

生物進化速度の一般論

九大・理 松 田 博 嗣

§1. 序

現今、進化という語は、生物のみならず、宇宙、星、地球、社会、分子の進化等、対象に段階的に起る一連の不可逆的変化に対して広く用いられている。Darwin (1859) は、生物進化を“変更を伴う遺伝”と呼んだ。当時は遺伝の物質的基盤は不明であったが、今や“遺伝”は細胞内 DNA の自己複製によるもので、“変更”は DNA に起る突然変異によることがよく知られている。蛋白質分子は直接には自己複製を行なわないが、それは DNA を鋳型として合成されるから、蛋白質分子にも DNA を媒介として親子関係があり、このような分子の進化も“変更を伴う遺伝”によるものである。社会学的問題においても、各個人の思想や行動様式は自然発生するのではなく、多少変更を受けつつ継承されがちである点に着目すれば、これも一種の生物的進化と見られるかも知れない。こうした“変更を伴う遺伝”による進化現象は、これを広く生物進化と呼び、他の進化現象から区別して、包括的に捉え得る可能性をもっている。

さて、比較生化学の発展により、相同蛋白質（共通の祖先に由来し、似た機能をもつ蛋白質、例えばヒトとコイのヘモグロ빈は互に相同な蛋白質である）の1次構造（アミノ酸系列）の生物種間比較が数多く行なわれた。相同蛋白質の1次構造の差異は、共通の祖先蛋白質から現存するそれぞれの蛋白質に至る系図上のいくつかの箇所での1次構造の“変更”（主としてアミノ酸置換）が起ったことによって生じたものである。相同蛋白質の種間比較と古生物学で得られた生物種の分岐年代を用いて、祖先より現存する蛋白質分子に至る系統線上での年当りのアミノ酸置換率が推定されるが、その置換率を当該分子の進化速度 v と呼んでいる。推定によれば、分子進化速度は相同でない蛋白質間では異なるが、互いに相同な蛋白質同志では、生物種の違いによらず、年当りほぼ一定であることが判っている。その実例のいくつかを表1に示す。

分子進化速度は、上に挙げた(i)年当りの近似的一定性の他に、経験的通則として、(ii)蛋白質分子に対してアミノ酸置換を与えるような突然変異が DNA 当り年当り確率 μ （突然変異率）で起るとすると、通常 $v/\mu \leq 1$ であり、(iii)こうした突然変異が蛋白質分子の機能に与える影響の大小と、 v/μ の大小とは負の相関をもつようである。

こうした分子進化の特徴を説明する説として中立説が提唱されている。¹⁾²⁾ 中立説は蛋白質の機能に殆ど変化を与えないような突然変異（中立突然変異）のみが上記分子進化速度に寄与する

表1 蛋白質の進化速度.

蛋白質	10 ⁹ 年あたり, アミノ酸座位あたりの置換率
フィブリノペプチド	9.0
免疫グロブリンの 鎖C領域	3.9
ヘモグロビン	1.4
ミオグロビン	1.1
インシュリン(主に哺乳類)	0.35
チトクロームc	0.21
植物フェレドキシン	0.18
グルタメイト脱水素酵素	0.09
ヒストン H4	0.009

主に M. O. Dayhoff: Atlas of Protein Sequence and Structure, Vol. 5 Suppl. 2, National Biomedical Foundation, Washington, D. C., 1976 より.

との仮説であって、相同蛋白質の生物種間差異を生ずるような分子進化では、変異体に働く正の自然選択の効果は無視されるという意味で、非ダーウィニズムと呼ばれている。中立仮説を認めれば、進化速度は中立突然変異率に等しく、中立突然変異率は全突然変異率 μ よりは一般に小さいから、通則(ii), (iii)は殆ど自明的に成立つ。

しかし、経験的に突然変異率は年当りよりむしろ世代当り一定であるので、通則(i)を導くためには、中立突然変異率に限っては年当り一定であると仮定せねばならず、これは何故かとの問題が生ずる。さらに、同一種集団中に異なる1次構造をもつ相同蛋白質がかなりの頻度で共存する蛋白質多型現象の特徴は、実測では余り種によらないが、中立説によれば集団の有効個体数に強く依存することになり、これまた何故かとの問題が生ずる。中立論者は更にこのための付加的な仮定を導入することによって、問題の解消を試みている²⁾が、現在の所それらの仮定の正当性は確認されていない。

そもそも、分子進化速度には中立突然変異以外の突然変異は何故に寄与し得ないのであろうか。これは自明ではないが、中立説では幾分教義的に仮定され、理論の埒外に置かれている。一般に、分子進化に限らず、広い意味での生物進化現象には、突然変異率の他に、自然選択の強さ、その持続時間、集団のサイズ等が特徴的な影響を及ぼすと考えられる。ここにおいて、われわれは次のようなレプリコンの概念とそれに基づく生物進化モデルを導入し、予め中立説、自然選択説と自らを限ることなく、生物進化を包括的かつ因果論的に理解することを試みつつ

ある。

§ 2. 生物進化モデル

一般に、或期間生存して自己複製の単位となるものを広くレプリコン (replicon) と呼ぶことにする。考察の対象とする時間の始まり、すなわち時点 $t=0$ において生存したレプリコンをアダムと呼ぶ。アダム以外のレプリコンはすべて唯1つのレプリコンを親として生存を始め、やがて死に、以後永遠に生存しない。レプリコンは一般に子レプリコンを生む可能性をもつ。各レプリコンはそれぞれ定まった遺伝的状态をもち、子レプリコンの状態は親レプリコンの状態に等しいか、違っているかいずれかである。後者の場合に限り子は変異体と呼ばれる。上の定義より、各レプリコンより親子関係を通じて先祖に遡れば、それは唯1つのアダムに至る系図をもつことになる。その系図上、当該レプリコンおよびそのすべての祖先レプリコンの中、変異体の数を n とし、これを当該レプリコンのステップ数と呼ぶことにする。いうまでもなく、アダムのステップ数は0である。時点 t において生存するすべてのレプリコンの集団中、ステップ数 n のレプリコンの個数を $N_n(t)$ とする。ステップ数 n のレプリコンの時点 t における純増殖率 (マルサス径数) を $m_n(t)$ 、突然変異率を正定数 μ とし、 $\{N_n(t)\}$ の時間変化は、

$$\begin{aligned} \frac{dN_n(t)}{dt} &= (m_n(t) - \mu) N_n(t) + \mu N_{n-1}(t) \quad (n = 0, 1, 2, \dots) \\ N_n(0) &= N_0 \delta_{n,0}, \quad N_{-1} \equiv 0 \end{aligned} \quad (1)$$

により与えられるとする。ただし、 $N_0 (> 0)$ はアダムの総数であって、ここでは各ステップのレプリコン数 $\{N_n(t)\}$ は1に比して十分大きく、サイズ効果は無視し得るとしている。なお、自然選択は $m_n(t)$ が n に依存することによって生ずるのである。

さて、時点 t におけるステップ数 n のレプリコン頻度 $x_n(t)$ は、

$$x_n(t) = N_n(t)/N(t), \quad N(t) = \sum_{n=0}^{\infty} N_n(t) \quad (2)$$

で与えられ、集団の平均ステップ数は

$$\bar{n}(t) = \sum_{n=0}^{\infty} n x_n(t), \quad (3)$$

それより進化速度は

$$v(t) = d\bar{n}(t)/dt \quad (4)$$

と定義される。

§ 3. 進化モデルの厳密な結果

上のモデルより一般に進化速度を見易い形で求めることは出来ないが、簡単な場合として、 $m_n(t)$ は n にはよるが、 t にはよらぬとする定数適応度モデルと、

$$m_n(t) = s(-1)^{n+[t\tau]}, \quad (5)$$

(s , τ は正定数で、一定方向の自然選択の強さと持続時間を表わす。 $[\cdot]$ は Gauss 記号で、 $\cdot$ を超えない最大整数を表わす。) である周期モデルについては、究極進化速度 $v_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} v(t)$ が存在するとの仮定の下で、下記のような厳密かつ著しい結果が得られた。

[I] 定数マルサス径数モデル

$\{m_n\}$ が最初の有限項を除いて周期列である場合、すなわちある自然数 n_0 と ν とが存在して、

$$m_{n+\nu} = m_n \quad (n = n_0, n_0 + 1, n_0 + 2, \dots) \quad (6)$$

である場合、 $\{m_n\}$ の上限を $\hat{m}$ とし、

$$\mu_c \equiv \exp \left[\lim_{\varepsilon \rightarrow 0+} \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n+1} \sum_{a=0}^{\infty} \log(\hat{m} - m_a + \varepsilon) \right] \quad (7)$$

とすると、 μ_c は臨界突然変異率であって、 $\mu < \mu_c$ ならば、 $v_\infty = 0$ 、一方 $\mu > \mu_c$ ならば、

$$v_\infty = \left(\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n+1} \sum_{a=0}^n \frac{1}{p^* + \mu - m_a} \right)^{-1} \leq \mu \quad (8)$$

が成立つ。ただし、 p^* は

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n+1} \sum_{a=0}^n \log(p^* + \mu - m_a) = \log \mu \quad (9)$$

の実根である。表式(7), (8), (9)は非周期列に対しても意味をもっているので、上の結果はもっと一般の定数マルサス径数モデルについても成立つと予想される。この予想の下に、 $\{m_n\}$ の列の分布が区間 $[-s, s]$ ($s \geq 0$) 上の一様分布であるときの臨界突然変異率を(7)により求めると、

$$\mu_c = \frac{2}{e} s \quad (10)$$

となり、 v_∞/μ は図1に見られるように、 μ/s の単調増加関数である。

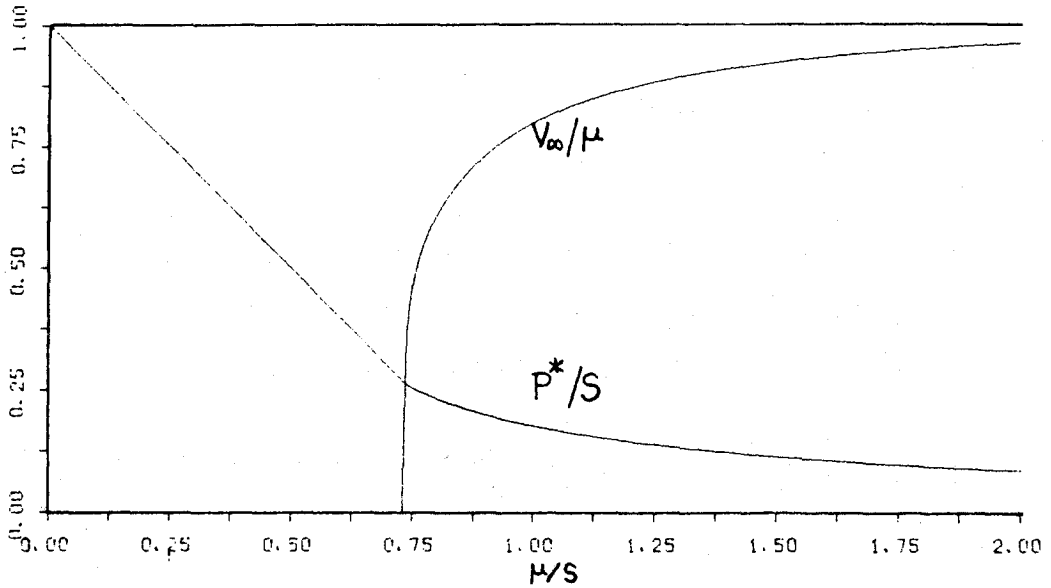


図1 定数マルサス径数モデル(区間 $[-s, s]$ 上の一様分布)の相対究極進化速度 v_{∞}/μ と p^*/s .

〔Ⅱ〕 周期モデル($m_n(t)$ は(5)で与えられる)

究極進化速度 v_{∞} は, $\mu^* \equiv \mu/s$, $\tau^* \equiv s\tau$ として

$$v^* \equiv v_{\infty}/s = \mu^* (C\mu^{*2} + S/x) / \sqrt{(1 + \mu^{*2})(1 + C^2\mu^{*2})} \quad (11)$$

によって与えられる。ただし, $C \equiv \cosh x$, $S \equiv \sinh x$, $x \equiv \tau^* \sqrt{1 + \mu^{*2}}$ である。次に集団の平均マルサス径数の長時間平均 $\bar{m} = \lim_{t \rightarrow \infty} \sum_{n=0}^{\infty} m_n(t) x_n(t)$ は

$$\bar{m}^* \equiv \bar{m}/s = (1/\tau^*) \log \{ (S\mu^* + \sqrt{1 + C^2\mu^{*2}}) / \sqrt{1 + \mu^{*2}} \} - \mu^* \quad (12)$$

によって与えられる。(図2)

§ 4. 結果の生物学的意義と考察

上記モデルを分子進化に適用して考えると,突然変異により分子の機能に生ずる影響とその持続時間の大小はパラメタ s および τ の大小で代表される。 $\tilde{v} \equiv v_{\infty}/\mu$ とかくと, $\tau = \infty$ に当る図1より $\tilde{v}$ は s の減小関数であり,図2 bより判るように, τ 有限のときは, $\tilde{v} < 1$ なるパラメタ領域では, $\tilde{v}$ は s および τ の減小関数となり,いずれも分子進化の通則(Ⅱ)を与える。ただし τ 有限の場合は, $\tilde{v} > 1$ なる領域もあり,そこでは $\tilde{v}$ は s の増加関数で τ については極

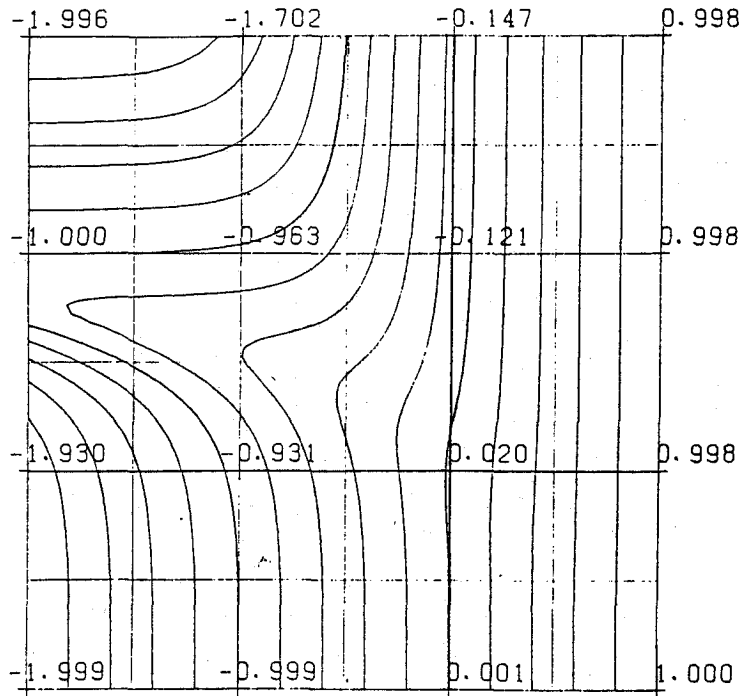


図 2-a. $\log v^*$ の等高線図, 等高線間隔は 0.2

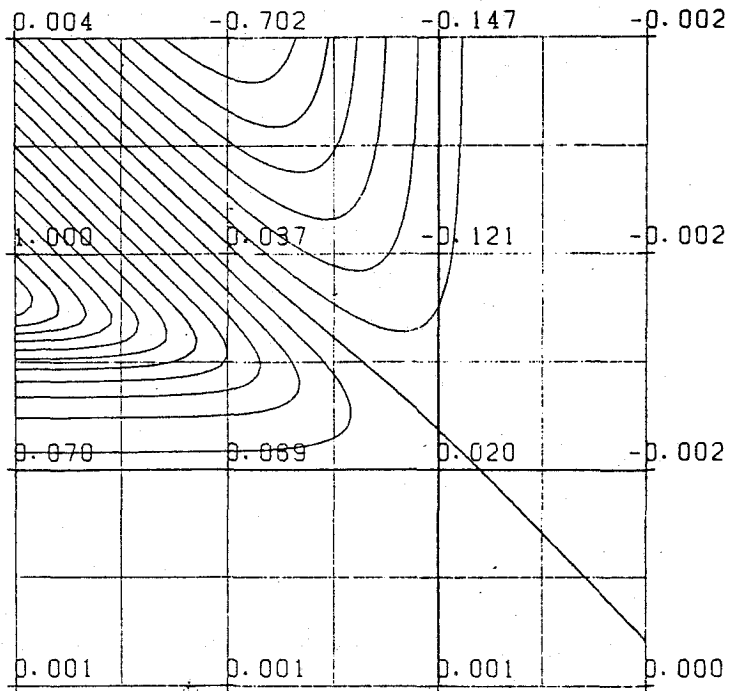


図 2-b. $\log(v_{\infty}/\mu)$ の等高線図, 等高線間隔は 0.1

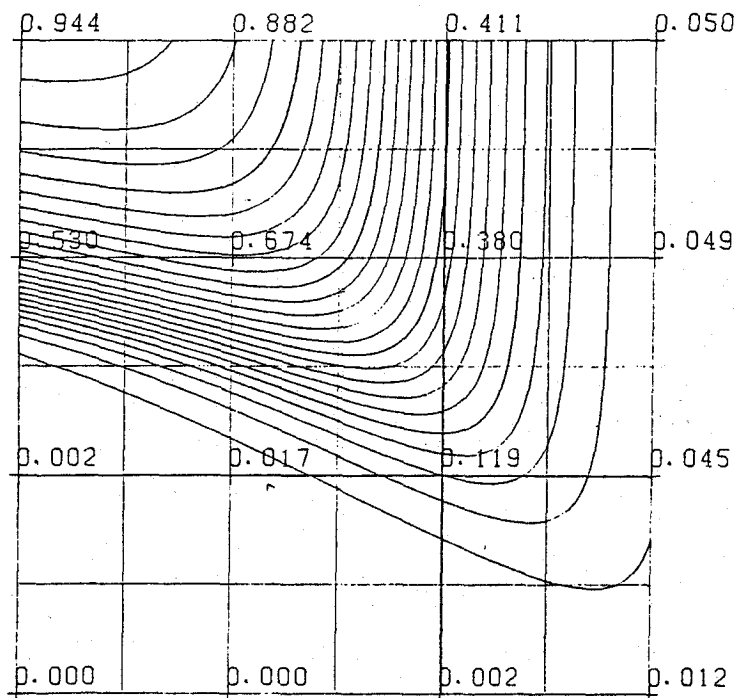


図2-c. $\bar{m}^* = \bar{m}/s$ の等高線図, 等高線間隔は0.04

図2 周期モデルの $(\log \mu^*, \log \tau^*)$ 面上 $(-2 \leq \log \mu^* \leq 1, -2 \leq \log \tau^* \leq 1, \text{座標軸は太線で表示, } \log \text{は常用対数を表わす})$ での種々の量の等高線図. 4×4 点で量のくわしい値が表示してある。

大値をもっている。

それでは何故現実の分子進化では通則(ii)すなわち $\tilde{v} < 1$ が成立つのであろうか。図2 b, c より判るように, s, τ を固定して μ を変化させると, $\tilde{v} < 1$ なる領域では $\partial \bar{m} / \partial \mu < 0$, $\tilde{v} > 1$ なる領域では $\partial \bar{m} / \partial \mu > 0$ となっている。図2は周期モデルの結果であるが, モデル(1)において $m_n(t)$ が μ に依存しないとする限り, 一般に関係式

$$\partial \bar{m}(t) / \partial \mu = \frac{v(t)}{\mu} - 1, \quad (13)$$

$$\text{ただし, } \bar{m}(t) = \sum_{n=0}^{\infty} m_n(t) x_n(t) \quad (14)$$

が成立つことが証明される。

現実の分子進化では突然変異を下げるためには自己複製に要する時間と自由エネルギーを多く要するであろうから, $C(\mu) \equiv \frac{\partial m_n(t)}{\partial \mu} > 0$ と仮定する ($C(\mu)$ は μ だけの関数) と, (13), (14) より

$$\frac{\partial \bar{m}_\infty}{\partial \mu} = \tilde{v} - 1 + C(\mu) \quad (15)$$

となる。一方、突然変異率の大小は遺伝的状態の影響下にあるであろうから、突然変異率に対する自然選択の結果、 μ は $\partial \bar{m}_\infty / \partial \mu = 0$ をみたすように最適化されているとすると、

$$\tilde{v} = 1 - C(\mu) < 1 \quad (16)$$

となり、通則(ii)が導かれる。

厳密解が得られたモデル(I), (II)ではサイズ効果と、 $m_n(t)$ の時間変化、すなわち環境の変化が一般に非周期的に起るための効果、および $m_n(t)$ のとる値は2値に限らぬ等の効果は全く無視されている。この諸効果により、(I), (II)で得られた結果がどの程度質的影響を受けるかについては、計算機シミュレーションにより目下検討中である。図3は周期モデルに対してサイズ

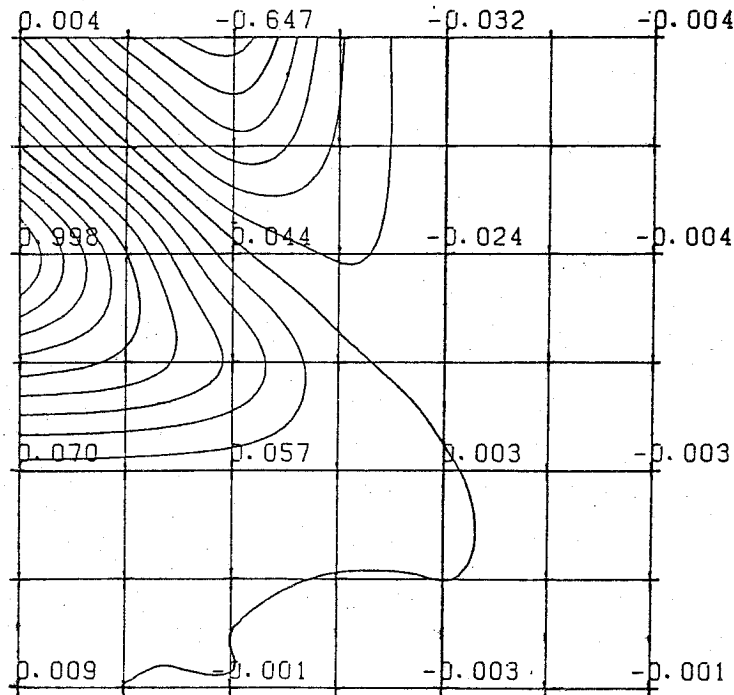


図3 周期モデルにサイズ効果を取入れたシミュレーションによる $\log(v_\infty/\mu)$ の等高線図。ただし $N\mu = \frac{1}{4}$ (N は有効個体数) とした。因みに図2 bは $N\mu = \infty$ の場合に当る。

効果を集団遺伝学の Wright-Fisher モデルにより取入れた結果である。これを図2 bと比較すると、サイズ効果は有効個体数 N と μ の積が1よりかなり小さくならない限り、少くも $\tilde{v}$ に

松田博嗣

対しては余り影響はないようである。

以上、なお今後の検討を要する点が多々あるが、通則(i)で与えられる分子進化速度の定常性より、分子のレベルの自然選択の起り方自体にもその分子を含む生物種のマクロの表現型の変化にはほぼ無関係に或定常性が存在すると仮定しさえすれば、中立説の主張するように、定常性の極端な特別の場合として特に自然選択が0であるとまで仮定しなくとも、上記結果が示唆するように、ただ定常性の帰結として自然に通則(ii), (iii)が導かれ得るのである。

しばしば、上のような通則はネオダーウィニズムとは相入れないように思われるとの議論がなされる²⁾ ことがあるが、これは $\hat{m}$ および τ が有限であることの効果を真当に取入れないためである。かつて、Wright と Fisher の論争において、マクロレベルの形質に対しては自然選択の効果がサイズ効果に優先するとの説が有力となったが、蛋白多型現象に対するわれわれの解析³⁾ によれば、分子レベルの進化においても依然微弱な自然選択の効果の方がサイズ効果よりも大きな効果をもつと思われ、以上のような分子進化速度の理論結果はこの見解に更なる支持を与えると思われる。

とまれ、統計物理学よりの生命現象に対するアプローチとして、従来化学物理学、乃至は物理化学への統計物理学の寄与を媒介として、生物物理学的研究が多くなされたが、ここに述べたようなアプローチが、必ずしもそのような道筋でなくても、統計物理学の概念、手法が直接的に種々広い応用や発展分野をもち得ることの数ある例の1つとして加えられることにでもなれば幸甚である。

なお、この研究は石井一成（九大理）、荻田直史（理研）との共同研究であって、現在までの所下記に詳しい報告が行なわれている。

- (1) Proc. International Symposium on Mathematical Topics in Biology held in Kyoto, Sept. 11-12, (1978).
- (2) 福島正俊、石井一成：自然現象と確率過程，入門 | 現代の数学(10)，日本評論社（1980）。
- (3) 松田博嗣、石井一成：生物集団と進化の数理，岩波書店（1980）。
- (4) K. Ishii, H. Matsuda, and N. Ogita: A Mathematical Model of Biological Evolution, J. Math. Biol. 投稿中。

文 献

- 1) M. Kimura: Nature 217 (1968), 624.
- 2) 木村資生：サイエンス 10 (1980), No. 1, 32.
- 3) H. Matsuda and T. Gojobori: Adv. Biophys. 12 (1979), 53.