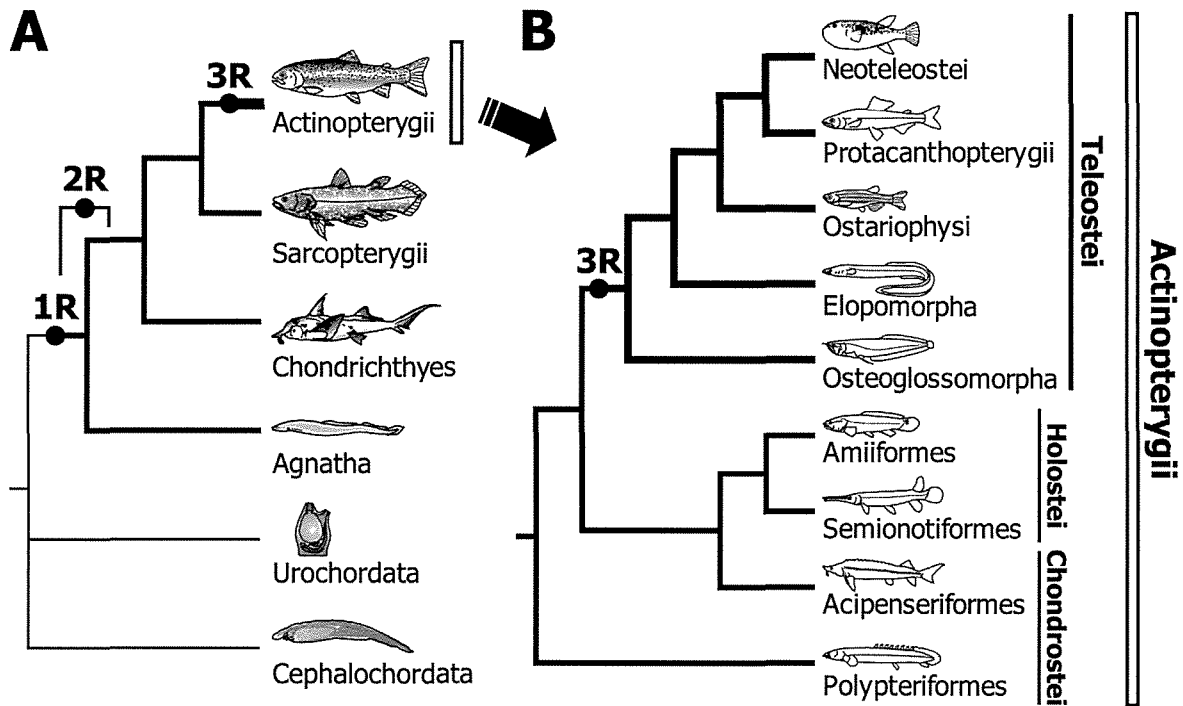


Fig. 1. Proposed timings of three whole-genome duplication (WGD) events in vertebrate phylogeny and evolution. 1R, 2R and 3R indicate first, second and third-rounds of WGD, respectively. (A) Vertebrate phylogeny and proposed timing of the 1R- (Stadler et al., 2004), 2R- (Robinson-Rechavi et al., 2004; Venkatesh et al., 2007; Kuraku et al., 2009) and 3R-WGD events (Amores et al., 1998; Taylor et al., 2003). (B) Actinopterygian phylogeny (Inoue et al., 2003) and the estimated timing of the 3R-WGD (Chiu et al., 2004; Hoegg et al., 2004; Sato and Nishida, 2007).

しているものと期待される。この主題には、多くの生物学者が長らく関心を寄せ続けてきた。

こうした脊椎動物が形成されるにあたって、その初期進化過程で、2回から3回の全ゲノム重複 (whole genome duplication, WGD) があったという考えが提起されてきた (Ohno, 1970; Lundin, 1993; Holland et al., 1994; Amores et al., 1998)。ゲノム重複とは、ゲノムを構成する染色体セットならびに保持される遺伝情報 (遺伝子その他) が、全て倍化するイベントのことである。したがってゲノム重複が起きると、余剰な遺伝子が大量に生じることになる。余剰遺伝子は、新しい機能をもった新規の遺伝子が進化する上での主要な一次的素材であると考えられている (Ohno, 1970)。脊椎動物進化の初期に起きたゲノム重複は、それゆえ様々な生物機能をもった新しい遺伝子を多数生み出したことで、脊椎動物に固有な特質の進化に寄与してきた可能性がある。

近年大幅に進展した全ゲノムデータの比較研究から、脊椎動物全体や有顎類全体といった大系統

のレベルで共有される太古のゲノム重複が、脊椎動物の進化過程で実際に合計3回起きたことが確実視できるようになった (Fig. 1; Panopoulou et al., 2003; Christoffels et al., 2004; Mulley and Holland, 2004; Vandepoele et al., 2004; Dehal and Boore, 2005; Panopoulou and Poustka, 2005; Kasahara et al., 2007; Nakatani et al., 2007; Putnam et al., 2008)。これらのゲノム重複イベントはそれぞれ、脊椎動物 (Vertebrata) 全ての共通祖先、脊椎動物もしくは有顎類 (Gnathostomata) の共通祖先 (Fig. 1A)、および真骨類 (Teleostei) の共通祖先 (Fig. 1B) において1回ずつ起きたと推定されており、それぞれ first-round (1R)-WGD, second-round (2R)-WGD, third-round (3R)-WGD と呼ばれている (脊椎動物 Vertebrata という用語は、円口類の単系統性を支持する近年の知見に基づき、ここではヌタウナギ類を含めた意味で用いている; Furlong and Holland, 2002a; Takezaki et al., 2003; Kuratani and Ota, 2008)。興味深いことは、四肢動物を含む肉鰭類のゲノムは、無脊椎動物と分岐した後に 1R-WGD

と2R-WGDのみを経験したと推定されている一方で (Fig. 1A; Dehal and Boore, 2005; Nakatani et al., 2007; Putnam et al., 2008 ;ただし両生類と爬虫類の一部の系統では、さらにゲノム重複をしたと考えられる倍数性種が存在する), 現生条鰭類の大部分を占める真骨類は、その共通祖先で3回目のゲノム重複 (3R-WGD) を経験したことが明らかになってきたことである (Fig. 1B; Chiu et al., 2004; Hoegg et al., 2004; Jaillon et al., 2004; Kasahara et al., 2007; Sato and Nishida, 2007).

この事実は、真骨類がいくつかの点で注目すべき生物群であることを物語っている。まず、3R-WGDによって生じた大量の魚類特異的な重複遺伝子は、形態・生理・行動・生態などにおいて莫大な多様性を有する真骨類の進化に少なからず寄与してきた可能性がある。こうした観点から、この3R-WGDと真骨類が示す様々な多様性との関連性、例えば種数の多様性との関連や (Vogel, 1998; Meyer and Malaga-Trillo, 1999; Taylor et al., 2001a), 真骨類で多重化している遺伝子族の進化との関連などに関心がもたれ、様々な観点から研究が進められている (e.g., Mulley et al., 2006; Hashiguchi et al., 2007; Hoegg and Meyer, 2007; Siegel et al., 2007; Yu et al., 2007; Douard et al. 2008).

3R-WGDはまた、真骨類の進化・多様性を理解する上で重要なだけでなく、ゲノム重複による脊椎動物進化の実態を解明するためのまたとない優れた研究の枠組みを提供すると期待される。その理由は3R-WGDが、脊椎動物の進化史のなかで比較的近い過去に起きたゲノム重複だからである (Fig. 1). 哺乳類や真骨類を含む有類類全体が経験した1R-WGDおよび2R-WGDは、軟骨魚類 (Chondrichthyes) と真口類 (Teleostomi) が分岐する前の、比較的古い年代に起きたゲノム重複である (Fig. 1A; Robinson-Rechavi et al., 2004; Venkatesh et al., 2007; Kuraku et al., 2009). こうした年代的な古さが制限となるために、現在の脊椎動物ゲノムから、1R-WGDおよび2R-WGDで重複した遺伝子やそれらの進化の痕跡を探索し解析することは容易ではない (Wolfe, 2001; Dehal and Boore, 2005). ところが3R-WGDは、肉鰭類 (Sarcopterygii) と条鰭類 (Actinopterygii) が分岐した後に起きたと推定されており (Fig. 1B; Chiu et al., 2004; Hoegg et al., 2004; Sato and Nishida, 2007), 1R-WGDおよび2R-WGDと比べるとかなり最近に起きたゲノム重複である。このことから真骨類のゲノムには、3R-WGDで重複した遺伝子やそれらの進化の痕跡が、

比較的多く残存しているものと期待される。真骨類ゲノムを研究モデルとすることで、ゲノム重複によって重複した遺伝子やタンパク質の進化、さらには脊椎動物ゲノムの進化の理解が、飛躍的に深まる可能性がある。

さらに指摘されるべき重要な点は、真骨類を含む条鰭類では、比較進化解析を行う上で不可欠な枠組みとなる種間系統関係や系統間の分岐年代が、主にミトコンドリアゲノム全長配列の比較解析に基づいて高い信頼性で推定されていることである (Inoue et al., 2003; Ishiguro et al., 2003; Miya et al., 2003; Saito et al., 2003; Kikugawa et al., 2004; Inoue et al., 2005; Lavoué et al., 2005; Miya et al., 2005; 西田・宮, 2006; Yamanoue et al., 2006; Azuma et al., 2008; Kawahara et al., 2008; Lavoué et al., 2008; Setiamarga et al., 2008; Yamanoue et al., 2008). このような比較進化解析の基礎的枠組みが存在することから、真骨類は、ゲノム重複による脊椎動物進化を理解するためのさらに有力な研究モデルとなる。加えて、真骨類に見られる顕著な形態的、生理的、生態的多様性は、表現型レベルの進化を遺伝子やゲノムの情報に基づいて理解していく上での様々な興味深い研究課題の宝庫であると考えられる。

そこで本稿では、こうした背景を踏まえて、魚類とゲノム重複に関連する最新の知見を進化の視点から取りまとめ、考察することとした。まず脊椎動物の初期進化で起きたゲノム重複イベント、とくに真骨類特異的な3R-WGDについて、最新の全ゲノムデータ解析から得られてきた研究成果をとりまとめて概説する。次に、3R-WGDの進化的意義について、とくに真骨類が示すさまざまな多様性に焦点を当てて考察する。さらに、3R-WGDを経験した真骨類を、遺伝子/タンパク質、遺伝子ファミリー、ゲノム、さらには代謝経路やシグナル伝達経路といったより高次の生物システムの進化を研究するためのモデル系として位置づけ、将来の研究の展望を述べたい。

脊椎動物進化におけるゲノム重複

上述したように、脊椎動物の進化過程では幾度かのゲノム重複が起き、それによって生じた多数の遺伝子が、脊椎動物に固有な形態的、生理的、生態的、行動的特質の進化に寄与してきたものと考えられている。この節では、脊椎動物進化におけるゲノム重複の考えが確立されてきた経緯と、その根拠となってきた遺伝子データについて簡単

にまとめ、それらの考えやデータの限界と問題点についても議論する。本節での議論を土台として、次節において、近年実現した全ゲノムデータ解析に基づく1R-WGD, 2R-WGD, および3R-WGDの検証の成果について概説したい。

(1) 2R-WGD 仮説

ヒトなどの脊椎動物が、ショウジョウバエなどの無脊椎動物と比べて多くの遺伝子をもつ傾向があることは、1960年代前後という比較的早い時期から知られていた。当時発展しつつあった電気泳動法をはじめとする生化学的手法によって、解糖系などの基礎代謝に関わる酵素の遺伝子座数が様々な生物種間で比較された。また、細胞あたりのDNA量(ゲノムサイズ)も盛んに分析された。この結果、脊椎動物の遺伝子座数およびゲノムサイズは共に、無脊椎動物のそれと比べて概して数倍大きいことが明らかとなった。こうした観察に基づいてOhno(1970)は、著書『Evolution by Gene Duplication』において、脊椎動物に見られる遺伝子座数やゲノムサイズの増大が、脊椎動物進化の初期で起きた1回から2回のゲノム重複に起因している可能性を指摘した(いわゆるゲノム重複説; オオノ, 1977)。この説は発表当時から高く評価され、生物進化に興味をもつ研究者に多大な影響を与えてきたものの、この説を実証的に吟味することが可能になったのは、分子生物学が飛躍的な発展を遂げた1990年代以降であった(笠原, 2001)。

1990年代以降の分子生物学の発展、例えばポリメラーゼ連鎖反応法や自動DNAシーケンシング技術の普及などによって、さまざまな生物種の遺伝情報に関する知識が飛躍的に増加した。それらの分析から、脊椎動物が2回のゲノム重複を経たという考え(2R-WGD仮説)と合致するような重複性を示す遺伝子が報告されるようになった(Lundin, 1993; Ohno, 1999; 笠原, 2001; Lundin et al., 2003; 笠原, 2004)。その代表例の1つは、初期発生に関与する転写因子群をコードする*Hox*遺伝子ファミリーである。HOXタンパク質は、脊椎動物やその他の多くの左右相称動物において体節パターンの形成やその前後軸決定に関与する重要な役割をもっており、このHOXをコードする遺伝子群は、脊椎動物では数個から十数個の*Hox*遺伝子がタンデムに並んだ*Hox*遺伝子クラスターとしてゲノム上に存在している(Fig. 2; Gehring, 1998; ゲーリング, 2002; Lemons and McGinnis, 2006)。

脊椎動物に近縁な無脊椎動物であるフロリダナメクジウオ *Branchiostoma floridae* のゲノムが単一の*Hox*遺伝子クラスターをもつ一方で、ヒトなどを含む四肢類のゲノムは、4個の*Hox*遺伝子クラスターをもつ(Fig. 2A; Holland et al., 1994; Hoegg and Meyer, 2005; Amemiya et al., 2008)。このことは、脊椎動物の*Hox*遺伝子クラスターが、少なくとも2回の大きな染色体断片レベルの重複、ないしは、全ゲノムの重複によって増加してきたことを示唆している。このような脊椎動物の遺伝子あるいは遺伝子クラスターの重複性が、同じく初期発生に関わる*Bmp*, *Wnt*, *Notch*などの遺伝子や、免疫系で重要な機能を担う主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex, MHC)遺伝子クラスター、その他アルドラーゼやコラーゲン4型などの様々なタイプの遺伝子でも認められた(Holland et al., 1994; Sidow, 1996; Kasahara et al., 1997; Spring, 1997; Postlethwait et al., 1998; Abi-Rached et al., 2002; Furlong and Holland, 2002b)。こうした事実は2R-WGD仮説とよく合致するとともに、脊椎動物の形態、生理、免疫的特質を担う遺伝子群が、複数のゲノム重複イベントによって多重化し進化してきたことを示唆している。

(2) 3R-WGD 仮説

軟骨魚類や下位条鰭類(条鰭類のうち真骨類に属さない魚類を指すものとし、現生のものとしてポリプテルス目、チョウザメ目、アミア *Amia calva*, ガー目魚類が相当する)は、肉鰭類と同様に4つの*Hox*遺伝子クラスターをもつと推定されている一方で(Longhurst and Joss, 1999; Kim et al., 2000; Chiu et al., 2002; Ledje et al., 2002; Koh et al., 2003; Chiu et al., 2004; Hoegg and Meyer, 2005; Crow et al., 2006; Mulley et al., 2006; Venkatesh et al., 2007)、真骨類に属するトラフグ *Fugu rubripes*, メダカ *Oryzias latipes*, *Danio rerio*などの魚類は、興味深いことに7個の*Hox*遺伝子クラスターをもつことが明らかになった(Fig. 2B; Amores et al., 1998; Naruse et al., 2000; Amores et al., 2004; Kurosawa et al., 2006)。この数は、肉鰭類のそれのおよそ2倍である。このことから真骨類の*Hox*遺伝子クラスターが、肉鰭類と分岐した後に起きた魚類特異的なゲノム重複によって倍化したという仮説が提起された(3R-WGD仮説: Amores et al., 1998; Meyer and Málaga-Trillo, 1999; Ruddle et al., 1999; Aparicio, 2000; Meyer and Van de Peer, 2005)。他の50種類以上の遺伝子においても、真骨類が、四肢類の

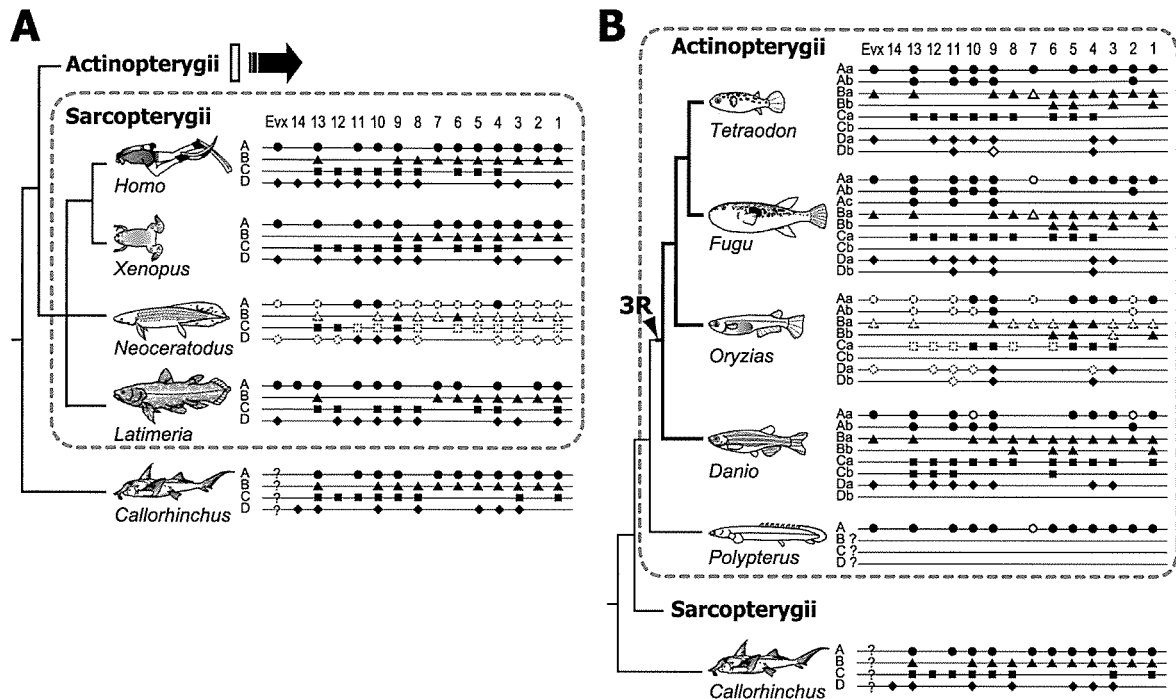


Fig. 2. Duplication of *Hox* gene clusters and following changes of their gene organization in (A) sarcopterygians and (B) actinopterygians. Circles, triangles, squares and diamonds denote *Hox* genes belonging to clusters A, B, C and D, respectively. Filled and open symbols indicate intact genes and pseudogenes, respectively. Dashed symbols indicate the presence of hypothetical genes that have yet to be sequenced (Hoegg and Meyer, 2005). Data sources: pufferfish (*Tetraodon nigroviridis*), Jaillon et al. (2004); fugu (*Fugu rubripes*), Aparicio et al. (1997) and Amores et al. (2004); medaka (*Oryzias latipes*), Naruse et al. (2000) and Kurosawa et al. (2006); zebrafish (*Danio rerio*), Van der Hoeven et al. (1996) and Amores et al. (1998); bichir (*Polypterus senegalus*), Chiu et al. (2004); Australian lungfish (*Neoceratodus forsteri*), Longhurst and Joss (1999); clawed frog (*Xenopus tropicalis*) and human (*Homo sapiens*), Hoegg and Meyer (2005); elephant shark (*Callorhinchus milii*), Venkatesh et al. (2007).

1つの遺伝子に対応する進化的に相同な遺伝子を2つ持つこと（四肢類・真骨類間の「1:2ルール」）が示され、上記の3R-WGD仮説が補強された (Postlethwait et al., 2000; Taylor et al., 2001b; Van de Peer et al., 2001; Taylor et al., 2003; Van de Peer et al., 2003).

以上の経緯から、脊椎動物の初期進化において3回のゲノム重複 (1R-WGD, 2R-WGD, 3R-WGD) が起きてきたという考えが確立された。それによればまず、全脊椎動物の共通祖先において1R-WGDが起き (Stadler et al., 2004)、続いて、無顎類と有顎類が分岐する前 (Kuraku et al., 2009) もしくは分岐した後の後者の共通祖先 (Robinson-Rechavi et al., 2004; Stadler et al., 2004) において2R-WGDが起きた (Fig. 1A)。これらの2回のゲノム重複 (1R-WGDおよび2R-WGD) は軟骨魚類、肉鰭類、

および条鰭類に共有される。さらに、肉鰭類と条鰭類が分岐した後、条鰭類の系統で3R-WGDが起きた。3R-WGDは、核にコードされる幾つかの遺伝子 (*HoxA*, *fzd8*, *sox11*, tyrosinase, および phosphoglucose isomerase 遺伝子) の分析結果から、下位条鰭類と分岐した後の真骨類の共通祖先で起きたと推定されている (Fig. 1B; Chiu et al., 2004; Hoegg et al., 2004; Sato and Nishida, 2007)。

しかしながら以上の考えは、あくまでゲノム中のごく一部の遺伝子の分析に基づいた推察に過ぎず、1R-WGD, 2R-WGD, および3R-WGDの存在を実証したものではない (Horton et al., 2003)。分析された遺伝子の中には、その系統関係が2R-WGDおよび3R-WGD仮説を明確には支持しないものもあることから、脊椎動物ゲノムに見られる遺伝子の重複性が、ゲノム重複ではなくて、独立に何度

も起きた遺伝子重複や染色体断片の重複に由来している可能性も否定できない (Hughes et al., 2001; Martin, 2001; Robinson-Rechavi et al., 2001a, b). また、上のように個々の遺伝子系統樹の樹形からゲノム重複の有無を検討するアプローチには、遺伝子系統樹自体の解像度や信頼性に制限されるといってもその限界がある (Gibson and Spring, 2000). こうしたことから、1R-WGD, 2R-WGD, および 3R-WGD の検証は、最終的には全ゲノムデータを用いた大規模かつ多面的な比較解析 (例えば染色体レベルでの進化過程の推定など) からなされる必要がある。幸運なことに21世紀に入ってから、ヒトやマウスなどの四肢類、および *D. rerio*, イトヨ, メダカ, トラフグ, *Tetraodon nigroviridis* などの複数の真骨類の全ゲノム配列が続々と解読された。こうした豊穡なゲノムデータ群が利用可能となったことで、次節で概説するように、脊椎動物の全ゲノムデータ分析に基づくゲノム重複の検証が実現した。

全ゲノム配列分析によるゲノム重複の検討

2001年にヒトの全ゲノム概要配列が報告されたのを皮切りとして (International Human Genome Sequencing Consortium, 2001), 種々の脊椎動物のゲノム配列が続々と解読された。公開されているゲノムデータの中には、現時点でドラフト配列と言えるレベルには達していないものも一部含まれるが (例えばイエネコ *Felis catus* やグリーンアノール *Anolis carolinensis* など), 全ゲノム解析が進展している脊椎動物の数は2008年末の時点で合計40種に達しようとしている (Ensembl Genome Database, Flicek et al., 2008). 魚類では、5種の真骨類、すなわち *D. rerio*, トラフグ (Aparicio et al., 2002), *T. nigroviridis* (Jaillon et al., 2004), イトヨ *Gasterosteus aculeatus*, メダカ (Kasahara et al., 2007) の全ゲノム配列が公開されている。これらの全ゲノム配列や遺伝子機能データなどの諸生命情報は、Ensembl (<http://ensembl.genomics.org.cn/>) などのウェブデータベースを介して閲覧・取得し、誰もが研究に利用することができる。こうした豊富な一次情報群を活用したゲノム進化研究が可能になったことがおそらく引き金となって、ゲノム重複に関連する論文の出版数が2003年前後から急速に増加した (Fig. 3). 本節ではとくに、真骨類特異的な3R-WGDの検証に焦点を当て、どのような方法論に基づいて過去のゲノム重複が検証されてきたのかを見てみたい。

(1) 重複遺伝子の生成年代推定によるゲノム重複の検証

ゲノム重複が起きると、ゲノムに存在する遺伝子が同時に全て重複する。したがって、四肢類や真骨類の進化の過程でゲノム重複イベントが起きたかどうかを検証するためには、それらの脊椎動物ゲノムに、過去のある特定の時期に集中して重複した遺伝子が多く含まれているかどうかを調べればよい。遺伝子が重複した時期は、重複遺伝子間の分岐年代を推定することにより調べることができる。

3R-WGDの検証においては、真骨類と四肢類の比較ゲノム解析から真骨類特異的な重複遺伝子を探索し、各遺伝子が重複した時期を、肉鰭類と条鰭類の推定分岐年代である4億5千万年前 (Kumar and Hedges, 1998; Hedges and Kumar, 2003) を較正点として推定する方法が主に採られた。このアプローチによってヒトとトラフグのゲノムが比較解析された結果、トラフグゲノムに特異的な重複遺伝子生成のピークが、3億2千万年前から4億万年前の範囲に渡って検出された (Christoffels et al., 2004; Vandepoele et al., 2004; Christoffels et al., 2006). 一方で、こうしたピークに対応するような、同時期に起きたと考えられる大量遺伝子重複の痕跡は、ヒトのゲノムからは検出されない。このことから、肉鰭類と条鰭類が分岐した後に、後者において3R-WGDが起きたことが強く示唆される。また、3R-WGDを経験したと推定されている真骨類の共通祖先 (Fig. 1Bを参照; Chiu et al., 2004; Hoegg et al., 2004; Sato and Nishida, 2007) は、ミトコンドリアゲノム全長配列に基づく分岐年代推定によればおよそ3億から3億2千万年前に存在していたと考えられるが (Inoue et al., 2005; Azuma et al., 2008), この時期は、上述の3R-WGDの推定生起年代 (3億2千万年前から4億万年前) とよく合致している。核ゲノムとミトコンドリアゲノムの両面から、およそ3億年ほど前に存在した真骨類の共通祖先でゲノム重複が起きたという見方が支持されたと言えるだろう。

この重複遺伝子の生成年代に基づくアプローチは、1R-WGDおよび2R-WGDの検証にも適用された。トラフグ、ヒト、カタユウレイボヤ *Ciona intestinalis* のゲノムデータ、およびフロリダナメジウオのEST (expressed sequence tag; cDNAライブラリーから無作為に選んだ多数のクローンについて500から800ヌクレオチド程度の塩基配列を決定

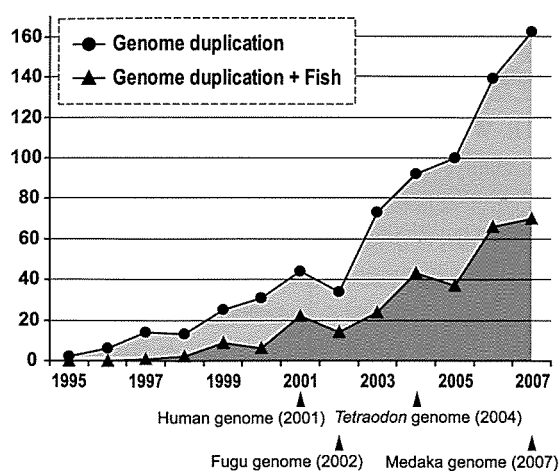


Fig. 3. Increase in numbers of publications on “genome duplication” and “genome duplication and fish.” Values were obtained from queries to the Web of Science database (December 2008; Institute for Scientific Information, Thomson Scientific & Healthcare).

したデータ群)の解析から、1R-WGDと2R-WGDがおおよそ5億から7億年前の間に起きたことが示唆されている (Panopoulou et al., 2003; Dehal and Boore, 2005; Panopoulou and Poustka, 2005). しかしながら、1R-WGDおよび2R-WGDの痕跡と考えられる重複遺伝子生成のシグナルは、3R-WGDのそれと比べて不明瞭であった (Vandepoele et al., 2004のFig. 3を参照). この理由はおそらく、冒頭で述べたように、1R-WGDおよび2R-WGDの起きた年代が極めて古いことにあると思われる. 年代的な古さから、これらのイベントで重複した遺伝子の間の分岐年代を高い精度で分析することが、比較的困難であることが主な原因であろう. 1R-WGDおよび2R-WGDの実証には、以下で述べるように祖先核型の推定からアプローチすることが必須であった.

(2) 祖先核型と染色体レベルの進化史の推定

染色体レベルでのゲノムの進化史は、連鎖解析という遺伝学的手法によって得られる染色体地図や、さらに現在では全ゲノム配列について、複数種間の比較進化解析を行うことによって推定することができる. 染色体地図とは、様々な遺伝マーカー (現在では一塩基多型, マイクロサテライトDNA, EST配列がよく使われる) 間の組み換え頻度を交配実験から測定することで (連鎖解析), 遺伝マーカー間の相対的な位置関係 (連鎖関係) を推定し図示したものである. 染色体地図の作成

には多大な労力が必要とされるが、この仕事は、解読された全ゲノム配列を染色体上に位置づけるための基礎情報としてもたいへん重要である. 真骨類の全ゲノム配列が解読される以前から、*D. rerio*とメダカについて染色体地図が作成され、それらと四肢類のゲノム構造 (主にヒトとマウス) との比較進化解析も試みられた (Postlethwait et al., 2000; Naruse et al., 2004). この時点で染色体上にマッピングされた遺伝子の数は限られていたものの、四肢類と真骨類の共通祖先染色体や祖先核型の推定も試みられており、その結果から3R-WGDの存在が支持されている. その後、*T. nigroviridis*およびメダカの全ゲノムが高い被覆率 (塩基配列が解読され、かつ染色体上に位置づけられたゲノムDNAの割合; *T. nigroviridis*で約64%, メダカで約90%) で解読されたことによって (Jaillon et al., 2004; Kasahara et al., 2007), 四肢類と真骨類の間の相同遺伝子が各々の染色体上にゲノムDNAレベルでどのように分布しているのか (物理地図) を、全ゲノム規模で比較解析することが可能になった.

こうした全ゲノム規模での遺伝子配置比較において重要となる概念の1つに、二重保存シンテニー (doubly conserved synteny, DCS; Kellis et al., 2004; Kasahara et al., 2007; Fig. 4) がある. DCSとは、ゲノム重複を経験していない生物の染色体断片がもつ遺伝子配置 (Fig. 4におけるhuman) と類似した遺伝子配置が、ゲノム重複を経験した生物の2つの染色体断片で観察されることを指す (Fig. 4におけるteleost 1およびteleost 2). このようなDCS領域が真骨類ゲノムの全域から検出されたならば、真骨類がゲノム重複を経験したことが強く支持される. また、多数のDCS領域のゲノム上分布を系統枠に基づいて比較解析することで、過去に起きた染色体再編イベント (分裂, 融合, 転座など) や、真骨類の共通祖先がもっていた核型 (祖先核型) をより高い精度で推定することができる (森下・中谷, 2006).

上記のような全ゲノムデータに基づいた染色体レベルの進化史の推定から、四肢類と分岐した後の真骨類の共通祖先ゲノムはハプロイドあたり12から13個の染色体を有しており、それらの全てが、ゲノム重複 (3R-WGD) によって倍化したことが示された (Fig. 5の「Teleost ancestor」を参照; Jaillon et al., 2004; Kasahara et al., 2007). 3R-WGDの後、真骨類の祖先ゲノムは8回の大規模な再編成 (染色体の分裂, 融合, 部分染色体の転座) を経験し、ハプロイドあたり23から24個の染色体をも

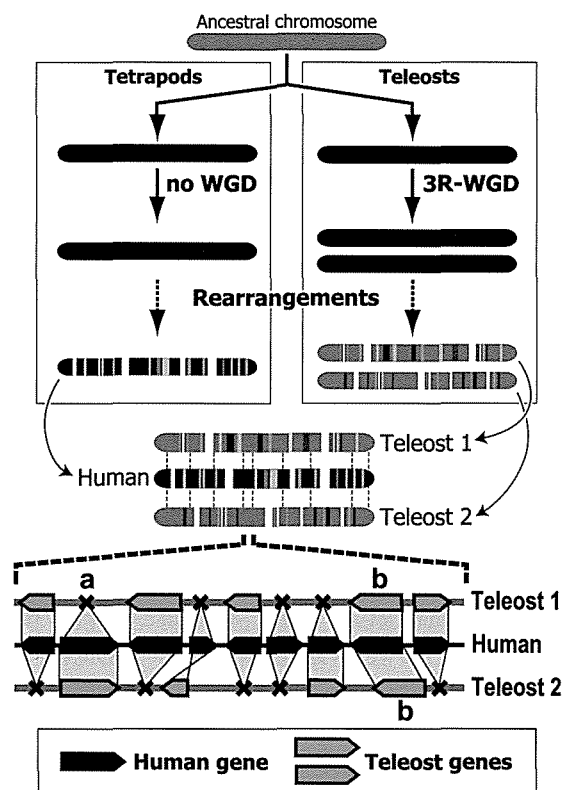


Fig. 4. Chromosomal duplication through the 3R-WGD and subsequent evolution generating doubly-conserved synteny (DCS) in teleost genome. Black bars indicate hypothetical ancestral chromosome(s). Dark- and light-gray bars indicate human and teleost chromosomal segments, respectively, the latter of which were duplicated through the 3R-WGD. Cross marks (X) denotes loss of the gene. Generally, the majority of the duplicate genes were lost in one of the teleost chromosomes (teleost 1 or 2) due to redundancy (indicated as a), but were sometimes maintained in both of the teleost chromosomes mainly due to sub/neofunctionalization of their gene functions (indicated as b). As a consequence, the gene orders in both of the DCS segments in teleosts largely correspond to that in a single human segment.

つに至った (Kasahara et al., 2007). この状態が、その後の真骨類の進化史ではそれほど大きな変化を経ずに、現在まで比較的よく保存されてきたことが示唆されている (Nakatani et al., 2007). 実際、(倍数性種でない) 真骨類の染色体数の分布幅は顕著に狭く (Mank and Avise, 2006a), 例えば *T. nigroviridis*, メダカ, *D. rerio* のハプロイドあたりの染色体数はそれぞれ 21, 24, 25 である. *Tetraodon nigroviridis* の染色体数は 21 と若干少ないが、これは、メダカと分岐した後に起きた 3 回

の染色体融合に起因すると推定されている (Kasahara et al., 2007).

上記のような祖先核型の推定によるアプローチは 1R-WGD および 2R-WGD の検証にも適用され (Nakatani et al., 2007; Putnam et al., 2008), この 2 回のゲノム重複が有顎類の初期進化で確かに起きたことが明らかにされた. さらに、上述した真骨類の共通祖先よりも時間を遡って、真口類 Teleostomi (四肢類を含む肉鰭類 + 条鰭類) の共通祖先の核型とその後の染色体レベルの進化過程が推定された (Fig. 5 の「Teleostomi ancestor」を参照; Nakatani et al., 2007). 真口類の共通祖先はハプロイドあたり 31 (もしくはそれ以上) の染色体を有しており、四肢類と真骨類の分岐後に、後者の系統で大規模な染色体融合が起きたために、3R-WGD を経験する前の真骨類共通祖先がハプロイドあたり 13 個の染色体をもつに至ったと推定されている (Nakatani et al., 2007). その後に真骨類ゲノムは、上で述べたように 3R-WGD と少数の大規模再編成を経験し、その後は大局的な染色体構造が比較的保存された状態で現在に至っている. 一方、真骨類と分岐した後のヒトに至る有羊膜類のゲノムは、染色体間の転座や染色体分裂 (Nakatani et al., 2007), さらに局所的重複を繰り返し経験してきたことが示唆されている (International Human Genome Sequencing Consortium, 2004). つまり、真骨類と分岐した後の四肢類のゲノムは、3R-WGD に対応するような四肢類全体が共有するゲノム重複を経験しなかった一方で、大規模な染色体再編をたびたび経て進化してきた可能性がある. この可能性とその生物学的意味については、後に節を改めて議論する.

なお本総説では詳しくは触れないが、現在はフロリダナメクジウオ、カタユレイボヤ、およびアメリカムラサキウニ *Strongylocentrotus purpuratus* などの脊椎動物により近縁と考えられる無脊椎動物のゲノム解読も進展しており、それらの情報を活用することで、前段落で引用したような 1R-WGD および 2R-WGD の検証が可能になったと言える. Nakatani et al. (2007) はカタユレイボヤおよびアメリカムラサキウニの遺伝子配列を外群として活用することで、脊椎動物遺伝子間のオーソログス/パラログス関係を高い信頼性で推定し、それらの遺伝子配置情報に基づいてメダカ、ニワトリ *Gallus gallus* およびヒトの染色体構造を詳細に比較解析している. その結果から、有顎類ゲノムに見られる重複性が、多数の局所的な染色体重

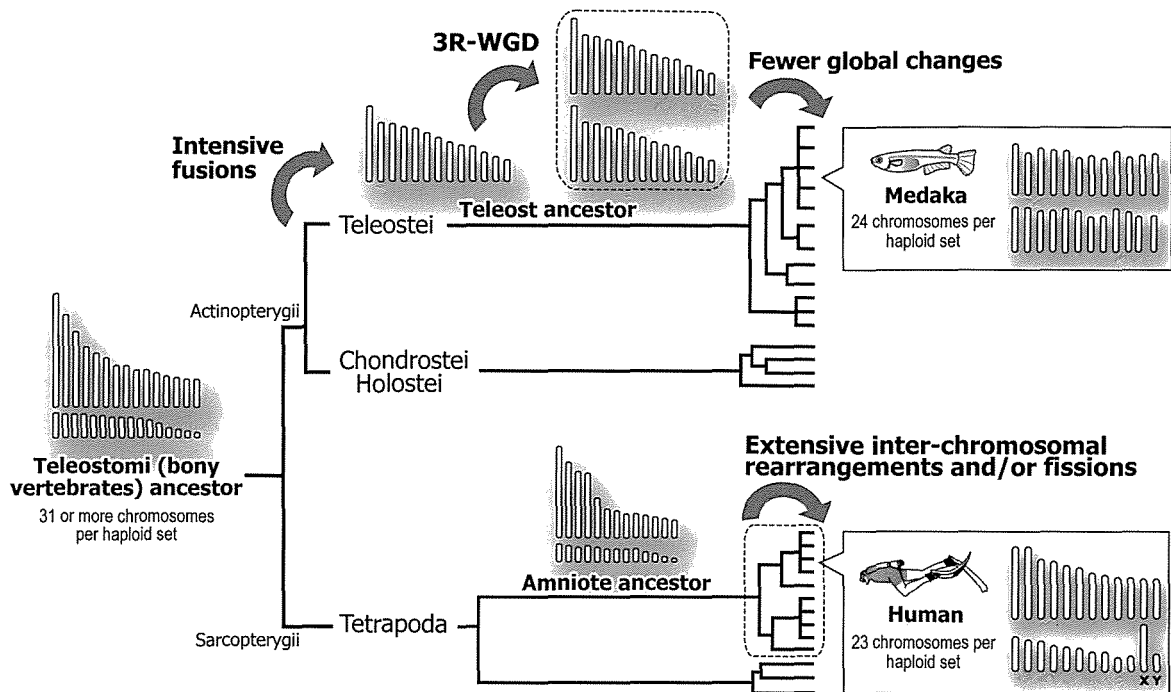


Fig. 5. The current hypothetical model of karyotype of the teleostomi (bony vertebrate) ancestor and subsequent lineage diversification and karyotype evolution based on comparative genome analyses. Chromosome number (per haploid complement) in the teleost ancestor was estimated to be 13 (Kasahara et al., 2007; Nakatani et al., 2007) or 12 (Jaillon et al., 2004). Historical model of karyotype evolution within Teleostomi is under Nakatani et al. (2007). Karyotypes of human and medaka are under Ensembl database (Flicek et al., 2008).

複よりも、2回のゲノム重複によってより妥当に説明されることを統計的に示すことで、1R-WGDおよび2R-WGDを明確に実証した。またPutnam et al. (2008)は、フロリダナメジウオの全ゲノム配列を解読してヒトのゲノムとの比較解析を行っており、2回のゲノム重複に由来すると考えられる染色体領域を多数同定することに成功し、1R-WGDおよび2R-WGDの存在を強力にサポートしている。

3R-WGDと真骨類のゲノム特性

ここまで、脊椎動物の初期進化過程で2回から3回のゲノム重複(1R-WGD, 2R-WGD, および3R-WGD)が起きた可能性が、全ゲノムデータの分析に基づいて検証されてきた経緯をみてきた。この節では、こうしたゲノム重複が脊椎動物の進化にどのようなインパクトをもたらしてきたのかについて、とくに3R-WGDと真骨類ゲノムの特性の進化との関連に注目して議論したい。

(1) 四肢類との比較からみた真骨類のゲノム特性

前節で概説したゲノムレベルでの進化史の推定

から、真骨類と四肢類の間では、現在のゲノム構成を作り上げてきた染色体レベルの進化イベントが互いに大きく異なっていることが推察された(Fig. 5)。すなわち真骨類では3R-WGDが、一方、四肢類では多くの染色体再編成が、それぞれのゲノムの進化に大きく影響してきた可能性がある。このような異なった進化イベントによって、四肢類と真骨類の系統でそれぞれ重複や転座・欠失を経験した遺伝子が多数存在している可能性があり、これらは、四肢類と真骨類の間の形態的、生理的、免疫学的、行動学的、生態的差異の遺伝的背景として重要であるかもしれない。なお、3R-WGDによって重複した遺伝子の進化については、次章でより詳しく議論する。

すでに述べたように真骨類のゲノムは、3R-WGDの直後には幾度かの大規模な染色体再編成を経験したものの、その後の進化過程では、その染色体編成が比較的よく保存されてきたらしい(Kasahara et al., 2007; Nakatani et al., 2007)。このような真骨類ゲノムの進化的特性は、真骨類内部においては分岐が深い系統の間でもしばしば自然

雑種が観察されること (e.g., Hubbs 1955; Schwartz 1972; Setiamarga et al., in press) と、深く関連しているのかもしれない。すなわち、真骨類ゲノムの核型は進化の過程で比較的安定していることから、系統的に隔たった種間の間でも稔性のある雑種を形成しやすいという可能性がある。一方で四肢類のゲノムは、進化の過程で染色体間での転座や染色体分裂を繰り返し経験しており (Nakatani et al., 2007), このために稔性のある雑種を形成しにくいという可能性がある。このことから四肢類では、真骨類と比べて、生殖後および生殖前隔離が比較的迅速に進化するのかもしれない。ただしこの議論は、あくまで現時点での限られた全ゲノム配列解析の知見に基づいたものである。このような仮説や Fig. 5 に示した核型進化モデルの確かさを定量的に評価するためには、今後、より多くの脊椎動物の全ゲノム配列を比較解析していく必要があるだろう。たとえば爬虫類や両生類の何種かで全ゲノム配列が解読されれば (現在、イグアナ科のグリーンアノールで進展している)、四肢類内部でも核型が高度に保存されている例があるかどうかを検討することで、上述の仮説を吟味することができるだろう。また、核型の保存性についての確かな比較解析と定量的評価を行ううえで、比較の基準として、脊椎動物全体についての信頼度の高い系統樹と分岐年代樹を用いることが必須となる。このため、脊椎動物全体と対象とした分子系統学の進展も強く望まれる。なお、真骨類の進化では染色体内部での局所的な逆位や転座は比較的高頻度に起きてきた可能性も指摘されているので (Naruse et al., 2004; Sémon and Wolfe, 2007; Hufton et al., 2008; Ravi and Venkatesh, 2008), 上述の仮説は、この点も考慮に入れて検討されるべきだろう。

こうした課題も含めて、真骨類と四肢類のゲノム特性やその進化についての理解をさらに深めていくためには、3R-WGD 後の早い段階に分岐したと考えられるオステオグロッサム類 (アロワナ目魚類) や、3R-WGD を経験していない下位条鱈類 (ポリプテルス目, チョウザメ目, アミア, ガー目魚類; Chiu et al., 2004; Hoegg et al., 2004; Sato and Nishida, 2007) の全ゲノム配列を解読することで、より包括的な脊椎動物比較ゲノム解析を推進していくことが重要だと思われる。それによって、3R-WGD を経験する前の条鱈類全体の祖先のゲノムの状態や、さらには、四肢類と真骨類の差異の遺伝的基盤がより鮮明な形で明らかとなり、真口

類ゲノム進化の全体像が描き出されてくることだろう。

(2) 四肢類と真骨類のゲノムの差異

現時点でも、真骨類と四肢類のゲノムがもつ遺伝子レパートリーの差異について、部分的ながらも興味深い報告がなされている。トラフグとヒトおよびマウスのゲノムの比較解析によれば、トラフグゲノムは、ナトリウムおよびカルシウムイオントランスポーター、および構造タンパク質としてコラーゲンをコードする遺伝子を多く持っている一方で、ヒトとマウスのゲノムは、KRAB ボックス転写抑制因子、タイプ1 鋤鼻受容体 (哺乳類の鋤鼻器で発現するタイプの嗅覚受容体)、および構造タンパク質としてケラチンをコードする遺伝子を多くもっている (Jaillon et al., 2004)。これらの四肢類の遺伝子のオーソログ (同一の進化的由来をもった相同遺伝子) は、トラフグゲノムからはごく少数しか、あるいは全く検出されておらず、このことは、四肢類に特有な多重遺伝子群の少なくとも一部が、真骨類と分岐した後の重複によって増加してきたことを示唆している。

T. nigroviridis およびメダカのゲノムの分析では、真骨類と哺乳類の間で、タンパク質コーディング遺伝子の配列進化速度が異なるかどうかについても解析が行われている。それらの分析では、トラフグと *T. nigroviridis* の分岐を約 2400 万年前 (Jaillon et al., 2004), メダカの日本南・北集団間の分岐を約 500 万年前 (Takehana et al., 2003) として配列進化速度を推定し、哺乳類における進化速度 (ヒト-マウス間およびヒト-チンパンジー間の比較から推定) と比較している。その結果、真骨類のほうがタンパク質コーディング遺伝子の進化速度が速いと結論されており (Jaillon et al., 2004; Kasahara et al., 2007), これが正しければ、その違いの背後には、真骨類と四肢類の間の世代交代時間の違いや、真骨類だけが経験した 3R-WGD の影響などが関与していそうであり興味深い。しかしながら、真骨類系統間の分岐年代に関する最新の知見 (Yamanoue et al., 2006; Azuma et al., 2008; Setiamarga et al., in press) を考慮すると、上述の結論には注意が必要そうである。なぜなら、これらのミトコンドリアゲノム全長配列の解析に基づく推定によれば、トラフグと *T. nigroviridis* の分岐は約 7800 万年前、メダカ南・北集団間の分岐は約 1800 万年前と見積もられており、その推定値に従えば、真骨類の遺伝子進化速度は哺乳類と同程度

と結論されることになる (Setiamarga et al., in press). このように、真骨類と四肢類の遺伝子配列進化速度の差異については、より信頼性の高い系統樹や分岐年代樹に基づいた慎重な再考が必要だろう。

真骨類と四肢類のゲノムが含む転移因子 (transposable element; DNA断片が直接転移するトランスポゾンと、転写と逆転写を経て転移するレトロトランスポゾンの2種がある) についても、ゲノム比較から興味深い報告がされている。トラフグとヒトゲノムの比較から、両者のゲノムに含まれる転移因子のレパートリーが全般的に異なっていることが明らかとなり、とくにトラフグゲノムには、ヒトゲノムには存在しないファミリーに属するレトロトランスポゾンが、数千コピー含まれていることが判明した (Aparicio et al., 2002)。トラフグのゲノムサイズが真骨類の中で顕著に小さい部類に入ることを考慮すると (Brenner et al., 1993; Gregory, 2005), 他の真骨類のゲノムには、真骨類特異的なレトロトランスポゾンがさらに多く含まれている可能性が高い。実際に、トラフグゲノムとメダカゲノムの間の特定の相同領域 (それぞれ、前者では38万7千塩基、後者では79万塩基に渡る領域) を詳細に比較した Imai et al. (2007) によれば、両者の差異にあたる約40万塩基のうちの半分以上 (54%) が、トランスポゾンやレトロトランスポゾンを含む反復配列であった (なお、残りの46%はトラフグとメダカの間で相同性のない非反復配列である)。これらの配列の分析から、メダカゲノムには、未だよく調べられていない多様なタイプの反復配列が含まれることが指摘されている (Imai et al., 2007)。さらに付け加えるならば、ゲノムのサイズが類似している魚種同士でも、それらが系統的に隔たっているならば (例えばイトヨとゴクラクギョ科の *Betta splendens*; 両者ともにハプロイドあたり約6.3億塩基対; Gregory, 2005), それらのゲノムが含む転移因子のレパートリーや量が互いに異なることは十分にあり得る。これらのような転移因子の増殖とゲノムの新しい領域への挿入が、哺乳類においては、脳発生プログラムの進化に重要な役割を担ってきた可能性が示唆されている (Sasaki et al., 2008)。上述した真骨類特異的・系統特異的な転移因子の拡大や縮小が、真骨類の進化にどのような影響を及ぼしてきたかという問題も、今後の課題としてたいへん興味深い (例えば de Boer et al., 2007)。

3R-WGDと真骨類の多様性

ここでは、真骨類が経験した3R-WGDと、真骨類が示す様々な多様性との関連について議論する。とくに真骨類の種数の多様性との関係性については、これまで多くの研究論文や総説において議論されてきた。また、真骨類内部の遺伝的多様性の創出と3R-WGDの関係については、複数種の真骨類ゲノム配列が報告された現在、新たに興味もたれ研究が行われつつある。そこで以下では、これらのトピックを幾つかの項目に分けて論じたい。

(1) 3R-WGDと真骨類の種数の多様性

3R-WGDによる重複遺伝子の大量生成が、3R-WGDを経験した真骨類内部での種分化イベントを促進し、その結果真骨類の種数の多様性をもたらしたという仮説が提起されている (Vogel, 1998; Meyer and Malaga-Trillo, 1999; Meyer and Schartl, 1999; Taylor et al., 2001a; Taylor et al., 2003)。この仮説は、重複した遺伝子が集団間で独立に進化した場合、集団間の雑種の適応度が下がることから交雑不和合性が生じ、その結果、種分化が促進されるという考え (Ferris et al., 1979; Werthand and Windham, 1991; Lynch and Force, 2000; Lynch, 2002) に基づいている。この考えを拡張すると、ゲノム重複によって全遺伝子が重複すれば、重複した遺伝子が集団間で異なる進化を遂げる機会が大幅に増加するので、結果としてゲノム重複は種分化を促進し、種多様性を増加させるという推察が導かれる。また他の考えとして、ゲノム重複による全遺伝子の重複が、ゲノムの機能的余剰性や突然変異に対する頑健性を増加させることで、ゲノム重複を経験した生物グループの長期的な絶滅リスクが減少し、結果として種多様性が増加するだろうという仮説も提起されている (Crow and Wagner, 2006)。これらの仮説は、真骨類の種多様性が3R-WGDによって増加したことを暗示するものである。

しかしながら、真骨類がそのほとんどを占める条鰭類の種数 (約27000種; Nelson, 2006) は、姉妹群である肉鰭類の種数 (約27000種; Nelson, 2006) と比較して顕著に多いとは言えない。少なくとも現生種の数比べた限りでは、3R-WGDを経験した真骨類が、それに対応するようなゲノム重複を経験していない肉鰭類と比べて、種多様性が高いとは結論できない。条鰭類内部に注目すると、3R-WGDを経験していないと推定されている

下位条鰭類 (Chiu et al., 2004; Hoegg et al., 2004; Sato and Nishida, 2007) の種数は、確かに少ないように見える (ポリプテス目, チョウザメ目, アミア目, ガー目の現生種は合計約 50 種; Nelson, 2006). しかし, 下位条鰭類の種多様性が低いという見方は, 化石記録から知られている絶滅系統を考慮に入れた場合には必ずしも支持されないようである (Donoghue and Purnell, 2005). すなわち, 条鰭類のなかで, 3R-WGD を経験した真骨類だけが顕著に種多様性が高いとは結論できない. 以上を総合すると, 真骨類の種多様性と 3R-WGD との間の直接的な関係性については疑問が残る. Venkatesh (2003) も指摘している通り, 少なくとも魚類においては, ゲノム重複と種多様性の因果関係については慎重に検討されるべきだろう.

(2) 真骨類内部のゲノムの多様性

3R-WGD による全遺伝子の重複は, 真骨類と四肢類のゲノムの差異だけではなく, 真骨類内部のゲノムの多様性にも影響を及ぼしてきた可能性がある. なぜなら真骨類の各系統が分岐した後は, 3R-WGD に由来する重複遺伝子が, それぞれの系統で特異的な進化を遂げてきたと考えられるからである. 重複した遺伝子の具体的な進化プロセスとしては, 遺伝子の機能を損なう変異による偽遺伝子化 (non-functionalization), 遺伝子の発現時期や発現組織などにおける機能分担 (sub-functionalization), 機能部位の変異などによる新機能の獲得 (neo-functionalization) などが考えられるが (Ohno, 1970; Force et al., 1999; Zhang, 2003), このような遺伝子進化が系統特異的に進行することで, 系統間の遺伝子機能の違いが生じ, こうした違いが真骨類が示す様々な多様性の遺伝的基礎となってきた可能性がある. しかしながら, 3R-WGD で重複した遺伝子のうちのどのぐらいの割合のものが系統特異的な進化をしてきたのかということについては, ほとんど調べられてこなかった. この問題は, 3R-WGD が真骨類内部のゲノムの多様性の創出にどの程度寄与したのかを明らかにする上で, たいへん重要であると考えられる.

そこで我々は, 真骨類 4 種 (*D. rerio*, メダカ, イトヨ, *T. nigroviridis*) の全ゲノム配列データと, 真骨類の系統および推定分岐年代 (Azuma et al., 2008) に立脚して, 上の問題に取り組んだ (Sato et al., 2009a). その研究では, 記憶と学習に関わるシナプス伝達の長期増強シグナル伝達経路, 環境情報処理に関わる嗅覚および味覚シグナル伝達経路,

および基礎代謝に関わるクエン酸サイクルの 4 種類の高次生物システムに着目し, それらに参与することが他の動物群 (主に哺乳類) で示されている合計 130 個の遺伝子の相同遺伝子を, 真骨類 4 種のゲノム配列から探索した. 各々の遺伝子群について, 最尤法による厳密な系統解析手法 (Jobb, 2004, 2007) と全ゲノムデータを活用したシテニー解析を行い, 3R-WGD に由来する重複遺伝子を高い信頼性で検出した. この結果から, 3R-WGD に由来する重複遺伝子は, 真骨類 4 種 (*D. rerio*, メダカ, イトヨ, *T. nigroviridis*) の共通祖先のゲノムの約 57% (おそらく数千から一万個以上の遺伝子座に相当する) を占めていたことが示唆された. また, これらのうちの約 61% が, 4 種が分岐した後に, 系統特異的な進化を経て現在まで存続してきたことが示唆された. これらのことから, おそらく数千個以上におよぶ多数の 3R-WGD に由来する重複遺伝子が, 系統特異的な進化を経て真骨類の遺伝的, 生理的, 生態的な多様性の出現に関与してきたことが推察される. こうした遺伝子機能の多様性が, 極めて広範な生態的ニッチ, 例えば海水域から淡水域, 深海域から表層域, 赤道域から極域にまで分布する真骨類の適応放散の遺伝的基盤となってきた可能性がある. 3R-WGD が真骨類の進化に及ぼした影響についてさらに理解を深めるは, すでに述べたように, 3R-WGD を経験していない下位条鰭類 (Fig. 1B) に着目した比較ゲノム解析を行うことが必須となるだろう.

真骨類の内部では, 3R-WGD の後にさらにゲノム重複 (倍数化) を経験した系統も複数みつかっている (Fig. 6). こうした真骨類内部での倍数化の多くは, 科もしくは属レベルの共通祖先で起きたと考えられるもので, コイ目, ナマズ目内部の多くの系統, サケ目の全系統, およびカラシン目, キンメダイ目, カダヤシ目, スズキ目内部の一部の系統で報告されている (Uyeno and Smith, 1972; Allendorf and Thorgaard, 1984; Leggatt and Iwama, 2003; Gregory and Mable, 2005; Moghadam et al., 2005). このように真骨類の多様な系統で倍数性種が見つかることから, 真骨類の進化では, ゲノム重複が比較的頻繁に起きていることが示唆される. 一方四肢類では, 倍数性種が報告されている系統は両生類と爬虫類のごく一部に限られていることから, 四肢類の進化では, ゲノム重複が起きることは比較的稀であることが示唆される. こうした両者の差異がどのような遺伝的メカニズムの違い

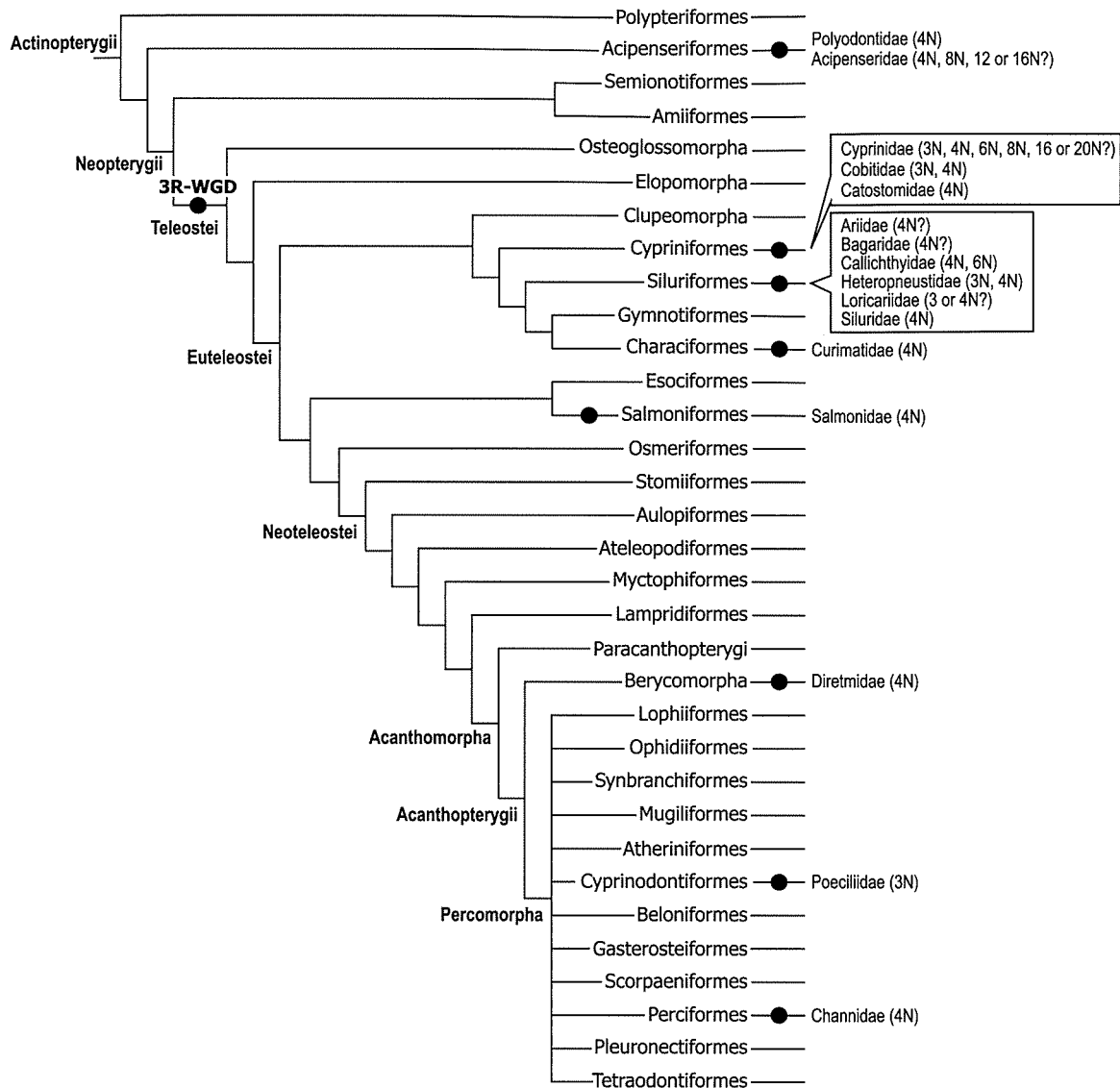


Fig. 6. Polyploidization events occurred after the third-round whole genome duplication (3R-WGD) in teleost fishes. The tree indicate integrated actinopterygian phylogeny according to Inoue et al. (2003), Ishiguro et al. (2003), Miya et al. (2003), Saitoh et al. (2003) and Azuma et al. (2008). The interrelationships within Percomorpha is shown as polytomy, because the phylogeny has not been resolved yet. But, note that some parts of the percomorph phylogeny were reliably estimated in Kawahara et al. (2008) and Setiamarga et al. (2008). The solid circles indicate the occurrence of polyploid species within the lineage. Family names that contain polyploid species and their estimated level(s) of polyploidy (i.e., 4N=tetraploid) are shown in the tips of the tree. The sources of the data of polyploid species are Leggatt and Iwama (2003), Gregory (2005) and Gregory and Mable (2005).

に起因するのはいへん興味深い問題であるが、その詳細については今後の解明が待たれる。この点に関しては、四肢類のように性染色体が存在する場合には、倍数化個体が全て雄もしくは雌となって次世代を残せないために倍数性種が出現しないという議論が古くからなされている（オオノ、

1977）。しかし、サケ目魚類のように性染色体による性決定システムをもち、かつ倍数性種が存在するケースもあることから、上述の考えは妥当でないかもしれない（ただし、サケ目魚類では、その共通祖先でゲノム重複が起きた後に性染色体が進化したという可能性もある）。一方で少なくとも哺乳

乳類（ヒト・マウス）では、倍数性が致死となることが倍数性種の存在しないことの本来的理由である可能性がある。この理由が他の四肢類グループにも当てはまるのかどうかや、倍数性種が確認された両生類、爬虫類、条鰭類の系統では倍数化がなぜ致死となり得なかったのかなど、未解明の問題が残っている。

真骨類内部で起きたゲノム重複はまた、3R-WGDと比べてさらに近い過去に起きたものと考えられることから (Fig. 6), 1R-WGDや2R-WGD直後の脊椎動物の初期進化 (Fig. 1A) を考えるためのモデルとしても大変興味深いと思われる。真骨類内部の倍数性種がどのような特性を獲得したかについて、遺伝的、形態的、生理的、生態的な面からの研究や考察を行うことが、将来の興味深い課題の1つかもしれない。分子遺伝学的な解析が比較的進んでいる倍数性系統であるサケ目魚類や、やはり倍数性の四肢類であるアフリカツメガエル *Xenopus laevis* (Hughes and Hughes, 1993) に着目した比較ゲノム解析が実現すれば、上記のような研究が進展するであろう (関連する試みとして Sémon and Wolfe, 2008 が挙げられる)。

(3) 多重遺伝子族の進化と真骨類の多様性

ここまでは主にゲノム重複に焦点を当てて、3R-WGDと真骨類の多様性との関連について述べてきた。一方でゲノムの進化過程では、ゲノム重複だけではなく、多重遺伝子族の拡大や縮小などによっても、遺伝子レパートリーのダイナミックな変動が起きている。したがって多重遺伝子族の多様化と進化も、真骨類の多様性を理解する上で重要な課題の1つである。こうした観点から、生物学的に興味深い機能をもった遺伝子族に着目した比較ゲノム研究も、積極的に行われている。例えば Hashiguchi and Nishida (2007) は、脊椎動物のフェロモン受容体の候補の1つとされるトレースアミン関連受容体 (trace amine-associated receptor, TAAR) について、脊椎動物主要系統を対象とした比較ゲノム研究を行った。その結果、四肢類のゲノムは TAAR 遺伝子クラスターを1つしかもたないのに対し、真骨類のゲノムは、四肢類のものに対応する2つのクラスターをもっており、これらのクラスターはおそらく3R-WGDによって重複したことが示唆されている。加えて真骨類は、四肢類と比べて5倍から30倍の数の TAAR 遺伝子をもっていることが明らかとなった。真骨類ゲノムに見られる多様化した TAAR 遺伝子ファミリーは、3R-

WGDによるクラスター重複と、3R-WGDの後に起きた遺伝子クラスター内での局所的重複との、両方のメカニズムによって増加してきたものと考えられる。このことから真骨類では、TAAR 遺伝子ファミリーが積極的に拡張されてきたことが示唆される。真骨類における TAAR の詳しい機能 (例えばどの遺伝子がどのような化学物質の受容を担っているか、フェロモン受容に関与するのか否かなど) についてはほとんど未知であるものの (橋口・西田, 2007), 上述のように多様化した TAAR が、真骨類における個体間の相互作用や、淡水域、汽水域、海水域などの多様なニッチにへの適応放散において重要な役割を担ってきたことが推察される。

シナプス間の細胞接着に関わる分子であるプロトカドヘリンをコードする遺伝子の進化解析からは、真骨類の行動的多様性の理解の手がかりとなりうる知見が得られている。真骨類のプロトカドヘリン遺伝子ファミリーでは、局所的な遺伝子変換 (主に染色体上で隣接している重複遺伝子座間で起こる配列の組み換え) が繰り返して起こることによって、各系統に特異的な遺伝子レパートリーが生成されてきたことが明らかになった (Yu et al., 2007)。プロトカドヘリンはニューロンネットワークの形成に直接関与する分子であるので、それをコードする遺伝子ファミリーが真骨類内部で顕著な系統特異的進化を遂げていることは、真骨類内部に見られる行動特性の多様性と何らかの形で関連している可能性がある。真骨類に見られる多様な行動特性としては、例えば、オスのさまざまな代替的繁殖戦略 (なわばり雄, スニーカー雄, メス擬態など) や、幾パターンもの保育行動 (例えば卵保護, マウスブリーディング, 育児嚢による保育) などが挙げられる (Mank and Avise, 2006b)。プロトカドヘリンをはじめとする脳神経系の形成に関与する遺伝子群の解析から、真骨類の行動的多様性の背後にある遺伝的基盤やそれらの進化プロセスの一端が明らかになることが期待される。

今後も、上記のような多重遺伝子族の進化に着目した比較ゲノム解析と、3R-WGDに着目したゲノム進化解析の両方を推進していくことで、真骨類内部のゲノムの多様性や、ゲノムの多様性と表現型多様性の関わりについての理解が進むものと期待される。

今後の進化研究と真骨類—まとめにかえて

最後に、真骨類および3R-WGDに着目すること

によって、今後どのような進化研究を展開していくことが可能なのかについて概説する。ここで提起した観点に基づいて、3R-WGDを経験した真骨類を遺伝子やゲノムの進化を研究するためのモデル系として位置づけ、その有用性と将来の展望について述べたい。

(1) 進化研究モデルとしての真骨類

真骨類は、生理・生態的特性の進化や、交雑や種分化の在りようなどを研究するうえで非常に興味深い生物群であり (e.g., Seehausen et al., 2008), また脊椎動物の総種数の約半分を占めることから、脊椎動物進化の研究対象として大きなウェイトを占めることは言うまでもない。また次に述べるように真骨類は、遺伝子やゲノムそのものの研究対象および研究モデルとしても非常に有用な特性を備えている。

遺伝子やゲノムの進化プロセスや進化メカニズムの理解は、進化学研究における重要な課題の1つであり、そうした課題に取り組むには、複数の生物種から取得した遺伝子/ゲノムの配列データを系統群に立脚して分析し、遺伝子/ゲノムの過去の状態(祖先状態)を順次推定していくことが有効な手段となる。こうした解析を行う上で真骨類は、以下に述べる幾つかの理由からきわめて優れたモデル系を提供すると考えられる。

1つめの理由は、真骨類の遺伝子が3R-WGDを経験することによって全て重複したことであり、この3R-WGDが、脊椎動物の主要系統が共有するゲノム重複(1R-, 2R-, および3R-WGD)のなかでもっとも近い過去におきたものであることである(Fig. 1A)。したがって真骨類のゲノムには、すでに述べたように、重複した後の遺伝子の進化の痕跡が比較的多く保持されていると期待される。加えてゲノム重複に由来する重複遺伝子は、概して別々の染色体上に載っていることから、遺伝子交換(主に染色体上で近接している遺伝子座間で起こる乗換え)を経験することがほとんどないと考えられる。このことから3R-WGDに由来する真骨類の重複遺伝子は、遺伝子の配列や機能が分岐進化し多様化するプロセスを研究するための対象として適している。

2つめの理由は、真骨類がきわめて多様な系統群を含んでいることである。現生の四肢類は、主に白亜紀(1億4千5百万年前から6千5百万年前)以降に多様化したと考えられる一方で(Murphy et al., 2004; San Mauro et al., 2005)、現生真骨類は、

オステオグロッサム類やカライワシ類など3R-WGDの直後に分岐したと考えられるきわめて起源の古いグループから、スズキ目などのような比較的最近になって多様化したグループまで、多様な系統群を保持している(Fig. 1Bを参照; Lavoué et al., 2005; Miya et al., 2005)。こうした真骨類の系統的多様性に立脚することで、長大な進化的時間スケールをカバーした体系的な遺伝子/ゲノム配列データのサンプリングが可能となる。それらの配列データを、高い信頼性で推定されている条鰭類の系統群および推定分岐年代(Inoue et al., 2005; Yamanoue et al., 2006; Azuma et al., 2008)に基づいて、上述の祖先配列推定などの比較進化解析に供することで、遺伝子やゲノムの進化過程を高い精度で解析することが可能となる(プログラムcodemlなどが有用である; Yang, 1997)。加えて、より適切な比較進化解析を行うための外群として、3R-WGDによる重複を経験していない下位条鰭類の遺伝子を活用することができる。

以上のような条件、すなわちゲノム重複を経験していること、信頼性の高い系統群が推定されていること、適切な外群となる系統が現存するという条件は、真骨類以外の生物グループ、例えば陸上植物、昆虫類、四肢類などでは、必ずしも揃っているわけではない。真骨類に着目することで、他の生物群では実行することが困難であったような遺伝子/ゲノム進化研究を展開できる可能性がある。このような真骨類モデル系の有用性に立脚して、タンパク質の立体構造的特性の進化や(Sato and Nishida, 2007, 2009)、遺伝子の転写調節を制御するcis-調節領域の進化(Mulley et al., 2006; Hoegg and Meyer, 2007; Siegel et al., 2007)の解析を試みた興味深い研究が、続々と展開されつつある。このような視点は、例えば、真骨類だけがもつ特異なタンパク質機能(例えば不凍タンパクの機能; Cheng and Chen, 1999)の進化を解析していく上でも重要であるだろう。

(2) 今後の展望

分子生物学、とくにゲノム解析の技術は現在も飛躍的に発展し続けている。例えば次世代(次々世代)シーケンシング技術によって、大量のDNA塩基配列をかつてないほど高速に決定することが実現した(e.g., Wheeler et al., 2008)。このような技術的發展を背景として、今後もさらに様々な脊椎動物種の全ゲノム配列が解読されていくだろう。また、全ゲノム配列決定の低コスト化も予想され

ることから、近い将来には、個々の研究室で全ゲノムを解読・解析して研究を行う時代が来るかもしれない。こうした状況は、遺伝子やゲノムそのものを対象とする研究分野だけではなく、進化発生生物学や集団生物学、生態学などといったより幅広い分野にも、かつてない新しい展開の機会をもたらしていくことだろう。そうしたなかで、顕著な系統的、形態的、生理的、生態的、行動的多様性を示す真骨類は、進化研究モデル、環境指標生物、遺伝資源、保全対象生物としてさらに重要視されていくものと思われる。

進化学研究における有力な展望の1つとしては、発展しつつあるシステム生物学的アプローチに基づいて、遺伝子、ゲノム、遺伝子機能、遺伝子/タンパク質間ネットワークなどの諸生命情報を統合的に分析することにより、表現型レベルの進化を理解していくことが挙げられるだろう(田中, 2007; Chouard, 2008)。そうした統合的な進化研究をサポートするための生命情報データベース群(e.g., Kanehisa et al., 2004; Karp et al., 2005; Mak et al., 2007) やシステム・シミュレーターなどの解析ツール群(e.g., Sauro et al., 2003; Nagasaki et al., 2003; 土井ほか, 2007; Nagasaki et al., 2009) が、年々発展し充実しつつある。こうした状況から現在、ゲノム情報に基づいて表現型の進化を理解する試みを、脊椎動物などの高等真核生物の進化研究にも適用することが可能になりつつある。筆者らも、真骨類や四肢類の比較ゲノム解析の結果をパスウェイシミュレーションを活用して検討することで、表現型進化に関する予測や仮説を得る試みをすでに開始している(Sato et al., 2009b)。

上述のようなイン・シリコでのアプローチから得られた表現型進化に関する予測を、実際の生物を対象とした実験やフィールドワークなどから経験的に検証することによって、生命現象やその進化についてのより総合的な理解がもたらされる可能性がある。このような研究を推進していく上で、真骨類は、複数の種でゲノム配列が解読されていること、3R-WGDを経験していること、多様な環境に生息し様々な生態的特性をもつ多数の系統を擁すること、飼育や繁殖、発生過程の観察が容易な種が多いことなどから、優れたモデル生物群の1つであると考えられる。真骨類の多様性は、複雑な生物システムや表現型の進化の理解を目指す将来の進化学研究に大きく寄与していくものと思われる。

謝 辞

東京大学海洋研究所・海洋生命科学部門の諸分野の方々、とくに分子海洋科学分野のメンバーからは、日頃より有益な議論や示唆を頂いた。心より感謝申し上げます。東京大学大学院新領域創成科学研究科バイオ情報科学講座の中谷洋一郎博士は、準備中の原稿をお読み下さり、たいへん貴重なアドバイスをしてくださった。深く感謝申し上げます。また、本論文を査読して下さった2名の校閲者からは、多くの的確で建設的なコメントを頂き、論文の内容を改善し深めることができました。心より謝意を表する。

引用文献

- Abi-Rached, L., A. Gilles, T. Shiina, P. Pontarotti and H. Inoko. 2002. Evidence of *en bloc* duplication in vertebrate genomes. *Nat. Genet.*, 31: 100-105.
- Allendorf, F. W. and G. H. Thorgaard. 1984. Tetraploidy and the evolution of salmonid fishes. Pages 1-53 in B. J. Turner, ed. *The evolutionary genetics of fishes*. Plenum Press, New York.
- Amemiya, C. T., S. J. Prohaska, A. Hill-Force, A. Cook, J. Wasserscheid, D. E. Ferrier, J. Pascual-Anaya, J. Garcia-Fernández, K. Dewar and P. F. Stadler. 2008. The amphioxus *Hox* cluster: characterization, comparative genomics, and evolution. *J. Exp. Zool. B Mol. Dev. Evol.*, 310: 465-477.
- Amores, A., A. Force, Y. L. Yan, L. Joly, C. Amemiya, A. Fritz, R. K. Ho, J. Langeland, V. Prince, Y. L. Wang, M. Westerfield, M. Ekker and J. H. Postlethwait. 1998. Zebrafish *hox* clusters and vertebrate genome evolution. *Science*, 282: 1711-1714.
- Amores, A., T. Suzuki, Y. L. Yan, J. Pomeroy, A. Singer, C. Amemiya and J. H. Postlethwait. 2004. Developmental roles of pufferfish *Hox* clusters and genome evolution in ray-fin fish. *Genome Res.*, 14: 1-10.
- Aparicio, S., K. Hawker, A. Cottage, Y. Mikawa, L. Zuo, B. Venkatesh, E. Chen, R. Krumlauf and S. Brenner. 1997. Organization of the *Fugu rubripes Hox* clusters: evidence for continuing evolution of vertebrate *Hox* complexes. *Nat. Genet.*, 16: 79-83.
- Aparicio, S. 2000. Vertebrate evolution: recent perspectives from fish. *Trends in Genet.*, 16: 54-56.
- Aparicio, S., J. Chapman, E. Stupka, N. Putnam, J. M. Chia, P. Dehal, A. Christoffels, S. Rash, S. Hoon, A. Smit, M. D. Gelpke, J. Roach, T. Oh, I. Y. Ho, M. Wong, C. Detter, F. Verhoef, P. Predki, A. Tay, S. Lucas, P. Richardson, S. F. Smith, M. S. Clark, Y. J. Edwards, N. Doggett, A. Zharkikh, S. V. Tavtigian, D. Pruss, M. Barnstead, C. Evans, H. Baden, J. Powell, G. Glusman, L. Rowen, L. Hood, Y. H. Tan, G. Elgar, T. Hawkins, B. Venkatesh, D. Rokhsar and S. Brenner. 2002. Whole-genome shotgun assembly and analysis of the genome of *Fugu rubripes*. *Sci-*

- ence, 297: 1301–1310.
- Azuma, Y., Y. Kumazawa, M. Miya, K. Mabuchi and M. Nishida. 2008. Mitogenomic evaluation of the historical biogeography of cichlids toward reliable dating of teleostean divergences. *BMC Evol. Biol.*, 8: 215.
- Brenner, S., G. Elgar, R. Sanford, A. Macrae, B. Venkatesh and S. Aparicio. 1993. Characterization of the pufferfish (*Fugu*) genome as a compact model vertebrate genome. *Nature*, 366: 265–268.
- Cheng, C. H. and L. Chen. 1999. Evolution of an antifreeze glycoprotein. *Nature*, 401: 443–444.
- Chiu, C. H., C. Amemiya, K. Dewar, C. B. Kim, F. H. Ruddle and G. P. Wagner. 2002. Molecular evolution of the *HoxA* cluster in the three major gnathostome lineages. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 99: 5492–5497.
- Chiu, C. H., K. Dewar, G. P. Wagner, K. Takahashi, F. Ruddle, C. Ledje, P. Bartsch, J. L. Scemama, E. Stellwag, C. Fried, S. J. Prohaska, P. F. Stadler and C. T. Amemiya. 2004. Bichir *HoxA* cluster sequence reveals surprising trends in ray-finned fish genomic evolution. *Genome Res.*, 14: 11–17.
- Chouard, T. 2008. Beneath the surface. *Nature*, 456: 300–303.
- Christoffels, A., E. G. Koh, J. M. Chia, S. Brenner, S. Aparicio and B. Venkatesh. 2004. *Fugu* genome analysis provides evidence for a whole-genome duplication early during the evolution of ray-finned fishes. *Mol. Biol. Evol.*, 21: 1146–1151.
- Christoffels, A., S. Brenner and B. Venkatesh. 2006. *Tetraodon* genome analysis provides further evidence for whole-genome duplication in the ray-finned fish. *Comp. Biochem. Physiol. Part D Genomics Proteomics*, 1: 13–19.
- Crow, K. D., P. F. Stadler, V. J. Lynch, C. Amemiya and G. P. Wagner. 2006. The “fish-specific” *Hox* cluster duplication is coincident with the origin of teleosts. *Mol. Biol. Evol.*, 23: 121–136.
- Crow, K. D. and G. P. Wagner. 2006. What is the role of genome duplication in the evolution of complexity and diversity? *Mol. Biol. Evol.*, 23: 887–892.
- de Boer, J. G., R. Yazawa, W. S. Davidson and B. F. Koop. 2007. Bursts and horizontal evolution of DNA transposons in the speciation of pseudotetraploid salmonids. *BMC Genomics*, 8: 422.
- Dehal, P. and J. L. Boore. 2005. Two rounds of whole genome duplication in the ancestral vertebrate. *PLoS Biol.*, 3: e314.
- 土井 淳・長崎正朗・斉藤あゆむ・松野浩嗣・宮野悟. 2007. システム生物学がわかる—セルイラストレータを使ってみよう. 共立出版, 東京. 140 pp.
- Donoghue, P. C. and M. A. Purnell. 2005. Genome duplication, extinction and vertebrate evolution. *Trends Ecol. Evol.*, 20: 312–319.
- Douard V., F. Brunet, B. Boussau, I. Ahrens, V. Vlaeminck-Guillem, B. Haendler, V. Laudet and Y. Guiguen. 2008. The fate of the duplicated androgen receptor in fishes: a late neofunctionalization event? *BMC Evol. Biol.*, 8: 336.
- Ferris, S. D., S. L. Portnoy and G. S. Whitt. 1979. The roles of speciation and divergence time in the loss of duplicate gene expression. *Theor. Popul. Biol.*, 15: 114–139.
- Flicek P., B. L. Aken, K. Beal, B. Ballester, M. Caccamo, Y. Chen, L. Clarke, G. Coates, F. Cunningham, T. Cutts, T. Down, S. C. Dyer, T. Eyre, S. Fitzgerald, J. Fernandez-Banet, S. Gräf, S. Haider, M. Hammond, R. Holland, K. L. Howe, K. Howe, N. Johnson, A. Jenkinson, A. Kähäri, D. Keefe, F. Kokocinski, E. Kulesha, D. Lawson, I. Longden, K. Megy, P. Meidl, B. Overduin, A. Parker, B. Pritchard, A. Prlic, S. Rice, D. Rios, M. Schuster, I. Sealy, G. Slater, D. Smedley, G. Spudich, S. Trevanion, A. J. Vilella, J. Vogel, S. White, M. Wood, E. Birney, T. Cox, V. Curwen, R. Durbin, X. M. Fernandez-Suarez, J. Herrero, T. J. Hubbard, A. Kasprzyk, G. Proctor, J. Smith, A. Ureta-Vidal and S. Searle. 2008. Ensembl 2008. *Nucleic Acids Res.*, 36: D707–D714.
- Force, A., M. Lynch, F. B. Pickett, A. Amores, Y. I. Yan and J. Postlethwait. 1999. Preservation of duplicate genes by complementary, degenerative mutations. *Genetics*, 151: 1531–1545.
- Furlong, R. F. and P. W. Holland. 2002a. Bayesian phylogenetic analysis supports monophyly of Ambulacraria and of cyclostomes. *Zool. Sci.*, 19: 593–599.
- Furlong, R. F. and P. W. Holland. 2002b. Were vertebrates octoploid? *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, 357: 531–544.
- Gehring, W. J. 1998. The homeobox story. Yale University Press, New Haven. 236 pp.
- ゲーリング, W. J. (浅島 誠・黒岩 厚・古久保-徳永 克男・辻村秀信・倉田祥一郎・新美輝幸 翻訳). 2002. ホメオボックス・ストーリー—形づくりの遺伝子と発生・進化. 東京大学出版会, 東京. 332 pp.
- Gibson, T. J. and J. Spring. 2000. Evidence in favour of ancient octoploidy in the vertebrate genome. *Biochem. Soc. Trans.*, 28: 259–264.
- Gregory, T. R. 2005. Animal Genome Size Database. <http://www.genomesize.com>.
- Gregory, T. R. and B. K. Mable. 2005. Polyploidy in animals. Pages 427–517 in T. R. Gregory, ed. The evolution of the genome. Elsevier, San Diego, California.
- Hashiguchi, Y. and M. Nishida. 2007. Evolution of trace amine-associated receptor (TAAR) gene family in vertebrates: lineage-specific expansions and degradations of a second class of vertebrate chemosensory receptors expressed in the olfactory epithelium. *Mol. Biol. Evol.*, 24: 2099–2107.
- 橋口康之・西田 陸. 2007. 魚類における嗅覚系の適応および進化の分子機構: 嗅覚受容体遺伝子ファミリーに着目して. *魚類学雑誌*, 54: 105–120.
- Hedges, S. B. and S. Kumar. 2003. Genomic clocks and evolutionary timescales. *Trends Genet.*, 19: 200–206.
- Hoegg, S., H. Brinkmann, J. S. Taylor and A. Meyer. 2004. Phylogenetic timing of the fish-specific genome duplication correlates with the diversification of teleost fish. *J. Mol. Evol.*, 59: 190–203.
- Hoegg, S. and A. Meyer. 2005. *Hox* clusters as models for vertebrate genome evolution. *Trends Genet.*, 21: 421–424.

- Hoegg, S. and A. Meyer. 2007. Phylogenomic analyses of KCNA clusters in vertebrates: why do some clusters stay intact? *BMC Evol. Biol.*, 7: 139.
- Holland, P. W. H., J. Garcia-Fernandez, N. A. Williams and A. Sidow. 1994. Gene duplications and the origins of vertebrate development. *Dev. Suppl.*, 1994: 125–133.
- Horton, A. C., N. R. Mahadevan, I. Ruvinsky and J. J. Gibson-Brown. 2003. Phylogenetic analyses alone are insufficient to determine whether genome duplication(s) occurred during early vertebrate evolution. *J. Exp. Zool. B. Mol. Dev. Evol.*, 299B: 41–53.
- Hubbs, C. L. 1955. Hybridization between fish species in nature. *Syst. Zool.* 4: 1–20.
- Hufton, A. L., D. Groth, M. Vingron, H. Lehrach, A. J. Poustka and G. Panopoulou. 2008. Early vertebrate whole genome duplications were predated by a period of intense genome rearrangement. *Genome Res.*, 18: 1582–1591.
- Hughes, M. K. and A. L. Hughes. 1993. Evolution of duplicate genes in a tetraploid animal, *Xenopus laevis*. *Mol. Biol. Evol.*, 10: 1360–1369.
- Hughes, A. L., J. da Silva and R. Friedman. 2001. Ancient genome duplications did not structure the human *Hox*-bearing chromosomes. *Genome Res.*, 11: 771–780.
- Imai, S., T. Sasaki, A. Shimizu, S. Asakawa, H. Hori and N. Shimizu. 2007. The genome size evolution of medaka (*Oryzias latipes*) and fugu (*Takifugu rubripes*). *Genes Genet. Syst.*, 82: 135–144.
- Inoue, J.G., M. Miya, K. Tsukamoto and M. Nishida. 2003. Basal actinopterygian relationships: A mitogenomic perspective on the phylogeny of the “ancient fish”. *Mol. Phylogenet. Evol.*, 26: 110–120.
- Inoue, J. G., M. Miya, B. Venkatesh and M. Nishida. 2005. The mitochondrial genome of Indonesian coelacanth *Latimeria menadoensis* (Sarcopterygii: Coelacanthiformes) and divergence time estimation between the two coelacanths. *Gene*, 349: 227–235.
- International Human Genome Sequencing Consortium. 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409: 860–921.
- International Human Genome Sequencing Consortium. 2004. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, 431: 931–945.
- Ishiguro, N. B., M. Miya and M. Nishida. 2003. Basal euteleostean relationships: a mitogenomic perspective on the phylogenetic reality of the “Protacanthopterygii”. *Mol. Phylogenet. Evol.*, 27: 476–488.
- Jaillon, O., J. M. Aury, F. Brunet, J. L. Petit, N. Stange-Thomann, E. Mauceli, L. Bouneau, C. Fischer, C. Ozouf-Costaz, A. Bernot, S. Nicaud, D. Jaffe, S. Fisher, G. Lutfalla, C. Dossat, B. Segurens, C. Dasilva, M. Salanoubat, M. Levy, N. Boudet, S. Castellano, V. Anthouard, C. Jubin, V. Castelli, M. Katinka, B. Vacherie, C. Biémont, Z. Skalli, L. Cattolico, J. Poulain, V. De Berardinis, C. Cruaud, S. Duprat, P. Brottier, J. P. Coutanceau, J. Gouzy, G. Parra, G. Lardier, C. Chapple, K. J. McKernan, P. McEwan, S. Bosak, M. Kellis, J. N. Volff, R. Guigó, M. C. Zody, J. Mesirov, K. Lindblad-Toh, B. Birren, C. Nusbaum, D. Kahn, M. Robinson-Rechavi, V. Laudet, V. Schachter, F. Quétiér, W. Saurin, C. Scarpelli, P. Wincker, E. S. Lander, J. Weissenbach and H. Roest Crolius. 2004. Genome duplication in the teleost fish *Tetraodon nigroviridis* reveals the early vertebrate proto-karyotype. *Nature*, 431: 916–917.
- Jobb, G., A. von Haeseler and K. Strimmer. 2004. TREEFINDER: a powerful graphical analysis environment for molecular phylogenetics. *BMC Evol. Biol.*, 4: 18.
- Jobb, G. 2007. TREEFINDER version of June 2007. Distributed by the author at www.treefinder.de. Munich, Germany.
- Kanehisa, M., S. Goto, S. Kawashima, Y. Okuno and M. Hattori. 2004. The KEGG resource for deciphering the genome. *Nucleic Acids Res.*, 32: D277–D280.
- Karp, P. D., C. A. Ouzounis, C. Moore-Kochlacs, L. Goldovsky, P. Kaipa, D. Ahrén, S. Tsoka, N. Darzentas, V. Kunin and N. López-Bigas. 2005. Expansion of the BioCyc collection of pathway/genome databases to 160 genomes. *Nucleic Acids Res.*, 33: 6083–6089.
- 笠原正典. 2001. ヒトのゲノムは本来8倍体だったのか? 蛋白質核酸酵素, 46: 2473–2476.
- 笠原正典. 2004. ヒトゲノムの倍数体起源—2R仮説をめぐって. *Molecular Medicine*, 41: 140–145.
- Kasahara, M., J. Nakaya, Y. Satta and N. Takahata. 1997. Chromosomal duplication and the emergence of the adaptive immune system. *Trends Genet.*, 13: 90–92.
- Kasahara, M., K. Naruse, S. Sasaki, Y. Nakatani, W. Qu, B. Ahsan, T. Yamada, Y. Nagayasu, K. Doi, Y. Kasai, T. Jindo, D. Kobayashi, A. Shimada, A. Toyoda, Y. Kuroki, A. Fujiyama, T. Sasaki, A. Shimizu, S. Asakawa, N. Shimizu, S. Hashimoto, J. Yang, Y. Lee, K. Matsushima, S. Sugano, M. Sakaizumi, T. Narita, K. Ohishi, S. Haga, F. Ohta, H. Nomoto, K. Nogata, T. Morishita, T. Endo, T. Shin-I, H. Takeda, S. Morishita and Y. Kohara. 2007. The medaka draft genome and insights into vertebrate genome evolution. *Nature*, 447: 714–719.
- Kawahara, R., M. Miya, K. Mabuchi, S. Lavoué, J. G. Inoue, T. P. Satoh, A. Kawaguchi and M. Nishida. 2008. Interrelationships of the 11 gasterosteiform families (sticklebacks, pipefishes, and their relatives): a new perspective based on whole mitogenome sequences from 75 higher teleosts. *Mol. Phylogenet. Evol.*, 46: 224–236.
- Kellis, M., B. W. Birren and E. S. Lander. 2004. Proof and evolutionary analysis of ancient genome duplication in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Nature*, 428: 617–624.
- Kikugawa, K., K. Katoh, S. Kuraku, H. Sakurai, O. Ishida, N. Iwabe and T. Miyata. 2004. Basal jawed vertebrate phylogeny inferred from multiple nuclear DNA-coded genes. *BMC Biol.*, 2: 3.
- Kim, C. B., C. Amemiya, W. Bailey, K. Kawasaki, J. Mezey, W. Miller, S. Minoshima, N. Shimizu, G. Wagner and F. Ruddle. 2000. Hox cluster genomics in the horn shark, *Heterodontus francisci*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 97: 1655–1660.
- Koh, E. G., K. Lam, A. Christoffels, M. V. Erdmann, S. Brenner and B. Venkatesh. 2003. Hox gene clusters in the

- Indonesian coelacanth, *Latimeria menadoensis*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 100: 1084–1088.
- Kumar, S. and S. B. Hedges. 1998. A molecular timescale for vertebrate evolution. Nature, 392: 917–920.
- Kuraku, S., A. Meyer and S. Kuratani. 2009. Timing of genome duplications relative to the origin of the vertebrates: Did cyclostomes diverge before or after? Mol. Biol. Evol., 26: 47–59.
- Kuratani, S. and K. Ota. 2008. Hagfish (Cyclostomata, Vertebrata): searching for the ancestral developmental plan of vertebrates. BioEssays, 30: 167–172.
- Kurosawa, G., N. Takamatsu, M. Takahashi, M. Sumitomo, E. Sanaka, K. Yamada, K. Nishii, M. Matsuda, S. Asakawa, H. Ishiguro, K. Miura, Y. Kurosawa, N. Shimizu, Y. Kohara and H. Hori. 2006. Organization and structure of *hox* gene loci in medaka genome and comparison with those of pufferfish and zebrafish genomes. Gene, 370: 75–82.
- Lavoué, S., M. Miya, J. G. Inoue, K. Saitoh, N. B. Ishiguro and M. Nishida. 2005. Molecular systematics of the gonorynchiform fishes (Teleostei) based on whole mitogenome sequences: implications for higher-level relationships within the Otocephala. Mol. Phylogenet. Evol., 37: 165–177.
- Lavoué, S., M. Miya, J. Y. Poulsen, P. R. Møller and M. Nishida. 2008. Monophyly, phylogenetic position and inter-familial relationships of the Alepocephaliformes (Teleostei) based on whole mitogenome sequences. Mol. Phylogenet. Evol., 47: 1111–1121.
- Ledje, C., C. B. Kim and F. H. Ruddle. 2002. Characterization of *Hox* genes in the bichir, *Polypterus palmas*. J. Exp. Zool., 294: 107–111.
- Leggatt, R. A. and G. K. Iwama. 2003. Occurrence of polyploidy in the fishes. Rev. Fish Biol. Fish., 13: 237–246.
- Lemons, D. and W. McGinnis. 2006. Genomic evolution of Hox gene clusters. Science, 313: 1918–1922.
- Longhurst, T. J. and J. M. P. Joss. 1999. Homeobox genes in the Australian lungfish *Neoceratodus forsteri*. J. Exp. Zool. B Mol. Dev. Evol., 285: 140–145.
- Lundin, L. G. 1993. Evolution of the vertebrate genome as reflected in paralogous chromosomal regions in man and the house mouse. Genomics, 16: 1–19.
- Lundin, L. G., D. Larhammer and F. Hallböök. 2003. Numerous groups of chromosomal regional paralogies strongly indicate two genome doublings at the root of the vertebrates. J. Struct. Funct. Genomics, 3: 53–63.
- Lynch, M. and A. G. Force. 2000. The origin of interspecific genomic incompatibility via gene duplication. Am. Nat., 156: 590–605.
- Lynch, M. 2002. Gene duplication and evolution. Science, 297: 945–947.
- Mak, H. C., M. Daly, B. Gruebel and T. Ideker. 2007. Cell-Circuits: a database of protein network models. Nucleic Acids Res., 35: D538–D545.
- Mank, J. E. and J. C. Avise. 2006a. Phylogenetic conservation of chromosome numbers in Actinopterygian fishes. Genetica, 127: 321–327.
- Mank, J. E. and J. C. Avise. 2006b. The evolution of reproductive and genomic diversity in ray-finned fishes: insights from phylogeny and comparative analysis. J. Fish Biol., 69: 1–27.
- Martin, A. 2001. Is tetralogy true? Lack of support for the “one-to-four rule”. Mol. Biol. Evol., 18: 89–93.
- Meyer, A. and E. Malaga-Trillo. 1999. Vertebrate genomics: More fishy tales about *Hox* genes. Curr. Biol., 9: R210–R213.
- Meyer, A. and M. Schartl. 1999. Gene and genome duplications in vertebrates: the one-to-four (-to-eight in fish) rule and the evolution of novel gene functions. Curr. Opin. Cell Biol., 11: 699–704.
- Meyer, A. and Y. Van de Peer. 2005. From 2R to 3R: evidence for a fish-specific genome duplication (FSGD). Bioessays, 27: 937–945.
- Miya, M., H. Takeshima, H. Endo, N. B. Ishiguro, J. G. Inoue, T. Mukai, T. P. Satoh, M. Yamaguchi, A. Kawaguchi, K. Mabuchi, S. M. Shirai and M. Nishida. 2003. Major patterns of higher teleostean phylogenies: a new perspective based on 100 complete mitochondrial DNA sequences. Mol. Phylogenet. Evol., 26: 121–138.
- Miya, M., T. P. Satoh and M. Nishida. 2005. The phylogenetic position of toadfishes (order Batrachoidiformes) in the higher ray-finned fish as inferred from partitioned Bayesian analysis of 102 whole mitochondrial genome sequences. Biol. J. Linn. Soc. Lond., 85: 289–306.
- Moghadam, H. K., M. M. Ferguson and R. G. Danzmann. 2005. Evolution of *Hox* clusters in Salmonidae: a comparative analysis between Atlantic salmon (*Salmo salar*) and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). J. Mol. Evol., 61: 636–649.
- 森下真一・中谷洋一郎. 2006. 比較ゲノムを支える情報学：脊椎動物ゲノム進化を推定するロジック. 細胞工学, 25: 956–962.
- Mulley, J. F. and P. W. Holland. 2004. Small genome, big insights. Nature, 431: 916–917.
- Mulley, J. F., C. H. Chiu and P. W. Holland. 2006. Breakup of a homeobox cluster after genome duplication in teleosts. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 103: 10369–10372.
- Murphy, W. J., P. A. Pevzner and S. J. O’Brien. 2004. Mammalian phylogenomics comes of age. Trends Genet., 20: 631–639.
- Nagasaki, M., A. Doi, H. Matsuno and S. Miyano. 2003. Genomic Object Net: I. A platform for modelling and simulating biopathways. Appl. Bioinformatics, 2: 181–184.
- Nagasaki, M., A. Saito, A. Doi, H. Matsuno and S. Miyano. 2009. Foundations of systems biology: using Cell Illustrator and pathway databases. Springer, London. 156 pp.
- Nakatani, Y., H. Takeda, Y. Kohara and S. Morishita. 2007. Reconstruction of the vertebrate ancestral genome reveals dynamic genome reorganization in early vertebrates. Genome Res., 17: 1254–1265.
- Naruse, K., S. Fukamachi, H. Mitani, M. Kondo, T. Matsuo, S. Kondo, N. Hanamura, Y. Morita, K. Hasegawa, R. Nishigaki, A. Shimada, H. Wada, T. Kusakabe, N. Suzuki, M. Kinoshita, A. Kanamori, T. Terado, H. Kimura,

- M. Nonaka and A. Shima. 2000. A detailed linkage map of medaka, *Oryzias latipes*: comparative genomics and genome evolution. *Genetics*, 154: 1773–1784.
- Naruse, K., M. Tanaka, K. Mita, A. Shima, J. Postlethwait and H Mitani. 2004. A medaka gene map: the trace of ancestral vertebrate proto-chromosomes revealed by comparative gene mapping. *Genome Res.*, 14: 820–828.
- Nelson, J. S. 2006. *Fishes of the world*, 4th ed. John Wiley & Sons Inc, New Jersey. 601pp.
- 西田 睦・宮 正樹. 2006. ミトコンドリア全ゲノムデータによる系統推定. *生体の科学*, 57: 392–394.
- Ohno, S. 1970. *Evolution by gene duplication*. Springer-Verlag, New York. 160 pp.
- オオノ, S. (山岸秀夫・梁 永弘翻訳). 1977. *遺伝子重複による進化*. 岩波書店, 東京. 239 pp.
- Ohno, S. 1999. Gene duplication and the uniqueness of vertebrate genomes circa 1970–1999. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 10: 517–522.
- Panopoulou, G., S. Hennig, D. Groth, A. Krause, A. J. Poustka, R. Herwig, M. Vingron and H. Lehrach. 2003. New evidence for genome-wide duplications at the origin of vertebrates using an amphioxus gene set and completed animal genomes. *Genome Res.*, 13: 1056–1066.
- Panopoulou, G. and A. J. Poustka. 2005. Timing and mechanism of ancient vertebrate genome duplications—the adventure of a hypothesis. *Trends Genet.*, 21: 559–567.
- Postlethwait, J. H., Y. L. Yan, M. A. Gates, S. Horne, A. Amores, A. Brownlie, A. Donovan, E. S. Egan, A. Force, Z. Gong, C. Goutel, A. Fritz, R. Kelsh, E. Knapik, E. Liao, B. Paw, D. Ransom, A. Singer, M. Thomson, T. S. Abdaljabbar, P. Yelick, D. Beier, J. S. Joly, D. Larhammar, F. Rosa, M. Westerfield, L. I. Zon, S. L. Johnson and W. S. Talbot. 1998. Vertebrate genome evolution and the zebrafish gene map. *Nat. Genet.*, 18: 345–349.
- Postlethwait, J. H., I. G. Woods, P. Ngo-Hazelett, Y. L. Yan, P. D. Kelly, F. Chu, H. Huang, A. Hill-Force and W. S. Talbot. 2000. Zebrafish comparative genomics and the origins of vertebrate chromosomes. *Genome Res.*, 10: 1890–1902.
- Putnam, N. H., T. Butts, D. E. Ferrier, R. F. Furlong, U. Hellsten, T. Kawashima, M. Robinson-Rechavi, E. Shoguchi, A. Terry, J. K. Yu, E. L. Benito-Gutiérrez, I. Dubchak, J. Garcia-Fernández, J. J. Gibson-Brown, I. V. Grigoriev, A. C. Horton, P. J. de Jong, J. Jurka, V. V. Kapitonov, Y. Kohara, Y. Kuroki, E. Lindquist, S. Lucas, K. Osoegawa, L. A. Pennacchio, A. A. Salamov, Y. Satou, T. Sauka-Spengler, J. Schmutz, T. Shin-I, A. Toyoda, M. Bronner-Fraser, A. Fujiyama, L. Z. Holland, P. W. Holland, N. Satoh and D. S. Rokhsar. 2008. The amphioxus genome and the evolution of the chordate karyotype. *Nature*, 453: 1064–1071.
- Ravi, V. and B. Venkatesh. 2008. Rapidly evolving fish genomes and teleost diversity. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 18: 544–550.
- Robinson-Rechavi, M., O. Marchand, H. Escriva, P. L. Bradet, D. Zelus, S. Hughes and V. Laudet. 2001a. Euteleost fish genomes are characterized by expansion of gene families. *Genome Res.*, 11: 781–788.
- Robinson-Rechavi, M., O. Marchand, H. Escriva and V. Laudet. 2001b. An ancestral whole-genome duplication may not have been responsible for the abundance of duplicated fish genes. *Curr. Biol.*, 11: R458–R459.
- Robinson-Rechavi, M., B. Boussau and V. Laudet. 2004. Phylogenetic dating and characterization of gene duplications in vertebrates: the cartilaginous fish reference. *Mol. Biol. Evol.*, 21: 580–586.
- Ruddle, F. H., C. T. Amemiya, J. L. Carr, C. B. Kim, C. Ledje, C. S. Shashikant and G. P. Wagner. 1999. Evolution of chordate hox gene clusters. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 870: 238–248.
- Saitoh, K., M. Miya, J. G. Inoue, N. B. Ishiguro and M. Nishida. 2003. Mitochondrial genomics of ostariophysan fishes: perspectives on phylogeny and biogeography. *J. Mol. Evol.*, 56: 464–472.
- San Mauro, D., M. Vences, M. Alcobendas, R. Zardoya and A. Meyer. 2005. Initial diversification of living amphibians predated the breakup of Pangea. *Am. Nat.*, 165: 590–599.
- Sasaki, T., H. Nishihara, M. Hirakawa, K. Fujimura, M. Tanaka, N. Kokubo, C. Kimura-Yoshida, I. Matsuo, K. Sumiyama, N. Saitou, T. Shimogori and N. Okada. 2008. Possible involvement of SINEs in mammalian-specific brain formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 105: 4220–4225.
- Sato, Y. and M. Nishida. 2007. Post-duplication charge evolution of phosphoglucose isomerases in teleost fishes through weak selection on many amino acid sites. *BMC Evol. Biol.*, 7: 204.
- Sato, Y. and M. Nishida. 2009. Electric charge divergence in proteins: insights into the evolution of their three-dimensional properties. *Gene*, 441: 3–11.
- Sato, Y., Y. Hashiguchi and M. Nishida. 2009a. Temporal pattern of loss/persistence of duplicate genes involved in signal transduction and metabolic pathways after teleost-specific genome duplication. *BMC Evol. Biol.*, 9: 127.
- Sato, Y., Y. Hashiguchi and M. Nishida. 2009b. Evolution of multiple phosphodiesterase isoforms in stickleback involved in cAMP signal transduction pathway. *BMC Syst. Biol.*, 3: 23.
- Sauro, H. M., M. Hucka, A. Finney, C. Wellock, H. Bolouri, J. Doyle and H. Kitano. 2003. Next generation simulation tools: the systems biology workbench and BioSPICE integration. *OMICS* 7: 355–372.
- Schwartz, F. 1972. *World literature to fish hybrids with an analysis by family, species, and hybrid*. Publication no. 3, Gulf Coast Research Laboratory and Museum, Ocean Springs, Mississippi. 328 pp.
- Seehausen, O., Y. Terai, I. S. Magalhaes, K. L. Carleton, H. D. J. Mrosso, R. Miyagi, I. van der Sluijs, M. V. Schneider, M. Maan, H. Tachida, H. Imai, and N. Okada. 2008. Speciation through sensory drive in cichlid fish. *Nature*, 455: 620–626.
- Sémon, M. and K. H. Wolfe. 2007. Rearrangement rate following the whole-genome duplication in teleosts. *Mol. Biol. Evol.*, 24: 860–867.
- Sémon, M. and K. H. Wolfe. 2008. Preferential subfunctionalization of slow-evolving genes after allopolyploidization

- in *Xenopus laevis*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 105: 8333–8338.
- Setiamarga, D. H., M. Miya, Y. Yamanoue, K. Mabuchi, T. P. Satoh, J. G. Inoue and M. Nishida. 2008. Interrelationships of Atherinomorpha (medakas, flyingfishes, killifishes, silversides, and their relatives): The first evidence based on whole mitogenome sequences. Mol. Phylogenet. Evol., 49: 598–605.
- Setiamarga, D. H., M. Miya, Y. Yamanoue, Y. Azuma, J. G. Inoue, N. B. Ishiguro, K. Mabuchi and M. Nishida. Divergence time of the two regional medaka populations in Japan as a new time scale for comparative genomics of vertebrates. Biol. Lett., in press.
- Sidow, A. 1996. Gen(om)e duplications in the evolution of early vertebrates. Curr. Opin. Genet. Dev., 6: 715–722.
- Siegel, N., S. Hoegg, W. Salzburger, I. Braasch and A. Meyer. 2007. Comparative genomics of ParaHox clusters of teleost fishes: gene cluster breakup and the retention of gene sets following whole genome duplications. BMC Genomics, 8: 312.
- Spring, J. 1997. Vertebrate evolution by interspecific hybridization—are we polyploid? FEBS Lett., 400: 2–8.
- Stadler, P. F., C. Fried, S. J. Prohaska, W. J. Bailey, B. Y. Misof, F. H. Ruddle and G. P. Wagner. 2004. Evidence for independent *Hox* gene duplications in the hagfish lineage: a PCR-based gene inventory of *Eptatretus stoutii*. Mol. Phylogenet. Evol., 32: 686–694.
- 田中 博. 2007. 生命—進化する分子ネットワークシステム進化生物学入門. パーソナルメディア, 東京. 263 pp.
- Takehana, Y., N. Nagai, M. Matsuda, K. Tsuchiya and M. Sakaizumi. 2003. Geographic variation and diversity of the cytochrome *b* gene in Japanese wild populations of medaka, *Oryzias latipes*. Zool. Sci., 20: 1279–1291.
- Takezaki, N., F. Figueroa, Z. Zaleska-Rutczynska and J. Klein. 2003. Molecular phylogeny of early vertebrates: monophyly of the agnathans as revealed by sequences of 35 genes. Mol. Biol. Evol., 20: 287–292.
- Taylor, J. S., Y. Van de Peer and A. Meyer. 2001a. Genome duplication, divergent resolution and speciation. Trends Genet., 17: 299–301.
- Taylor, J. S., Y. Van de Peer, I. Braasch and A. Meyer. 2001b. Comparative genomics provides evidence for an ancient genome duplication event in fish. Proc. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci., 356: 1661–1679.
- Taylor, J. S., I. Braasch, T. Frickey, A. Meyer and Y. Van de Peer. 2003. Genome duplication, a trait shared by 22000 species of ray-finned fish. Genome Res., 13: 382–390.
- Uyeno, T. and G. R. Smith. 1972. Tetraploid origin of the karyotype of catostomid fishes. Science, 175: 644–646.
- Van der Hoeven, F., P. Sordino, N. Fraudeau, J. C. Izpisua-Belmonte and D. Duboule. 1996. Teleost *HoxD* and *HoxA* genes: comparison with tetrapods and functional evolution of the *HoxD* complex. Mech. Dev., 4: 9–21.
- Van de Peer, Y., J. S. Taylor, I. Braasch and A. Meyer. 2001. The ghost of selection past: rates of evolution and functional divergence of anciently duplicated genes. J. Mol. Evol., 53: 436–446.
- Van de Peer, Y., J. S. Taylor and A. Meyer. 2003. Are all fishes ancient polyploids? J. Struct. Funct. Genomics, 3: 65–73.
- Vandepoele, K., W. De Vos, J. S. Taylor, A. Meyer and Y. Van de Peer. 2004. Major events in the genome evolution of vertebrates: paranome age and size differ considerably between ray-finned fishes and land vertebrates. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 101: 1638–1643.
- Venkatesh, B. 2003. Evolution and diversity of fish genomes. Curr. Opin. Genet. Dev., 13: 588–592.
- Venkatesh, B., E. F. Kirkness, Y. H. Loh, A. L. Halpern, A. P. Lee, J. Johnson, N. Dandona, L. D. Viswanathan, A. Tay, J. C. Venter, R. L. Strausberg and S. Brenner. 2007. Survey sequencing and comparative analysis of the elephant shark (*Callorhynchus milii*) genome. PLoS Biol., 5: e101.
- Vogel, G. 1998. Doubled genes may explain fish diversity. Science, 281: 1119–1121.
- Wheeler, D. A., M. Srinivasan, M. Egholm, Y. Shen, L. Chen, A. McGuire, W. He, Y. J. Chen, V. Makhijani, G. T. Roth, X. Gomes, K. Tartaro, F. Niazi, C. L. Turcotte, G. P. Irzyk, J. R. Lupski, C. Chinault, X. Z. Song, Y. Liu, Y. Yuan, L. Nazareth, X. Qin, D. M. Muzny, M. Margulies, G. M. Weinstock, R. A. Gibbs and J. M. Rothberg. 2008. The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. Nature, 452: 872–876.
- Werth, C. R. and M. D. Windham. 1991. A model for divergent, allopatric speciation of polyploid pteridophytes resulting from silencing of duplicate-gene expression. Am. Nat., 137: 515–526.
- Wolfe, K. H. 2001. Yesterday's polyploids and the mystery of diploidization. Nat. Rev. Genet., 2: 333–341.
- Yamanoue, Y., M. Miya, J. G. Inoue, K. Matsuura and M. Nishida. 2006. The mitochondrial genome of spotted green pufferfish *Tetraodon nigroviridis* (Teleostei: Tetraodontiformes) and divergence time estimation among model organisms in fishes. Genes Genet. Syst., 81: 29–39.
- Yamanoue, Y., M. Miya, K. Matsuura, M. Katoh, H. Sakai and M. Nishida. 2008. A new perspective on phylogeny and evolution of tetraodontiform fishes (Pisces: Acanthopterygii) based on whole mitochondrial genome sequences: Basal ecological diversification? BMC Evol. Biol., 8: 212.
- Yang, Z. 1997. PAML: a program package for phylogenetic analysis by maximum likelihood. Comput. Appl. Biosci., 13: 555–556.
- Yu, W. P., K. Yew, V. Rajasegaran and B. Venkatesh. 2007. Sequencing and comparative analysis of fugu protocadherin clusters reveal diversity of protocadherin genes among teleosts. BMC Evol. Biol., 7: 49.
- Zhang, J. 2003. Evolution by gene duplication: an update. Trends Ecol. Evol., 18: 292–298.