

生物進化をモデルする

--- ウイルス表面抗原の進化から母系制群れ社会の進化まで

佐々木 顕 (九大・理・生物)

物理学を志す人にとって生物進化はどのように理解されているのだろうか。物質系の進化や宇宙の進化というような言葉の使われかたからみると、物理科学の世界では、進化という言葉はあるシステムの非可逆的時間発展の意味で使われているようである。生物進化においてももちろん非可逆性は重要である。

誰もが認めるように進化は事実である。それは基本的にはやり直しの効かない一回限りの事象の連鎖であり、現在の生物は偶然の繰り返しの産物である。生物が忠実な自己複製を前提に成立している以上、進化の道筋は祖先のもっていた遺伝子資源、遺伝的遺産に大きく制約されている。このことは化石記録や現生種の形態的特徴から、また塩基配列から、種や遺伝子の系統進化を探るうえで基本になる考えである。

それでは進化を理解するとは、過去の偶発事象を時間的順序に従って記載することなのか？とんでもない。私が進化の歴史的側面を第一に強調したのは、私自身がこれをしばしば忘れてしまうからである。生物の進化が偶発事象に依存するといっても、無数にあったはずの進路のうち現在にいたる進化のルートが選ばれてきたのは偶然ではない。ヒトの指の数が4本や6本ではなく、5本であることの必然性を歴史的発生的制約なしに理解することなどできないだろうが、ヒトの性比がなぜほぼ1:1に近いのか、あるいはなぜ(1:1の性比をもたらす)XY染色体による性決定システムが進化したかといった問題には、発生的制約や偶発事象に依存しない解答を得ることができるのである。

生物進化の多様かつ複雑な諸現象を簡潔な数理モデルで表現する試みを、私自身の仕事を中心に紹介したい。

環境変動の時系列スペクトルと最適な遺伝的組換え率・突然変異率

性と組み換えは変動する環境のもとで遺伝的組み換えによって多様な遺伝子型をうみだす有利さによって進化したとする有力仮説がある。環境が変動するとき、それぞれの環境に好適な遺伝子のセットは変る。そのためある1つの遺伝子セットを子孫に伝えるより、他個体の遺伝子と適当な頻度で組換えの方が、子孫をより多く残すことができるというのである。ここでは、環境がさまざまな時系列スペクトルをもって変動するとき進化的に安定な組み換え率や突然変異率を解析する。環境変動が周期的な場合は進化的に安定な組み換え率・突然変異率が周期に逆比例すること、複数の周期成分があるときはゆっくりした変

動成分が重要であり、したがって多数の周期成分が複合するランダムな変動においては低い組み換え率が進化することなどを示す(Sasaki and Iwasa, 1987; Ishii et al., 1989)。

原生動物・菌類の性の数の進化

多くの種において性の数は2である一方で、繊毛虫類などには4 8もの性（接合型）をもつ種が存在するのはなぜか？ 性の数の進化を集団遺伝モデルで解析し、異性を見つけるためのコストが小さいとき二性のシステムが進化しやすいが、そのコストが大ききときは集団中に少ない性が、まわりすべてが異性になるので有利になり、繊毛虫類や菌類にみられるような多数の性をもつシステムが進化することを示す(Iwasa and Sasaki, 1987)。

病原体の最適増殖スケジュール

寄主に感染したのちの病原体の振舞いは実に多様である。インフルエンザウイルスのように感染後ひたすら増殖するものも多いが、AIDSウイルス(HIV1)などは感染直後こそ活発に増殖するが、やがて長い潜伏期に入ってしまう（平均8年）。これが破壊的な増殖を再開したとき感染個体は後天性免疫不全症候群に犯されるのである。この段階になると、ふだんは無害な病原体までがいっせいに強い病原性を発揮しはじめて（日和見感染）感染個体を死に至らしめる。AIDSウイルスと同じレンチウイルスに属するウマ伝染性貧血性ウイルス(EIAV)も感染後しばらくは表面抗原の型を変えて免疫系の攻撃をのがれつつ(Antigenic drift) 活発に増殖するが、感染後ほぼ1年後に潜伏期に入る。その後感染個体にストレスなどを与えると再び増殖をはじめめる。重複感染も最終増殖がはじまるきっかけになる。たとえば、潜伏状態にあるHIV1はヘルペスウイルス(HSV)の感染によって増殖に切り換える。

病原体が寄主に感染した後の寄主体内での挙動をモデル化し、動的最適化法を用いて病原体にとって最適な増殖スケジュールを導く。潜伏期や日和見感染の適応的意義や、潜伏と破壊的増殖との最適な切り換え時期などを明らかにする(Sasaki and Iwasa 1991)。

MHC遺伝子座の多型と分子進化

病原体との相互作用によって平衡淘汰が働く寄主免疫系遺伝子(MHC抗原遺伝子など)の進化を調べるため、遺伝子頻度変化を記述する多次元拡散過程を飛躍型マルコフ過程で近似する手法を取り入れたモデルで解析した。病原体と免疫系との相互作用がMHC遺伝子座において著しい多型、抗原決定座位の高い進化速度、対立遺伝子間の非常に長い分岐時間などをもたらすことを理論的に示す(Sasaki 1992)。

オス移動型（母系制）の群れとメス移動型（父系制）の群れ

ニホンザルなど多くの霊長類の群れにおいては、オスは性的成熟に達するとすべて群れから移出するのに対し、メスは群れに留まる（母系制）。一方、チンパンジーでは群れから移出する性はメスである。一般に、哺乳類ではオスが、鳥類ではメスが出生地から移動する傾向がある。出生群れからの移動の性差の進化を、オス・メス間の非対称ゲームに集団遺伝学理論を取り入れた理論で解析した。共進化的に安定な移動様式は、オスだけが移動するもの(母系制)、およびメスだけが移動するもの(父系制)とに二極分化すること、どちらの状態へ進化するかは育つ子の数へのオス・メスの相対的な寄与の程度や、文化伝達のオス・メスの影響力によって決まる。

逃げ続ける病原体 パラサイト表面抗原の進化

インフルエンザウイルスやエイズウイルス(HIV-1)などの表面抗原遺伝子は非常に速く進化しており、これによって寄主の免疫応答から逃れ続けている。突然変異によって病原体の多様な抗原型が生じる場合の寄主・寄生者の個体群動態を数理モデル化する。たとえ突然変異のほとんどが有害であろうとも、極めて高い突然変異率(複製あたりゲノムあたり $1/4 \sim 1/2$)が進化すること、このように高い突然変異率のもとで、病原体は抗原型をつぎつぎに変えながら持続的感染に成功することなどを示す(Sasaki, 1994)。

母子感染する成人T細胞白血病ウイルスの最適発病率

潜伏と破壊的増殖との間の切り換えの時期や、垂直感染と水平感染などステージごとに異なる感染経路をもつ病原体のステージ間移行率、投資配分などの進化を、寄主個体群動態を取り入れた数理モデルで解析する。これをもとに、たとえば成人T細胞白血病ウイルス(ATLV)の発病率の進化などを母乳感染率などの既知のデータから考察する。

有性生殖は病原体によって進化した？

コストの大きい有性生殖がなぜ無性生殖から進化し、また維持されているかは進化生物学の最大の未解決問題のひとつである。病原体との相互作用のもとで多様な遺伝子型を生み出すことのできる有性生殖が有利になるという「病原体仮説」や、組み換えが有害遺伝子の除去に有効であるとする「有害遺伝子説」、組み換えによって多様な遺伝子型を生産することが変動する環境への適応に有効であるとする「変動環境説」を紹介し、仮説の比較検討をする。

病原体による寄主遺伝子頻度の地理的非一様分布

地理的構造をもつ集団における病原体・寄主の遺伝子特異的な疫学的相互作用を取り入れ

た個体群動態モデルを解析する。2倍体の寄主の個々の対立遺伝子が病原体の特異的感染のターゲットとなる場合、寄主遺伝子頻度の非一様な地理的分布が出現すること、逆に寄主の対立遺伝子群が個々の病原体に対する抵抗性をコードする場合には、各地で地理的には一様な多型が生じることなどを示す。HLA対立遺伝子や病原体亜型の地理的分布について論じる。

格子集団における伝染病伝播 --- 空間構造が集団を絶滅させる

病原体が空間構造をもつ寄主集団に侵入する過程を、格子モデルを用いて解析する。修正ペア近似やモンテカルロ・シミュレーションによる解析によって、病原体の侵入が可能になる臨界伝染率の空間構造依存性を明らかにしたほか、病原体の蔓延によって（集団サイズが無限でも）寄主集団が絶滅するパラメータ領域が存在することを示す (Matsuda et al. 1992, Sato, Matsuda and Sasaki, 1994)。

メンデルの法則の進化

メンデル分離比を歪曲させて広がる利己的な遺伝子と、それを抑制する遺伝子との共進化のモデルを解析した。分離歪曲遺伝子と抑制因子との間の組み換え率が進化に強く影響し、分離歪曲をメンデル比にひきもどすような進化が起こるためにはゲノムの組み換え率が低く抑えられている必要があることなどが分った。この結果は分離歪曲因子の進化と染色体逆位とが強く関連することを理論的に示しており、マウスの *t* 遺伝子群とその領域を含む染色体逆位とが上記の共進化過程によって出現したことを示唆する。

人類はどこから来たのか？

ミトコンドリアDNAの塩基配列の解析から人種の起源を探る研究が最近盛んになってきた。人類集団の全ミトコンドリアが約20万年前にアフリカにいたたったひとりの女性に由来しているとするミトコンドリアのイブ仮説や日本人2クラスター説などはその代表的なものである。現存する塩基配列から作成した系統樹から人類集団の移動史を再現できるかどうかに興味をもった。地理的構造をもち、分集団間の移住率が非対称な集団の遺伝子系図学のモデルをもとにこの問題を理論的に解析した。この理論をミトコンドリアのデータに適用するとアフリカは人類集団発祥の地というより、人類集団の移動の終着点であると考えの方が確からしい。

変動環境下の両賭け戦略 --- 離散的表現型分布の進化

環境が予測不可能であるとき、母親は子の表現型をどのように分布させるべきか？変動淘汰のもとで進化する表現型多型戦略を解析し、以下の結果を得た(Sasaki & Ellner, in press)：

(1) 環境の変動幅が閾値以下であれば、環境の平均値に適応した表現型だけを生産する単表現型戦略が、変動環境幅が閾値を超えると、子孫の表現型を大きく分散させて環境変動によるリスクを回避する多表現型戦略が進化的に安定である。(2) 表現型多型戦略においては、連続的な表現型変異ではなく、いくつかの離散的な値に変異を分散させるのが進化的に安定である。進化的に安定な表現型分布は環境変動幅の増加とともに分岐し、変異の数が増加する。

変動環境下の両賭け戦略 --- 量的遺伝分散の構造

世代重複する種において、変動環境によって維持される量的形質の遺伝的変異を考える。形質は安定化淘汰を受け、最適な形質値が時間的にランダムに変動すると仮定する、平衡状態で維持される遺伝的変異のパターンおよび遺伝分散成分に関して、伝統的な量的形質遺伝学の常識（正規性、分布の連続性など）と大きく異なる結果を得た(Ellner and Sasaki, in review) :

- (1) 世代が重複する種においては、変動淘汰によって大きな量的遺伝分散が維持される。
- (2) 平衡状態における遺伝子型分布は、あらゆる連続的変異体が侵入できるにもかかわらず、離散的である。
- (3) 環境変動の程度が域値を越えると、連鎖非平衡分散およびハーディ・ワインバーグ非平衡分散が増加し、その総遺伝分散に対する相対的重要性も増加する。
- (4) 遺伝的多様性のパターンは環境変動の4次モーメントに依存する。環境変動の分布の尖度がGaussianよりも小さい場合($Q < 1$)、環境変動の度合が増加するにつれて、多型的遺伝子座の数が1→2→3と増加し、各遺伝子座においては、はっきりと効果の異なる少数の対立遺伝子座が集団に維持される。一方、 $Q > 1$ の場合、域値を越えると、多数の遺伝子座が一斉に多型となり、遺伝的多様性は多遺伝子座のわずかに異なる対立遺伝子の多型によって維持される

参考文献

- Sasaki, A. 1994. Evolution of antigen drift and switching: Continuously evading pathogens. *J. Theor. Biol.* (in press).
- Sasaki, A. and S. Ellner 1994. The evolutionarily stable phenotype distribution in a random environment. *Evolution* (in press).
- Ellner, S and A. Sasaki Patterns of genetic polymorphism maintained by fluctuating selection with overlapping generations. *Genetics* (in review).
- Sasaki, A. and S. Ellner Quantitative genetic variances maintained by fluctuating selection with overlapping generations. (MS).
- Sato, K., Matsuda, H., and A. Sasaki. 1994. Pathogen invasion and host extinction in lattice

- structured populations. *J. Math. Biol.* **32**: 251-268.
- Sasaki, A. 1992. The evolution of host and pathogen genes under epidemiological interaction. In "Population Pareo-Genetics. Proceeding of The Seventeenth Taniguchi International Symposium on Biophysics", (eds N. Takahata), pp. 247-263, Japan Scientific Society Press, Tokyo.
- Matsuda, H., Sato, K., Sasaki, A., and N. Ogita 1992. Stochastical mechanics of population -- The lattice Lotka-Volterra model. *Prog. Theor. Physics* **88**: 1035-1049.
- Sasaki, A., and Y. Iwasa. 1991. Optimal growth schedule of pathogens within a host: Switching between lytic and latent cycles. *Theor. Pop. Biol.* **39**: 201-239.
- 佐々木顕 1990. 抗原変換と抗原スイッチ：逃げ続ける病原体の戦略 生物物理 **30**: 175-180.
- 佐々木顕 1990. 寄生のパラドックス 数理科学 **325**: 46-52.
- Ishii, K., Matsuda, H., Iwasa, Y., and A. Sasaki 1989. Evolutionarily stable mutation rate in a periodically fluctuating environment. *Genetics* **121**: 163-174.
- 佐々木顕 1989. 病原体の生活史戦略：たかる側の論理 個体群生態学会会報 **45**: 11-22.
- Iwasa, Y., and A. Sasaki. 1987. Evolution of the number of sexes. *Evolution* **41**: 49-65.
- Sasaki, A., and Y. Iwasa. 1987. Optimal recombination rate in fluctuating environments. *Genetics* **115**: 377-388.
- 佐々木顕. 1987. オスが出るべきか、メスが出るべきか？ 生物物理 **27**: 288-291.
- 佐々木顕 1986. 性と組換えの進化的意義 数理科学 **280**: 63-71.