

分子進化学の基礎

京都大学大学院理学研究科生物科学・宮田 隆

分子で生物の進化を考える分子進化学が誕生して40年になります。これまでの分子進化学は大きく2つの流れに大別することが出来ます。1つは分子から生物の辿った進化の歴史を再現する分子系統学、もう1つは分子そのものの進化のメカニズムの研究です。

§ 突然変異と進化

従来、過去に生きた生物の化石が進化の研究の主役でした。今でもその重要性には変わりはありませんが、1960年代になると、進化の証拠を化石だけではなく、DNAあるいはタンパク質といった分子に求める分子進化学が発達しました。DNAは遺伝情報の担い手であることは良く知られていますが、また過去に起きた生物の進化に関する情報も同時に担っているのです。DNAは取り扱いが容易であり、分子生物学が進歩した現在、現存する生物からDNAを取り出すことがたいへんやさしくなりました。また、そこから得られる進化に関する情報は客観性があるなどの、従来の化石にはない種々の利点があります。こうした利点から、いまではDNAやタンパク質といった分子を使って進化の研究が盛んになされています。どのようにしてDNAから進化の情報を取り出しているのでしょうか？

突然変異は1つの個体のDNA上に起きた変化であり、個体の生存力に大なり小なり影響を及ぼします。霊長類は視覚が発達し、立体視が可能になりました。立体視の能力は木から木へと渡り動くときに、枝と枝との正確な距離を把握するのに大変役立ちます。つまりこのような変異は生存上有利な変異ということが出来ます。また霊長類にとって色覚は非常に重要です。薄暗い森の中で、真っ赤に色づいた果物を見つけるのには色覚が必要です。たとえば、実をたわわに付けたリンゴの木をカラーとモノクロの写真に写して見比べてください。明らかにカラー写真の方が実を識別しやすいことが分かります。よって色覚をなくす変異は生存に不利な変異ということが出来ます。しかし、色覚をなくした生物が夜行性の場合には変異は生存に不利でも有利でもない中立な変異となります。多くの場合、突然変異は不利な変異です。不利な変異を持つ個体は数世代のうちに種を構成している個体の集まり、すなわち集団から消えてしまいます。従ってこれらのDNA上の変異は集団全体としてみると、痕跡として残らないこととなります。しかし、まれに変異を持った個体が次世代に子孫を増やし、長い時間かかって集団全体に広まる事があります。

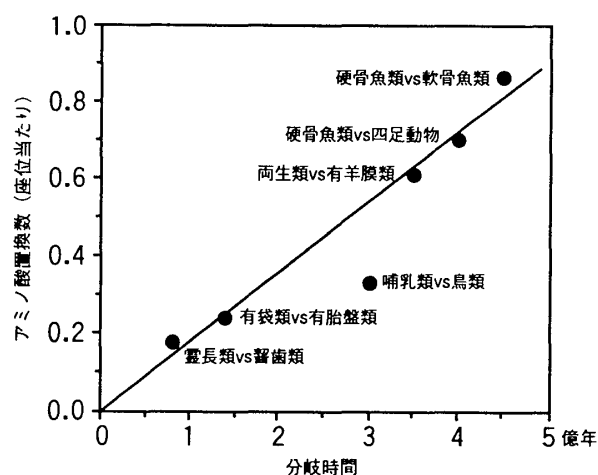
そしてついに変異DNAが従来のDNAと集団レベルで置き換わることがあります。このように変異が集団全体に広まることを進化と呼び、それに対して個々の個体に起こるDNA上の変化を突然変異と呼びます。集団に広まった変異は種が絶滅しない限り、集団全体としてその後長く子孫に受け継がれていきます。また1つの種から別の種が分岐すれば変異はそっくりそのまま受け継がれていきます。こうして変異がDNAに刻印されます。

§ 自然淘汰説と中立説

では、どのような機構で突然変異は集団に広まるのでしょうか？ダーウィンの自然淘汰説によると、生存に有利な変異をもつ個体はより多くの子孫を残し、次第に集団に広まっていきます。この説は背が高いなどの肉眼で見える形質については今日においても依然として正しいと考えられています。こうして生物が住む世界では環境に適応した生物が生き残っていくこととなります。一方、分子の世界ではまったく異なるメカニズムで変異が集団に広まることを1968年に木村資生氏が提唱しました。これが分子進化の中立説です。中立説によると、まず突然変異のうち不利な変異は集団から除去されてしまい、結局進化に寄与しません。残りの変異には有利な変異と中立な変異がありますが、中立説では、集団に広まる大部分の変異は中立な変異で有利な変異は数において無視できるほど小さいと考えます。そして、これらの中立な変異は偶然に集団に広まると考えます。

§ 分子時計

図1 ヘモグロビンの分子時計



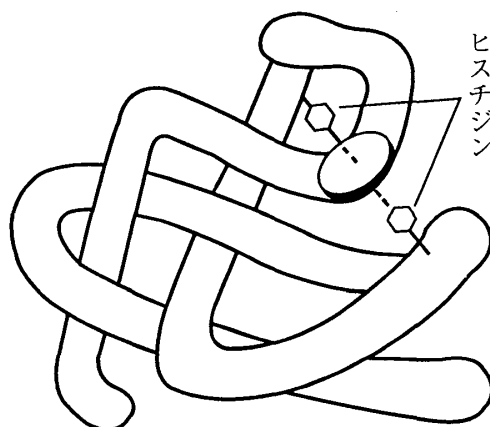
ヒトとサルはおよそ3000万年前に1つの共通の祖先から進化したのですが、この祖先まで遡れば、ヒトとサルのDNAはまったく同じになります。現存のヒトとサルの間に見られる塩基配列の違いは祖先から分岐後どちらか一方の系統でうけた変異の結果です。塩基配列あるいはアミノ酸配列を異なる近縁の生物種の間で比較することで2つの系統が共通の祖先から分かれた後、現在に至る進化の間に、それぞれの系統で蓄積した塩基あるいはアミノ酸の置換の総数に関する情報が得られます。この情報は進化に関して得られる情報のうちで最も単純な情報です。この情報は、遺伝子内のその場所で、どういう塩基あるいはアミノ酸の変化が起きたかということは考えずに単純に2つの配列を比較し、両者で違っている箇所をカウントするだけという単純な作業で得られます。この情報は現在生存している生物のDNAから得られるのです。これが可能なのはDNAが過去に起きた進化に関する情報を持っているからにはほかありません。

生物の類縁関係と進化距離との相関に、化石の記録を加えると、分子に興味深い性質があることが分かります。1962年、エミール・ズッカーカンドルとライナス・ポーリング

は比較した生物の間で見られるアミノ酸の置換数と、化石からわかる2つの生物が共通の祖先から分岐した時期とをグラフに表わしたところ、2つの量の間にはみごとな直線関係があることがわかりました。(図1) アミノ酸の置換数と分岐時期との間に直線関係があるということは、時間の経過とともにアミノ酸の置き換わりが一定のペースで起きているということを意味しています。つまり分子進化速度が一定になります。この分子進化速度の一定性のことを分子時計と呼びます。分子時計の最も大きな特徴は、それを利用することで現在生存している生物が持つ分子から、生物が過去に辿った進化の道筋を明らかにし、かつそれらの生物が祖先から枝分かれした時期を推定できることです。特定の進化速度が分かっているならば、化石のデータを利用することなく、現在生存する生物の間で分子の配列を比較するだけで過去に起きた進化を再現できるわけです。

§ 機能的制約

図2 ヘモグロビンのβ鎖



ここではタンパク質の上のどの部位で、どういうアミノ酸に置き換わっているかを検討します。どのタンパク質も、固有の機能を果たす上で重要な部位がいくつかあります。例えば、酸素を運搬するヘモグロビンには酸素の吸着という機能と関わって特に重要なアミノ酸部位が2つあります。ヒトのヘモグロビンでは、この2つの部位はいずれもヒスチジンになります。このヒスチジンが別のアミノ酸に変わってしまうと酸素を運搬できなくなり、生存上不利になってしまいます。しかし、さまざまな脊椎動物から得られたヘモグロビンのアミノ酸配列を比べてみると、この2つの部位はいずれも常にヒスチジンというアミノ酸で占められていることが分かります。(図2) このことは、魚から哺乳類に至る長い進化の過程で2つの部位にあるヒスチジンはどちらも保存されていることを意味します。

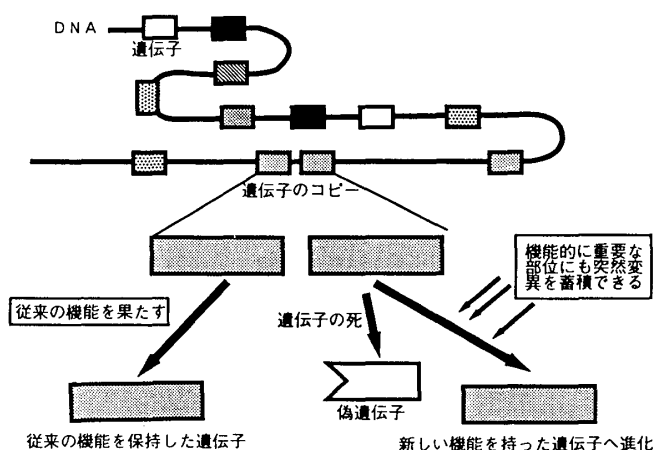
タンパク質の機能にとって重要な部位に突然変異を受けると、タンパク質は活性を失うか、重大な機能の変更を受けることになり、そうした機能的変化は個体の生存に不利に働きます。生存に不利な変化は自然淘汰の力で集団から除去されてしまい、集団に広まることはありません。結局、タンパク質の活性中心や機能する上で重要な部位にあるアミノ酸は、長い進化の過程で不変に保たれるわけです。それでは、活性中心や機能上重要な部位

以外ではどうなっているのでしょうか？これらの部位では、タンパク質のアミノ酸配列を異なる種間で比べてみると、確かにアミノ酸が変わっています。しかし、どういうアミノ酸に置き換わっているかを詳しく見ると、ほとんどの座位で性質（大きさ，極性）の良く似たアミノ酸に変わっています。例えば，2つのアミノ酸，ロイシンとイソロイシンは性質が大変良く似ていますが，これらのアミノ酸の間では高い頻度で置換が観察されます。

タンパク質の進化の過程で起きているアミノ酸の置換は，次のようにまとめることができます。タンパク質の活性中心や機能上重要な部位では，アミノ酸置換は観察されず，長い進化の過程で保存されます。それ以外の部位ではアミノ酸の置換は起きていますが，ほとんどタンパク質の立体構造を保存するような置換だけが観察されます。いずれの場合も機能が保存されることとなります。すなわち，種に広がるアミノ酸置換を伴う変異の多くは，従来の機能を保存するような変異ばかりということになります。つまり，大部分は中立な変異なのです。こうして，タンパク質は一度獲得した機能を長い進化の過程で保存することになります。これらは進化の過程で固有の機能を保存するような力がアミノ酸の変化に対して制約として働くためと解釈されます。この制約のことを機能的制約といいます。

§ 遺伝子多様化のメカニズム

図3 遺伝子コピーの模式図



タンパク質が一度獲得した機能を長い進化の過程で保存し続けるとしたら，どうやって新しい機能を持った遺伝子が進化するのでしょうか？新しい機能を持った遺伝子を生み出す仕組みは次のようなものです。

まず，すでに存在しているある遺伝子の隣に，その遺伝子のコピーを作ります。こうして出来た1対の遺伝子のうち，一方の遺伝子が従来の機能を果たします。もう一方の遺伝子は役割の上で自由になりますので，その遺伝子の上には自由に突然変異をためることが出来ます。(図3) 1つの遺伝子しかない場合には決して許されない，活性中心や機能的に

重要な部位の突然変異でももう一方の遺伝子がきちんと役割を果たすため個体に影響はありません。コピーが失敗したり、タンパク質をコードする領域に塩基の欠失、あるいは挿入が起きたりして、アミノ酸配列の情報がでたらめになった結果、コピー遺伝子の機能が失われることがあります。この遺伝子のことを偽遺伝子と呼びます。

もう1つ重要な遺伝子多様化の機構が知られています。いくつかの遺伝子を組み合わせ、1つの大きな遺伝子に統合することで、新しい機能を持った遺伝子が作られるのです。このことを遺伝子混成といいます。遺伝子混成の機構によって、わずかな数の遺伝子から多様な遺伝子を創ることが出来るのです。遺伝子のコピーと遺伝子混成の機構で、生物は驚くほど多様な遺伝子を生み出してきました。

§ 偽遺伝子が中立進化を証明する

DNA 上には正確なコピーを作る際に失敗することにより作られる偽遺伝子がたくさん存在します。偽遺伝子は完全に機能を失っているため、偽遺伝子の上起きた突然変異は個体にとって何の害にもなりません。かといって有益なことは何一つありません。すべての変異は毒にも害にもならない中立な変異ばかりです。

自然淘汰説でこの偽遺伝子の進化を考えれば、有利な変異は何一つ起きず、すべてが中立な変異ばかりなので、自然淘汰が働かず、この遺伝子は進化しないと考えられます。一方中立説では普通の遺伝子に比べて、不利な変異が無い分、偽遺伝子では変異が集団に広まるチャンスは増えます。つまり、偽遺伝子の進化を予想させると、中立論者は最大のスピードで進化すると言い、自然淘汰論者は最小のスピードで進化すると予想します。つまりどの説をとるかにより、全く反対の結果が得られます。実際、偽遺伝子のスピードを計算すると、最大のスピードで進化していることが分かりました。偽遺伝子により中立進化を立証することが出来るのです。

§ オス支配進化説

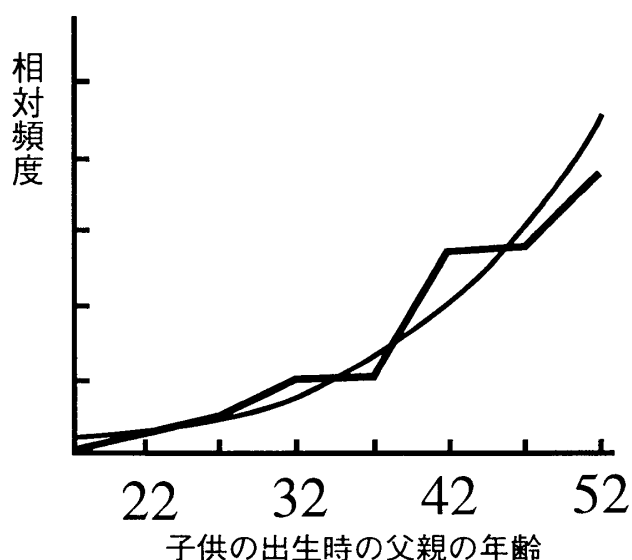


図4 子供の出生時における父親の年齢と軟骨発育不全症を持つ子供の出生率の関係

一般に分子レベルの突然変異の主原因は生殖系列での細胞分裂における DNA 複製の誤りと考えられています。このことにより、突然変異率は単位時間（年）あたりの生殖細胞の分裂回数に比例すると考えることができます。

ヒトでは、約 500 万から 600 万の卵を発生 of 非常に早い時期にいっぺんに作り、生殖年齢に達すると排卵します。一方、精子は生殖年齢に達すると連続的に作られます。生殖細胞の分裂回数が雄の方が雌よりはるかに多いことを考えると、DNA 複製の誤りによる突然変異も雄の生殖細胞でははるかに多く起こると予想されます。実際、父親の年齢と軟骨発育不全症の出生率の間には相関があります。(図 4)

精子の分裂数

卵の分裂数 $= \alpha$ とおくと、精子の方が圧倒的に分裂数が多いので $\alpha \gg 1$ となります。

染色体は性を決定する性染色体とそれ以外の常染色体とに分けることができます。ヒトの場合、性染色体の型は雄ヘテロの XY 型です。それぞれの染色体の突然変異率を計算する。子供に分配される過程で起こる常染色体の突然変異率はメス、オスを経由する確率がそれぞれ $\frac{1}{2}$ で、メスの突然変異率が 1、オスの突然変異率が α なので $m_A \propto \frac{1+\alpha}{2}$ です。ところが、Y 染色体の突然変異率を見ると、メスは Y 染色体をもっていないので、メスから經由する確率は 0 となり、Y 染色体の突然変異率は $m_Y \propto \alpha$ となります。X 染色体の突然変異率を調べる。X 染色体はメスに 2 つ、オスに 1 つ存在するので、メスから經由する確率は $\frac{2}{3}$ 、オスを経由する確率は $\frac{1}{3}$ となるので、X 染色体の突然変異率は $m_X \propto \frac{2+\alpha}{3}$ となります。(図 5-1) $\alpha \rightarrow \infty$ とした時の各染色体の相対頻度を見ると、

常染色体 : X 染色体 : Y 染色体 = $1 : \frac{2}{3} : 2$ です。つまり、哺乳類 (XX/XY システム) の突然変異率は Y 染色体 > 常染色体 > X 染色体という関係があります。しかし、ニワトリでは性染色体の型が雌ヘテロの ZW 型なので話が逆転します。常染色体の突然変異率はヒトと同じ $m_A \propto \frac{1+\alpha}{2}$ ですが、ヒトの Y 染色体に当たる W 染色体の突然変異率は $m_W \propto 1$ 、

X 染色体に当たる Z 染色体の突然変異率は $m_Z \propto \frac{1 \times 2\alpha}{3}$ となります。(図 5-2) $\alpha \rightarrow \infty$ と

した時の各染色体の相対頻度を見ると、常染色体 : Z 染色体 : W 染色体 = $1 : \frac{4}{3} : 0 \left(\frac{1}{\alpha} \right)$ であることが分かります。つまり、鳥類 (ZW/ZZ システム) の突然変異率は Z 染色体 > 常染色体 > W 染色体という関係があります。

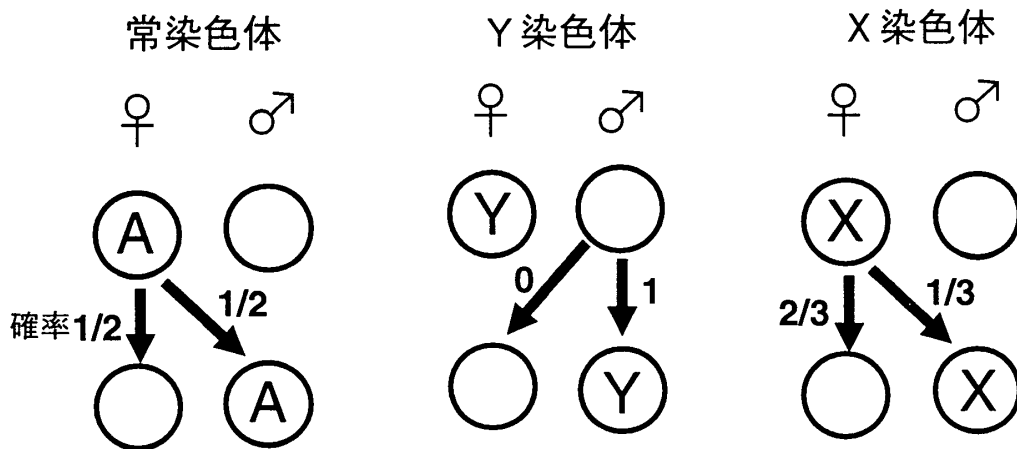
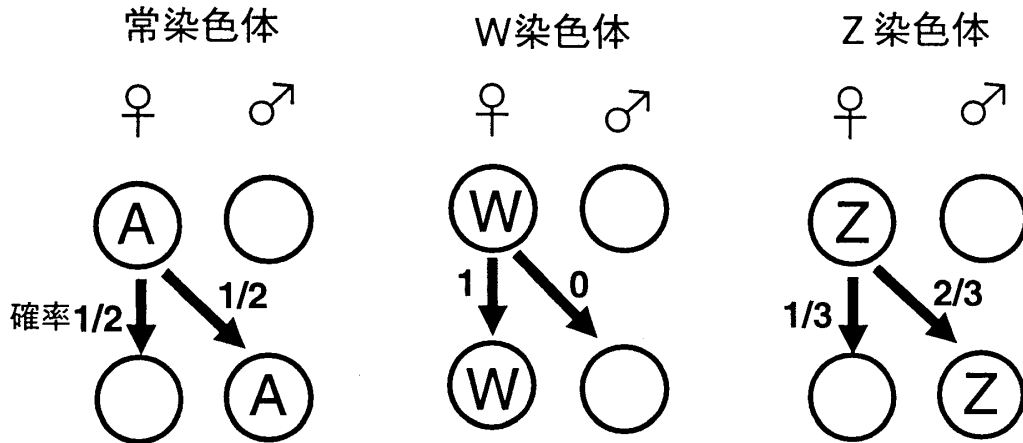


図 5-1 XX ♀ / XY ♂ 系

図 5-2 ZW♀/ZZ♂系



こうして、生殖細胞の分裂回数に性差があると（すなわち、 $\alpha \neq 1$ ）、生じる突然変異率はX染色体が最も低く、ついで常染色体で、Y染色体が最も高くなります。ちなみに、卵と精子の分裂回数に差がなければ、どの染色体も同じ突然変異率となります。理論的に予想される染色体間の突然変異率の差はたくさんの遺伝子の塩基配列の解析から検証することができます。哺乳類のデータの解析結果は理論をサポートします。染色体間の突然変異率の違いは精子の分裂数が卵の分裂数より大きいことに由来することを思い出してください。中立説によると、上で述べましたように、分子進化速度は突然変異率に比例します。従って、オスが進化をドライブするというオス支配進化説が生まれます。

しかし、この理論に対して反論があります。それは、性染色体間の突然変異率の違いは、生殖細胞の分裂数の性差に依るのではなく、自然選択に依るといふものです。X染色体には大事な遺伝子がたくさん乗っているのです、自然選択によって突然変異率が低く押さえられているという説明です。一方、Y染色体には大事な遺伝子が乗っていないので突然変異率が高いといふのです。

この反論に対しては、明快な解決は鳥類のデータ解析からもたらされます。オス支配進化説によれば、トリでは突然変異率が、哺乳類の場合と逆に、Z（X）染色体で最も大きく、次に常染色体で、W（Y）染色体で最小になります。特にW（Y）染色体の突然変異率は常染色体に比べ、極端に低くなると期待されます。

オス支配進化説の発表から10年後の1997年に、スウェーデンのグループがトリのデータを解析し、理論が予言した通り、W（Y）染色体の進化速度がZ（X）染色体の進化速度に比べて著しく低下していることが明らかになり、理論を強くサポートする結果となりました。現在では多くのデータでオス支配進化説は支持されています。