

## 古代ゲノム解析によるネアンデルタール人研究の動向

阿形 亜子<sup>1</sup>、野村 真<sup>1</sup>

1 京都府立医科大学神経発生生物学

### 要旨

従来、ネアンデルタール人は旧人類に属し、現生人類祖先との同時代・同地域での遺伝的な関わりは無かったと考えられてきた。しかし、PCR 技術の飛躍的發展に伴って化石試料からのゲノム DNA の抽出が可能になり、ネアンデルタール人と現生人類祖先が交雑していた事実が明らかとなった。本論文ではこうした古代ゲノム解析によって解明されつつあるネアンデルタール人の特徴や、現生人類祖先に受け継がれた遺伝的背景について概説する。

現生人類の直系祖先の一群は少なくとも 20 万年前にアフリカ大陸を離れユーラシア大陸へ移動したと考えられている。しかしながらそれ以前、30～40 万年前にアフリカを出てユーラシア大陸に生息していたのがネアンデルタール人である。「ネアンデルタール人 (Neanderthals)」という名称は、1856 年に最初の化石が発見されたドイツの Neanderthal 溪谷から名づけられた。以降、ネアンデルタール人の化石はロシアの Ezmaiskaya 洞窟や Denisova 洞窟、クロアチアの Vindija 洞窟、イスラエルの Nahal Amud など様々な場所で発見されており、西はスペインから、東は南シベリア、南は中東あたりまでその人口は拡大していたとみられる<sup>1</sup>。ネアンデルタール人が存在していたのは体系的な文字が発明される以前であり、彼らの生物学的特徴や行動様式、精神構造の解明は化石試料や考古学的遺物に頼るほかない。ネアンデルタール人が絶滅したのは紀元前 3 万 9000 年から紀元前 4 万 1000 年頃と考えられており、現生人類の繁栄とともに緩やかにネアンデルタール人の人口は減少していったとみられている<sup>5</sup>。後述するようにネアンデルタール人のゲノムは現生人類のゲノムより多様性が低く、これはボトルネック効果を経たことを示している<sup>14</sup>。この原因の一つとして、ネアンデルタール人の祖先が比較的少数の集団としてアフリカから移動し、ヨーロッ

パからアジアに移住したためと考えられる。ネアンデルタール人が持っていた様々な表現型が現生人類との共通祖先から分岐後に起こった突然変異や淘汰によって獲得されたのか、あるいは他の種族との交雑による遺伝子流入によってもたらされたのかは不明である。ネアンデルタール人は現生人類とは明らかに異なる解剖学的特徴を持っていたが、彼らを独立した種として分類すべきかについては議論が残っており、ホモ・サピエンスの亜種と考える研究者もいる。残された考古学的試料からネアンデルタール人は複雑な行動様式や精神構造を持っていたことが明らかであり、丁寧に埋葬されている遺体や装飾品を身につけている遺体も発見されていることから、彼らの認知的能力の高さがうかがえる<sup>12</sup>。ただし脳の大きさは現生人類と変わらないものの、現生人類よりその頭蓋骨は後ろに向かって長く、現生人類のような球型の脳とは異なる脳形態であったことが示されている<sup>22</sup>。ネアンデルタール人の化石が発掘された一部の場所では現生人類祖先の化石も発見されている。例えば Denisova 洞窟では、約 28 万年前にホモ・サピエンスも居住し始めたことが示されている<sup>14</sup>。その他、Vindija 洞窟でも、現生人類の祖先とネアンデルタール人両方の化石が発掘されており、ネアンデルタール人と現生人類祖先の居住地は地理的に重複していたことが示されている。またイスラエルの Kebara 洞窟と Tabun 洞窟では、約 4 万年前のネアンデルタール人の化石が発見された場所の数百メートル近傍で 10 万年以上前とみられる現生人類祖先の化石も発見されている。この付近では、まず気候が温暖な時代に現生人類祖先が南方からこの地域に侵入したと考えられている。その後地球の寒冷化に伴い現生人類祖先が一旦南方へ戻った後、今度はネアンデルタール人が北方から移動してきたと推測されている<sup>21</sup>。このように、ネアンデルタール人と現生人類は、広範囲にわたって同時期に存在していたと推測されるが、両者の関係性については不明瞭であった。

ところが 2010 年に発表された論文によって、ネアンデルタール人と現生人類との間には想像以上の関わりが存在していたことが明らかとなった。ネアンデルタール人の核ゲノム解析によって、ネアンデルタール人と現生人類祖先はユーラシア大陸で交雑したことが示されたのである。現在の非アフリカ地域の人々のゲノムの 1.5 ~ 2.1% がネアンデルタール人由来の配列を受け継いでいる<sup>23</sup>。ネアンデルタール人と共通した配列を持つ人々は非アフリカ地域、特に西ヨーロッパと東アジアで顕著にみられるが、アフリカ地域ではほとんどみられない。そして、東アジア地域ではネアンデルタール由来の配列はゲノムの 1.38% と、ヨーロッパの 1.15% より高い割合となっている<sup>2</sup>。



図 1. ユーラシア大陸におけるネアンデルタール人の分布シミュレーション (Currat & Excoffier, 2011 を元に作製)。黒字に塗りつぶした部分が、ネアンデルタール人の分布範囲。より広範囲を想定した分布では、白地に点の範囲を含む。番号はそれぞれ① Neanderthal 溪谷、② Vindija 洞窟、③ Nahal Amud、④ Denisova 洞窟の位置を表している。

これはアフリカ大陸を出てユーラシア大陸に移動した現生人類祖先が、ユーラシア大陸にすでに生息していたネアンデルタール人と遭遇し交雑したことを支持している。ネアンデルタール人の DNA 配列がユーラシア大陸に生活する人々に広範囲に確認されることから、交雑当時のネアンデルタール人の人口もユーラシア大陸全域に拡大していたとみられている<sup>6</sup> (図 1)。ただし、中央アジアなど一部の地域で交雑が起こり、その後ネアンデルタール人由来の DNA を持つ現生人類がヨーロッパと東アジアに分岐していった可能性も否定しきれず、新たな化石試料に基づくデータの解析が待たれている。また現生人類とネアンデルタール人が交雑したため現生人類にネアンデルタール人由来のゲノム配列がみられるのではなく、そうしたゲノム配列は彼らと我々との共通祖先が持っていた配列の一部であり、現生人類やネアンデルタール人が派生した際のボトルネック現象や遺伝的浮動によって生じたものである可能性もある。しかし、Sankararaman et al. (2012) による統計的なモデル比較の結果、ネアンデルタール由来とされる特定のハプロタイプの範囲から、こうした配列が生じたのは 3 万 7 千年から 8 万 6 千年前ごろであると推定されている<sup>2</sup>。10 万年前には現生人類がアフリ

カを出てユーラシア大陸に移動したことが化石により証明されているため、ユーラシア大陸でのネアンデルタール人と現生人類祖先の交雑がより強く支持されると結論づけられている<sup>7,8</sup>。西ヨーロッパと東アジアでは、共通して受け継がれているゲノム配列もあれば、西ヨーロッパと東アジアによって、地域によって異なるゲノム配列もある。第12番染色体上にあるタイプIIケラチンクラスター遺伝子座については東アジアとヨーロッパ人ともに40%以上がネアンデルタール人由来の配列を受け継いでいる<sup>3</sup>。一方、ケラチノサイトで発現している遺伝子の一つで、肌の色に関連した第9番染色体上の*BNC2*にある多型については西ヨーロッパでは約70%の人々が受け継いでいるが、この多型を含むハプロタイプは東アジアではほとんどみられない。また、脂質の異化作用に関わる遺伝子についてもネアンデルタール人由来の多型はヨーロッパのみでみられる<sup>17-20</sup>。一方、ヒアルロン酸分解酵素をコードし、紫外線への反応に関わる*HYAL2*のネアンデルタール人に特異的な多型は、東アジア人のみで報告されている。ケラチノサイトの増殖や分化に寄与する転写因子をコードし、11番染色体にある*POUF3*に関してネアンデルタール由来の多型は東アジアでは66%に上るものの、ヨーロッパでこの多型を持つ人々の割合は1%以下である<sup>2</sup>。

また、化石人類が持つ抗体をコードする遺伝子と現在のヒトが持つ抗体遺伝子の分布から化石人類と現生人類の交雑を支持する研究もある<sup>10</sup>。外環境に直接さらされる皮膚や毛髪、また食物の分解に関わる遺伝子や、抗体のような免疫に関わる遺伝子は、集団の適応度に影響を与える。現生人類はアフリカを出てユーラシア大陸に向かう際、ボトルネック効果によりゲノムの多様性が低下したことが推測されている。ネアンデルタール人と現生人類祖先が交雑し、その子孫に彼らのゲノム配列の特定の領域が残存している理由として、ネアンデルタール人のゲノムが子孫の生存において有利に影響したため、現生人類祖先の適応度が増したという可能性も考えられる。つまり、ネアンデルタール人からの遺伝子流入を持つ個体が適応上有利であったため、正の淘汰によって彼らのゲノムが現生人類祖先内に急速に広まったとする説である。これは、ネアンデルタール人と現生人類祖先の交配率が低かったとの予測にもかかわらず、現生人類集団に広く彼らのゲノムが受け継がれている事実と一致する。Abi-Rached et al. (2011) では、現生人類が持つ主要組織適合遺伝子複合体の*HLA* クラスI 遺伝子の多型分布を調査し、ユーラシア大陸でみられる多型やハプロタイプの一部がネアンデルタール人由来であったことを明らかにしている<sup>10</sup>。第6染色体の短腕にある*HLA*

クラス I 遺伝子は、ナチュラルキラー細胞や T 細胞と接触する抗原提示細胞の膜表面でリガンドとして働き、免疫機能に深く関係している。そのハプロタイプの組み合わせは数万通りあり、遺伝的に受け継がれる。Vindija 洞窟から発掘された 3 体のネアンデルタール人はゲノム配列の解析から同一の *HLA* クラス I アレルを持っていたことが明らかになっており、ネアンデルタール人の集団が少ない人口で構成されていたことが推測されている。さらに、*HLA-A* と *HLA-C* 遺伝子座におけるネアンデルタール由来のハプロタイプの分布について現生人類集団で調べたところ、これらのハプロタイプはユーラシア大陸ではみられるがアフリカ大陸ではみられなかった。そして *HLA* クラス I 遺伝子における多型、*HLA-B\*07:02/03/06*、*HLA-B\*51:01/08*、*HLA-C\*07:02*、*HLA-C\*06:02* についても、ユーラシア大陸で保有率が高く、アフリカ大陸では低いことが明らかとなっている<sup>10</sup>。これらの分布は、各ゲノム解析で明らかとなっているネアンデルタール人のゲノムをもつ現生人類の分布範囲、西ヨーロッパから東アジアとも一致しており、*HLA* クラス I 遺伝子が、ネアンデルタール人から受け継がれたものであることを示唆している。

ただし、現生人類にまで受け継がれた遺伝子やゲノム配列が全て適応上有利であったとは限らない。またネアンデルタール人から遺伝子流入があった当時は適応的であったとしても、ネアンデルタール人の存在していた時代と現在では生活環境も大きく変化しているため、現生人類には不適応をもたらす遺伝子と転じる場合もあるだろう。例えば肝臓で脂質の異化作用に関わる *SLC16A11* 遺伝子座には糖尿病のリスクを約 20% 高める 5 つの一遺伝子置換 (SNP) を含むハプロタイプがある。これはメキシコなどのラテンアメリカに多くみられるハプロタイプであるが、ネアンデルタール人のゲノム配列に由来することが推測されている<sup>18</sup>。また、脂質代謝に関わる遺伝子群に限定すると、ネアンデルタール人の遺伝子流入の割合はヨーロッパでは 20% 近くにまで上昇する。ヨーロッパ人とアジア人、アフリカ人、そして比較対照としてチンパンジーの前頭前皮質での脂質濃度と LCP (脂質異化経路) 関連酵素の発現を検証したところ、ヨーロッパ人では脂質酵素や脂質分子の多様性が高いことが明らかとなった。これらの影響は、肥満や高トリグリセリド血症との関連が示唆されている<sup>20</sup>。

このように、古代ゲノムの解析からは多くの興味深い研究成果が報告されているが、その解析プロセスには特有の問題もある。ネアンデルタール人のゲノム解析は PCR

技術の開発と改良に伴って 1990 年代から発展してきた。研究発足当初は、化石内に残された常染色体は保存状態が悪いため採取が困難であり、ミトコンドリア DNA (mtDNA) を用いた分析が先んじた。ミトコンドリア DNA は核 DNA とは異なりサイズが非常に小さくかつ細胞中のコピー数が多いため、核 DNA と比較して単離と増幅が容易である。ただし、両親から 1 ペアずつ受け継がれる常染色体と異なり、mtDNA は母親からのみ受け継がれ、かつ遺伝子の数も非常に少ないため核ゲノムと比較して得られる情報が限定される。ネアンデルタール人と現生人類との交雑の証拠は核ゲノムのみで確認されており、mtDNA には見出されていない。この点についてはまだその原因は明らかではないが、ネアンデルタール人と現生人類の交雑率が低かった可能性<sup>6</sup>、また交雑によって産まれた男性が不妊であった可能性も指摘されている<sup>2</sup>。さらに、解析対象の経年変化から生じる技術的問題点もある。発掘された化石や骨片から抽出されるゲノムは、その固体が生命活動を終えてから少なくとも数万年が経過している。その間に様々な細菌や微生物が試料に入り込んでおり、それらのゲノムがネアンデルタールのゲノムと混在している。この問題に対して、細菌ゲノム特有の配列を認識し DNA を切断する制限酵素を利用するなどの対処がなされている。さらに、採掘やそのゲノム解析に関わった人の DNA 混入 (コンタミネーション) も非常に多い。化石からの DNA 抽出にはコンタミネーションを避けるために徹底したクリーンルーム管理が必要となる<sup>21</sup>。さらに、試料の保存状態によっては DNA の損傷が激しくなり、残存していても 200bp 程度の短い断片に分断されている場合も多い。特に核ゲノムはもともとサイズが大きいため mtDNA よりも分断の程度が激しい。ヌクレオチドの構造にも経年変化がみられる。例えば、シトシン C の脱アミノ化によるウラシル U へのヌクレオチド変化は古代ゲノムにおいて典型的である。現在ではコンタミネーションを防ぎ、純粋にネアンデルタールのみの DNA を取り出す技術の改良を重ねられている<sup>4</sup>。以上のようなゲノム解読技術の向上や、保存状態の良いゲノムを保持している部位の発見 (外耳の軟骨組織内の骨小腔には良好な状態で細胞が保存されやすい) などによって、核ゲノムの解析結果が 2010 年に発表されるに至った<sup>21</sup>。

ゲノム解析によって明らかとなったネアンデルタール人と現生人類の相違点は、現生人類が持つ様々な特徴がどのようにして進化したのかを探る手がかりともなる。2 体のネアンデルタール人から単離されたゲノム DNA の解析から、彼らが G タンパク共益型受容体の 1 種である MC1R のアミノ酸配列に多型 R307G (Arg → Gly) を持つ

ていたことが明らかとなっている。*MC1R* はメラノサイト刺激ホルモン (MSH) 受容体をコードし、ユーメラニンとフェオメラニンのバランスを変化させることから、明るい髪の色と色素の薄い肌に寄与している<sup>11</sup>。ただし、ネアンデルタール人の髪と肌の色が明るかったと判断するのは早計である。こうした髪や肌表現型の大半がホモ接合の場合であるが、この領域に関するネアンデルタール人の核ゲノム情報が不十分であるため、この*MC1R* 多型に関して彼らがヘテロ接合であったのかホモ接合であったかは不明である。当時生息していたネアンデルタール人の集団内で一定の割合でヘテロ接合の*MC1R* 多型を持つ個体があったと仮定するならば、ホモ接合の個体も存在していた可能性は高い。しかしヘテロ接合が何%程度であったのかは、サンプル数が限られているため推測は非常に困難である。Lalueza-Fox et al. (2007) では最も少ない場合でも1%は存在していたと推定しているが<sup>11</sup>、西ヨーロッパと中東までネアンデルタール人が広く分布していたなら、現在の我々ホモサピエンスのように、ネアンデルタール人の髪や肌の色も地域によって異なっていた可能性もあるだろう。

チンパンジーやネアンデルタール人では報告されていない、現生人類特有の多型を含む遺伝子群の中には、精子の鞭毛の構造物であるアクソネームで働くタンパク質をコードする*SPAG17*、繊維芽細胞に発現し損傷治癒に関わるカドヘリン1をコードする*PCD16*、転写終結因子をコードする*TTF1*、表皮のエクリン汗腺や毛根、舌の糸状乳頭で発現している細胞外マトリックスタンパクをコードする*RPTIN*などがあり、また遺伝子発現を調節するmicroRNAにおいてmRNAを認識するシード領域にも多型がみられている。このほか、*CAN15*のように未だタンパク質の機能が解析されていないものもある<sup>9</sup>。また、HARs (Human Accelerated Regions) についても現生人類とネアンデルタール人では異なる点が見られる。HARsは全ての哺乳類のゲノムに保存されている領域であるが、特にヒトがチンパンジーから派生してから急激に変化している非翻訳配列である。ネアンデルタール人と現生人類のHARsは91.4%保存されているが、51箇所、ネアンデルタール人は、チンパンジーが持つ祖先系の多型を保有している。その他の重複配列においても、ネアンデルタール人と現生人類は89%を共有している。これは現代の現生人類同士の95%よりも低い割合となり、チンパンジーとネアンデルタール人では共有率は67%であることから、ネアンデルタール人は現生人類に近い存在であることが示されている。また、言語や発話に重要な役割を果たす*FOXP2* 遺伝子について、ネアンデルタール人は現生人類と同様のアミノ酸

置換を保持していることが示されている<sup>13</sup>。

最後に、古代ゲノム解析の増加に伴う問題点について議論したい。ネアンデルタール人由来のゲノム配列や多型を解析する方法が研究チーム間で異なるため、各研究により導き出された結論の真偽には慎重に当たらなければならないだろう。第一に、古代ゲノムを抽出する化石や骨片を所有している研究室が異なることから、各研究のサンプルが常に2～3体に留まっていることがある。Ding et al. (2014) や Williams et al. (2014) でも、特定のネアンデルタール人にはある多型が、他のネアンデルタール人にはみられないことに言及している<sup>18, 19</sup>。このような不一致は、ネアンデルタール人の中にも複数の多型が存在したことが背景にある<sup>19</sup>。現在発掘された化石や骨片からしか、ゲノムは抽出できない。現在のところ、ネアンデルタール人全体の多型の分布がどの程度であったのか、統計学的解析による推測に基づいている。また新たな化石が発見されれば、これまでの推測が覆される可能性もある。第二に、最近の研究では、ハプロタイプを用いてネアンデルタール由来の多型を調べ、ネアンデルタール人との交雑がないとされるアフリカ地域の人々のゲノム配列を含めた統計的推測から、そのハプロタイプに同時に含まれている多型もネアンデルタール人由来と解釈する場合がある。まだ化石試料からは確認されていないが、統計的手法に基づいてネアンデルタール人由来の多型と推測しているのである。しかしこのパターンでは1) 多型がネアンデルタール人由来、2) ハプロタイプ内のその多型はネアンデルタール人との交雑が起こったのちに、ネアンデルタール人のハプロタイプをもつ人の中で当該の多型が広まった、との2つの可能性が出てくる<sup>19</sup>。例えば、*MC1R* 遺伝子内の R307G (Arg → Gly) はすでに解読されているネアンデルタール人のゲノム内にあることが確認されている<sup>11</sup>。一方、*MC1R* 周辺のハプロタイプを持つ人に多くみられる V92M (Val → Met) は、統計的にはネアンデルタール人からの遺伝子流入によるものであろうとされているが、解読されたネアンデルタール人のゲノム上では確認されていない。今後より多くのネアンデルタール人のゲノム解析がおこなわれ、ネアンデルタール人の持っていた多型のデータが蓄積することで、このような状況が改善されるだろう。

2010年にネアンデルタール人のゲノム解析が発表されて以降、年々驚くべき成果が発見されている。ネアンデルタール人は約64万年前にネアンデルタール人と分岐したとされるデニソワ人とも交雑したことも明らかとなった。2018年にゲノム配列が解析された、デニソワ洞窟で発見された骨片の持ち主に関しては、父親がデニソワ人



で母親がネアンデルタール人であったと推測されている<sup>16</sup>。4万年前には、ホモサピエンス以外のホミニンはすべて姿を消したことになるが、ネアンデルタール人は他の種と交雑できるほどに生物学的類似性が高かったのだろう。また最近、ネアンデルタール人特有の多型が報告されているニューロン特異的 RNA 結合タンパク質をコードする *NOVA1* を導入した脳オルガノイド作製が試みられている。報告によるとネアンデルタール人型の *NOVA1* を持つ脳オルガノイドではシナプス形成率が低下すること、またオルガノイドの外部形態が通常ホモサピエンス型の *NOVA1* 配列を持つサンプルよりも顕著な凹凸を形成するようになることが示されている。しかしながら、オルガノイド作製技術は未だ発展途上段階であり、その報告に対して従来の古代ゲノム解析研究者からの批判もあがっている<sup>15</sup>。

以上のように、古代ゲノム解析が可能になって以降、現生人類のゲノムとの比較から現生人類とネアンデルタール人の関係について多くの知見がもたらされた。しかし、現在の段階では、ゲノム解析データによる統計的手法に基づいた研究成果が主流である。ゲノム解析のみで、ネアンデルタール人はどのような生態であったのかについては未だ不明な点が残されている。今後はゲノム解析から得られたネアンデルタール人特有の遺伝子の機能を検証することによって、彼らがどのような存在であったのかを明らかにする分子生物学的研究も期待される。

## 謝辞

京都府立医科大学・生物学教室の小野勝彦教授、後藤仁志講師には、本稿に適切な助言をいただきましたことをここに感謝申し上げます。

### ・利益相反について

この論文に関して開示すべき利益相反はない。

## 引用文献

1. Meyer, M. et al. A mitochondrial genome sequence of a hominin from Sima de los Huesos. *Nature*, 505, 403–406, <https://doi.org/10.1038/nature12788> (2014).
2. Sankararaman *et al.* The genomic landscape of Neanderthal ancestry in present-day humans. *Nature*, 507, 354–357, <https://doi.org/10.1038/nature>

- 12961 (2014).
3. Vernot, B & Akey, J. M.. Resurrecting Surviving Neandertal Lineages from Modern Human Genomes. *Science*, 343, 1017-1021, DOI: 10.1126/science.1245938 (2014).
  4. Briggs, A. W. *et al.* Patterns of damage in genomic DNA sequences from a Neandertal. *PNAS*. 104, 14616-14621. doi:10.1073/pnas.070466510. (2007).
  5. Higham, T. *et al.* The timing and spatiotemporal patterning of Neanderthal disappearance. *Nature*, 512, 306–309. <https://doi.org/10.1038/nature13621> (2014).
  6. Currat, M. & Excoffier L. Strong reproductive isolation between humans and Neanderthals inferred from observed patterns of introgression. *PNAS*. 108, 15129-15134. doi:10.1073/pnas.1107450108 (2011).
  7. Sankararaman, S., Patterson, N., Li, H., Pääbo, S. & Reich, D. The date of interbreeding between Neandertals and modern humans. *PLoS Genet.* **8**, e1002947 (2012).
  8. Yang, M. A., Malaspinas, A. S., Durand, E. Y. & Slatkin, M. Ancient structure in Africa unlikely to explain Neanderthal and non-African genetic similarity. *Molecular Biology and Evolution.* **29**, 2987–2995. <https://doi.org/10.1093/molbev/mss117> (2012).
  9. Green, R. E. *et al.* A draft sequence of the Neandertal genome. *Science*, 328, 710–722. doi:10.1126/science (2010).
  10. Abi-Rached, L. *et al.* The shaping of modern human immune systems by multiregional admixture with archaic humans. *Science* **334**, 89–94. DOI: 10.1126/science.1209202 (2011).
  11. Lalueza-Fox, C. *et al.* A melanocortin 1 receptor allele suggests varying pigmentation among Neanderthals. *Science* **318**, 1453–1455. DOI: 10.1126/science.1147417 (2007).
  12. デイヴィッド・ライク (著), 日向 やよい (訳) 交雑する人類 古代 DNA が解き明かす新サピエンス史 NHK 出版 (2018).
  13. Krause, J. *et al.* The derived FOXP2 variant of modern humans was shared

- with Neandertals. *Current Biology*, **17**, 1908-1912 doi:10.1016/j.cub.2007.10.008 (2007).
14. Reich, D. *et al.* Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia. *Nature* **468**, 1053–1060 (2010).
  15. Cohen J. Neanderthal brain organoids come to life. *Science*, **360**, 1284. (2018).
  16. Slon, V. *et al.* The genome of the offspring of a Neanderthal mother and a Denisovan father. *Nature* **561**, 113–116 (2018).
  17. Racimo, F., Sankararaman, S., Nielsen, R. & Huerta-Sanchez, E. Evidence for archaic adaptive introgression in humans. *Nature Review Genetics*. **16**, 359–371 (2015).
  18. Williams, A. L. *et al.* The SIGMA Type 2 Diabetes Consortium Sequence variants in *SLC16A11* are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature*. <http://dx.doi.org/10.1038/nature12828> (2014).
  19. Ding, Q. *et al.* Neanderthal origin of the haplotypes carrying the functional variant Val92Met in the *MC1R* in modern humans. *Molecular Biology and Evolution*. **31**, 1994–2003 (2014).
  20. Khrameeva, E. E. *et al.* Neanderthal ancestry drives evolution of lipid catabolism in contemporary Europeans. *Nature Communication*. **5**, 3584 <https://doi.org/10.1038/ncomms4584> (2014).
  21. スヴァンテ・ペーボ (著) 野中香方子訳 ネアンデルタール人は私たちと交配した. 文藝春秋 (2015).
  22. El-Showk, S. Lessons from our cousins. *Nature*. **57**, S10 (2019).
  23. Prüfer, K. *et al.* The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. *Nature* **505**, 43–49 <https://doi.org/10.1038/nature12886> (2014).

