

ヒト・チンパンジー・ゴリラの系統関係

颯田葉子

ヒト・チンパンジー・ゴリラの 45 の相同遺伝子座は、60%がヒトとチンパンジーが近縁であることを支持する。すべての遺伝子座が単一の系統関係を支持しない理由は、祖先集団の遺伝的多様性が大きく、それに比して種分化の間隔時間が短いことによる。また、異なる系統関係を支持する塩基置換が 1 遺伝子座内に観察される場合が少なからずある。これは、多様性の大きい祖先集団での対立遺伝子間の組換えによる。本稿では、このような祖先集団中の遺伝子の振る舞いや変異蓄積の様相を集団遺伝学の立場から明らかにし、類人猿の系統関係を論じる。

Key words 【祖先集団の遺伝的多型】【遺伝子系図】【遺伝的組換え】

はじめに：われわれはどこから来たか 1863 年、解剖学者である T. H. Huxley が『自然界における人間の位置』を、またその 8 年後、C. Darwin が『人間の由来』を著したことで、ヒトの生物としての由来が科学的な問題として捉えられるようになった。その後 30 年近くたった 1904 年、ドイツの免疫学者 Nuttal はウサギの抗ヒト血清をつくり、チンパンジー・ゴリラ・オランウータンなどの血清蛋白質と反応させ、その沈澱物の量から系統間の近縁の程度を推定した。そして、ヒトはチンパンジーやゴリラなどの類人猿に近縁であるという結果を得た¹⁾。当時はまだ蛋白質の精製技術も十分ではなかったが、この研究は、その後の分子系統学の草分け的な研究となった。

1960 年代には、上記の免疫抗体法のほかに蛋白質の電気泳動による電荷の比較やアミノ酸配列の比較から集団の遺伝的多様性や生物の系統関係を調べる研究が盛んになった。1967 年、カリフォルニア大学バークリ

ー校の V. M. Sarich と A. C. Wilson は血清アルブミンを精製し、アルブミンの構造の違いを免疫抗体を用いて計測することで、ヒト・チンパンジー・ゴリラ・オランウータン・テナガザルの系統関係を定量的に推定した²⁾。その結論は、ヒトはチンパンジー・ゴリラに近縁であるというものだった。しかしこの論文の焦点は、ヒトと類人猿の系統関係よりも、チンパンジー・ゴリラとヒトの分岐を 500 万年前と推定したことにある。当時、形態や化石の比較に基づいたヒトの起源は 400 万年前から 3000 万年前と大きな幅があった。さらに 1975 年、M. King と A. C. Wilson はヒトとチンパンジーの蛋白質のアミノ酸配列の違いは数%にすぎないことを報告した。形態的差異の大きさと比べてこの値はいかにも小さい。そのため、彼らはヒトとチンパンジーの形態的な違いを生み出す要因は、遺伝子の構造ではなく、それを発現させる調節機能にあるに違いないと推測した³⁾。

Yoko Satta, 総合研究大学院大学先導科学研究科生命体科学専攻 (〒240-0193 神奈川県三浦郡葉山町上山口字間門 1560-35) [Department of Biosystems Science, Graduate University for Advanced Studies, Kamiyamaguchi, Hayama, Kanagawa 240-0193 Japan] E-mail : satta@soken.ac.jp

Molecular Phylogeny of Humans, Chimpanzees and Gorillas

その後、分子系統学は蛋白質から DNA の時代に移る。分子生物学のさまざまな技術の発達により、DNA の単離法や塩基配列の決定法が確立した。また、系統解析のための方法も数多く研究された。1981 年、16,000 塩基対あまりのヒトミトコンドリア DNA の全遺伝子の配列が決定され⁴⁾、ミトコンドリア DNA を用いた分子系統学の研究が全盛となった。1990 年代にはチンパンジー・ゴリラ・オランウータンなどの塩基配列が決定された⁵⁾。ミトコンドリア DNA の比較は、ヒトに最も近縁な類人猿はチンパンジーであることを決定的にしたかにみえた。しかしその後、核にコードされる遺伝子の解析が行なわれるようになると、遺伝子によってはヒトはゴリラに近いと示すこともあれば、チンパンジーとゴリラが近縁と示すこともあることが明らかになってきた^{6~10)}。

以下に示すように、現在では 40 あまりの相同遺伝子座でヒト・チンパンジー・ゴリラの塩基配列の比較が可能となり、すべての遺伝子座が単一の系統関係を支持するわけではないことは明らかである。本稿では、ヒト・チンパンジー・ゴリラの遺伝子の系統関係が 1 つに決まらない理由とその生物学的意義を、実際のデータ解析の結果を示しながら、集団遺伝学の立場から解説する。

I. 45 遺伝子座の比較

表 1 には、ヒト(H)・チンパンジー(C)・ゴリラ(G)とこれらの外群(ここではオランウータンやテナガザルなど、H・C・G とは系統的に等距離にあると考えられる霊長類)の塩基配列が入手できる 45 遺伝子座を列挙した。ヒトでは 45 遺伝子座の多くについて染色体上の位置がわかっている。38 遺伝子座は 17 本の常染色体上にあり、4 遺伝子座は X または Y の性染色体上にある。45 の遺伝子座はだまかにみてゲノム全体からのサンプルといえる。

図 1 は、45 遺伝子座のそれぞれが、H・C・G 間のどのような系統関係を支持しているかを表わしている。おのおのの категорияにどのような遺伝子が属しているかは表 1 を参照していただきたい。各遺伝子座がどのような系統関係を支持するかは、その配列データに含まれる系統学的に有効な塩基座位 (phylogenetically informative site) の種類と数で決まる。phylo-

表 1 ヒト・チンパンジー・ゴリラの 3 種で比較できる 45 遺伝子座

遺伝子座名 (略号)	塩基数	染色体
(H, C) G を支持		
炭酸デヒドラターゼ I (CA I)	786	A 8
ε グロビン (ε-globin)	1,813	A 11
ψη グロビン (ψη-globin)	6,999	A 11
β グロビン (β-globin)	5,195	A 11
T 細胞受容体 γ V 領域 10 (TRGV 10)	359	A 7
Zn フィンガー蛋白質 80 (ZNF 80)	822	A 3
α フェトプロテイン (AFP)	1,830	A 4
CC ケモカイン受容体 5 (CCR 5)	1,059	A 3
免疫グロブリン x C 領域 (Igx C)	254	A 2
インターロイキン 8 受容体 A (IL8RA)	1,053	A 2
補体 C5a 受容体 (C5aR)	1,023	A 19
青オプシン	1,044	A 7
N-ホルミルペプチド受容体 (NFPR)	1,040	?
N-ホルミルペプチド受容体様 2 (NFPR2)	1,049	?
間質レチノール結合蛋白質 3 (RBP 3)	467	A 10
フェニルアラニンヒドロキシラーゼ (PAH)	289	A 12
免疫グロブリン x V 領域 (Igx V)	303	A 2
神経ペプチド Y 6 (Y 6)	637	A 5
免疫グロブリン α C 領域 (Iγα C)	917	A 14
Hox B 6	830	A 17
Y 染色体上の偽常染色体境界領域 (PABY)	570	Y
α-1,3 ガラクトシルトランスフェラーゼ (α-1,3 GT)	368	A 12
ZFY	628	Y
(H, G) C を支持		
好酸球誘導神経毒 (EDN)	474	A 14
γ 1 グロビン (γ 1-globin)	444	A 11
プロタミン 2 (P2)	610	A 16
リゾチーム (LYZ)	447	A 12
乳癌感受性遺伝子 (BRCA 1)	3,370	A 17
RNA ヘリカーゼ (DDX 5)	332	A 17
28 S リボソーム RNA	2,106	?
SRY	612	Y
(C,G) H を支持		
補体 C 4 (C4)	1,365	A 6
プロタミン 1 (P1)	398	A 16
尿酸オキシダーゼ (UO)	375	A 1
グリコホリン A	369	A 4
レプチン	441	A 7
α-1,2 フコシルトランスフェラーゼ (α-1,2 FUT)	1,044	A 19
インボルクリン	1,281	A 1
主要組織適合抗原 G (MHC-G)	729	A 6
(H, C, G) を支持		
β ₂ ミクログロブリン (β ₂ m)	537	A 15
好酸球陽イオン蛋白質 (ECP)	483	A 14
プリオン	756	A 20
Zn フィンガー蛋白質 75 (ZNF 75)	635	X
RNase k 6	453	A 14
シトクロムオキシダーゼサブユニット 4 (COIV)	437	A 14

配列のアクセション番号は文献 10 を参照

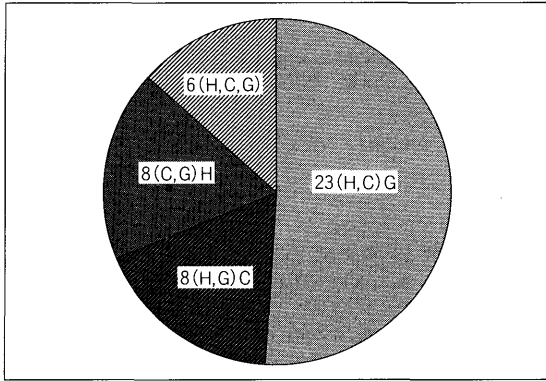


図1 45 遺伝子座が示すヒト(H)・チンパンジー(C)・ゴリラ(G)の系統関係
 かつこはその中の2種が残りの種とよりも近縁であることを示す。
 (H, C, G)については本文参照。

genetically informative site とは特定の系統関係を支持する塩基置換を示す座位である。H・C・Gの系統関係は1つの外群を用いることで図2に示した3種類に区別される。パターンa, b, cには3種類の系統関係のおのおのを支持する塩基置換の例を示している。塩基置換のパターンaはヒトとチンパンジーの共通祖先[図2(a)の太線部分]で1回の塩基置換が起きたとすれば説明できる。しかし、他の系統関係(b, c)では同じ塩基座位に2回の塩基置換を想定する必要がある。ある特定の座位での塩基置換が10億年に1回という非常にまれにしか起こらないことであれば¹¹⁾、同じ座位での2回の塩基置換はなおいっそうありえない。つまりパターンaのような塩基置換は(a)に示した系統関係のときに観察される確率が高い。同様にパターンbは(b)を、またパターンcは(c)の系統関係を高い確率で支持する。

図1の(H, C, G)というカテゴリーに入る6遺伝子座はH・C・G間のいずれの2種が近縁かを結論できない。この6つの遺伝子座にはこの3種の系統関係を支持する塩基置換が存在しない。このようなことは比較した塩基数が少ないとき、あるいは種分化の間隔時間(図2の太線部)が短い

ときに起きる。たとえば、図2(a)の太線部が100万年と仮定する。3種H, C, Gの1kbの領域の塩基配列を比較すると、100万年の間にこの領域に蓄積すると予想される塩基置換の数は1個である。1kbを比較すれば1個の系統的に有効な塩基置換が観察されるかもしれない。しかし、期待値が1のときに実際に観察される塩基置換が0となる確率は37%と高い。10kbを比較した場合は結果は異なる。この場合、期待値が10個なので、観察される塩基置換が0となる確率は0.005%、2万回に1回となる。このことは長い塩基配列が有効な情報をもつことを示す。

一方、残りの39遺伝子座のうち、およそ60%の遺伝子座ではヒトとチンパンジーが近縁であることを支持するが、すべての遺伝子座が単一の関係を支持するわけではない(図1)。これには、次節以降で説明するように2つの理由がある。

II. 祖先集団の多型

なぜ遺伝子ごとに系統関係が異なるのかを知るには、種分化が起きる前の祖先集団中の遺伝子の振る舞いを知る必要がある。図3には、ヒトとチンパンジーの種の分岐と、これら2種に由来する相同遺伝子の分岐の関係を示している。ここで大切なことは、相同遺伝子は必ず種が分化する前に分岐していることである。遺伝子の分岐が種分化よりどれだけ早いのか、つまり図3のtの長さがどれだけであるかは、ある確率法則により決まる。この確率法則は、集団中の遺伝子の親子関係を定めるルールから生まれる。理想的な集団でのルール

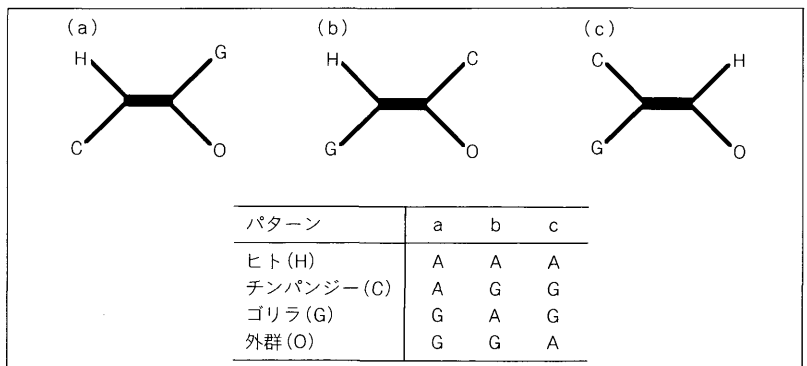


図2 ヒト(H)・チンパンジー(C)・ゴリラ(G)と外群(O)の系統関係とそれを支持する塩基置換のパターン

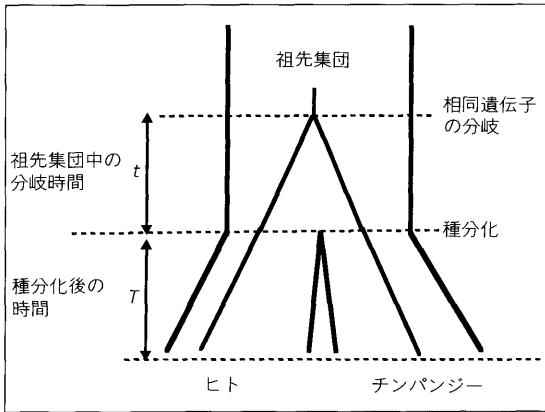


図3 ヒトとチンパンジーの種分化と相同遺伝子の分岐
 相同遺伝子の分岐時間は種分化後の時間 T と祖先集団中での分岐時間 t の和になる。この祖先集団中での分岐時間 t は遺伝子座ごとに異なるが、その平均値は祖先集団を構成する遺伝子の数が N のとき $2N$ 世代である。

は、遺伝子系図学とよばれる理論にまとめられている。
 系図とは「先祖以来の一族の人々の血縁関係を示した図」(『大辞林』)のことである。同様に複数の遺伝子の親子関係を共通祖先にまで遡って示したものを遺伝子の系図とよぶ。ここでは遺伝子系図学から導かれる最も基本的なルールを紹介する¹²⁾。

集団中からランダムにサンプルしたある遺伝子座の2個の遺伝子の共通祖先が、何世代前に存在したかを調べてみる。 N 個の遺伝子からなる集団を考える。簡単のために世代を経ても集団を構成する遺伝子の数は変わらず、どの遺伝子も等しい確率で子孫の遺伝子を残すとする。また世代は現在から過去に向かって0, 1, 2, ...と数えていくことにする。世代0で選んだ2個の遺伝子の共通祖先が世代1にいる確率は $1/N$ である。これは2個の遺伝子が同じ親遺伝子に由来する確率が $(1/N)$ の2乗で、親が N 通り選べるためである。同様に共通祖先

が2世代前、3世代前、そして t 世代前に存在する確率を $(1/N)(1-1/N)$, $(1/N)(1-1/N)^2$, ... $(1/N)(1-1/N)^{t-1}$ のように計算できる。各世代の確率が求めれば平均値も計算できる。得られる平均値は $2N$ 世代であり、その分散は平均値と同じ $2N$ になる¹²⁾。この結果を導く過程は省略するが、興味のある読者は文献12, 13を参照されたい。

種の分化と遺伝子の分岐の関係を話を戻す。ここではヒトとチンパンジーがヒトとゴリラ、ゴリラとチンパンジーより近縁であるとして説明する。ヒトとチンパンジーの相同遺伝子の分岐時間は、種分化後の時間 T と祖先集団中の分岐 t の和である(図3)。この t は祖先集団中のランダムに選ばれた2個の遺伝子が共通祖先にたどり着く時間に相当する。つまり t は祖先集団中の遺伝子の数を N とすると、平均的に $2N$ 世代である。

さらに第3の種、ゴリラの相同遺伝子との分岐を考える。この場合の遺伝子の系図は、1番目と2番目の種分化の間隔時間 D と祖先集団中の分岐時間 t の長さの関係で決まる。もし D が t より十分長ければ、ヒトとチンパンジーの相同遺伝子の共通祖先は非常に高い確率で祖先集団1に存在する。すなわち、遺伝子の系統関係と種の系統関係は一致する(図4A)。しかし、も

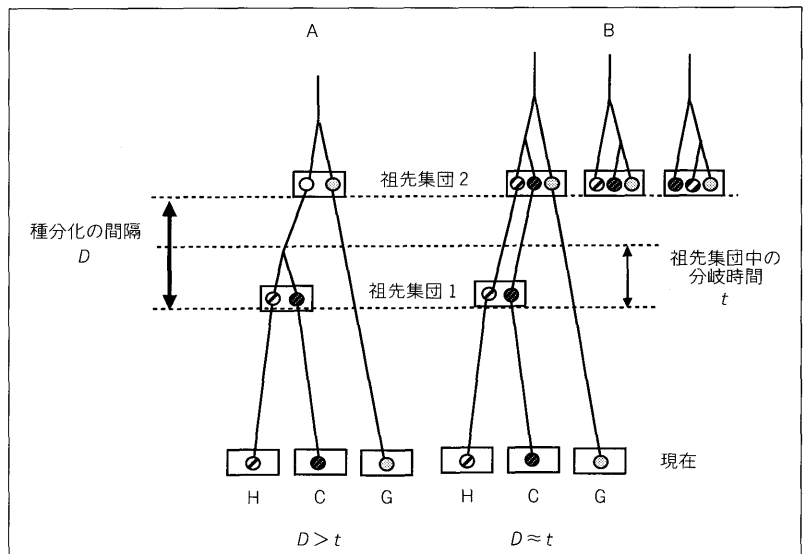


図4 ヒト(H)・チンパンジー(C)・ゴリラ(G)の遺伝子系図と祖先集団の多型
 図中最下段の丸印は各種からサンプルした相同遺伝子を表す。直線は遺伝子の関係を、また各丸印の入った四角は集団を表す。時間は下から上へが現在から過去に対応する。

し D が t と同程度の長さのときには、 t の分散が大きいので遺伝子座によっては $t > D$ となる。このときには、図 4B に示したように、ヒト・チンパンジーの共通祖先は祖先集団 1 の中ではなく、ゴリラを含めた祖先集団 2 にある。この場合、遺伝子の系統関係は、2/3 の確率で種の系統関係を反映しない。H・C・G のどの 2 本の遺伝子が先に共通祖先にたどり着くかが偶然により決まるためである。遺伝子の系統関係と種の系統関係が一致するかどうかは D が t より十分に長いかどうかにより左右される¹⁴⁾。

45 遺伝子座が単一の系統関係を支持しなかったのは、ヒト・チンパンジーの相同遺伝子の祖先集団中での分歧時間 t が種分化の間隔時間 D よりも長くなることしばしば起きたためと予想される。それでは $t > D$ となることは生物学的にどんな意味をもつのだろうか。種分化の間隔時間 D が 200 万年^{5,9)}、また共通祖先での 1 世代を 10 年とすると、200 万年は 20 万世代に相当する。これが $D < t = 2N$ となるのは、祖先集団の遺伝子の数 N がおよそ 10 万のときである。現代のヒト集団の多様性の維持に必要な遺伝子の数は 1~2 万であることを考えると¹⁵⁾、ヒトの祖先集団は 10 倍ほど多様であったと推定される^{7,9,10,13)}。

III. 祖先集団での遺伝的組換え

45 遺伝子座の示す系統関係が 1 つに決まらない理由のひとつは、祖先集団が多型的で、しかも種分化の間隔時間が短いことであった。このような場合に種の系統関係をただひとつに決めるために、複数の相同遺伝子座を調べ 3 種類の系統関係のおのおのが支持される割合を計算し、それに基づき種の系統関係を推定する方法がある^{16,17)}。この方法を用いて、ヒト・チンパンジー・ゴリラの系統関係を明らかにしようとした研究もあるが^{6,8)}、次に述べる理由で実際の観察データにこの方法を適用するには問題がある。この方法の適用に際して必要条件となる「各遺伝子座が単一の系統関係を反映している」という仮定¹⁶⁾が、実際のデータでは多くの場合成立しないためである。

ヒトとチンパンジーが近縁であることを示す 23 の遺伝子座には、119 個の系統学的に有効な塩基置換がある。このうち 85 個はヒトとチンパンジーが近縁であることを示す。しかし残りの 34 個では、チンパンジーと

ゴリラあるいはヒトとゴリラが近縁であることを支持している。各遺伝子座を詳しく解析すると、たとえばインターロイキン 8 受容体サブユニット A (IL8RA) の 1,053 塩基には 11 の系統学的に有効な塩基置換があり、そのすべてがヒトとチンパンジーが近縁であることを示す。このような遺伝子座は単一の系統関係を反映しているため、上記の方法を適用する際の仮定を満たしている。しかし、別の遺伝子座では 1 遺伝子座内に異なる系統関係を支持する塩基置換が共存する。これらの支持する系統関係は系統学的に不適合 (phylogenetically incompatible) である。たとえば ϵ グロビン (ϵ -globin) の 1,813 塩基を比較すると、ヒトとチンパンジーが近縁であることを示す塩基置換とゴリラとチンパンジーが近縁であることを示す塩基置換が 1 つずつある。また α フェトプロテイン (AFP) では、1,830 塩基中にヒトとチンパンジーが近縁であることを示す塩基座が 4 個、ヒトとゴリラが近縁であることを示す座位が 3 個、ゴリラとチンパンジーが近縁であることを示す座位が 2 個存在する。

系統学的に有効な塩基置換を 1 個以上もつ遺伝子座は 39 ある。このうち、40%にあたる 16 遺伝子座では系統学的な不適合性を示す。さらに、6 遺伝子座では上記の AFP のように 1 遺伝子座内に 3 種類の系統関係を支持する座位が観察される (表 2)。

表 2 不適合性を示す遺伝子座

遺伝子座	informative site		
	(H,C)G	(H,G)C	(C,G)H
C4	2	2	7
$\psi\eta$ グロビン	13	3	4
β グロビン	8	4	4
AFP	4	3	2
IgC α	6	4	2
α -1,2 FUT	1	1	2
インボルクリン	2	1	8
ϵ グロビン	1	0	1
グリコホリン A	2	0	4
C5 α R	3	0	1
NEPRL 2	11	0	1
NFPR	2	2	0
Y6	2	1	0
青オプシン	1	1	0
DDX 5	0	2	1
P2	0	6	4
合計	91	37	46

なぜ不和合性が生じるのだろうか？ その原因には2つの可能性がある。第1の可能性は同じ座位でくり返し起きる塩基置換である。この場合、遺伝子の真の系統関係は単一であるが、くり返し起きた塩基置換のために見かけ上単一の系統関係を支持しない。たとえばεグロビンの場合、真の系統関係がサイト1の示す(H, C)Gとすると、サイト2ではゴリラとチンパンジーのおのおのGからAへの塩基置換が起きたと考えられる

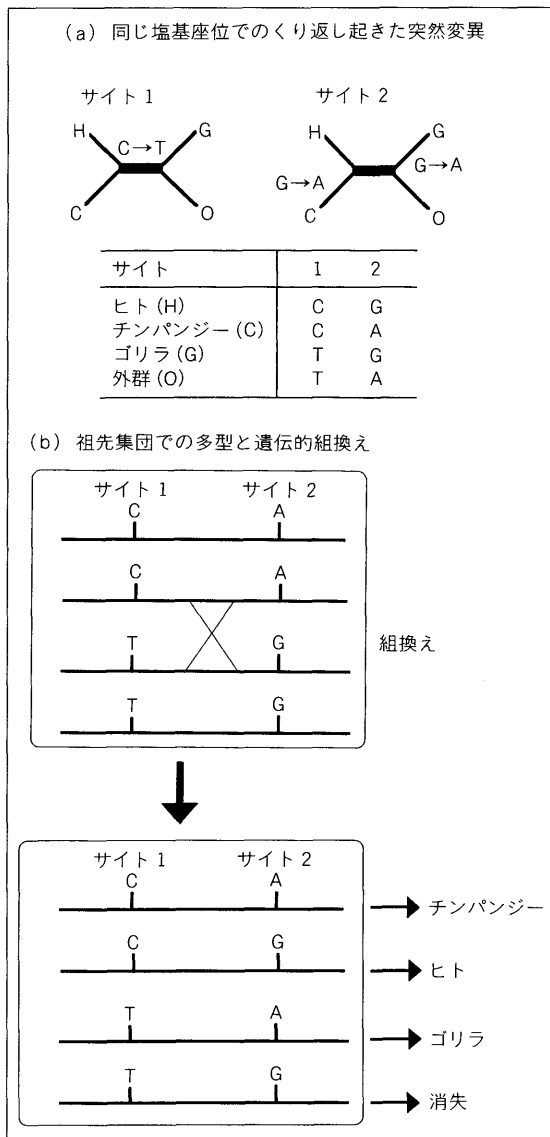


図5 単一の遺伝子座で観察される不和合性を生み出す機構

(図5a)。しかし、第1節で示したように1つの塩基座位での突然変異が10億年に1回ときわめて低い頻度であれば、はたしてこの解析結果が示すように40%の遺伝子座で同じ座位でのくり返し塩基置換が期待できるかどうかは明らかではない。

このことを確かめるために、コンピュータ・シミュレーションを行なった。その詳細はここでは略すが、ヒト・チンパンジー・ゴリラの分岐を500万年から800万年とすると、解析結果と同程度の不和合性を観察するには自然選択の影響を受けない中立突然変異率が現在推定されている値よりも10倍は高くなければならぬ¹⁰⁾。くり返し起きる塩基置換が期待されるのは、遺伝子の分岐年代が十分長い、あるいは特定のアミノ酸を指定するコドンに正の自然選択が働き、そのようなコドンが選択的に使用される場合である^{18,19)}。

第2の可能性は祖先集団での遺伝的組換えである。遺伝的組換えが有効に働くには、ある程度の遺伝的な多様性が集団中に維持されていることが必要である。このことについてはヒトの祖先集団が現在の10倍程度の多様性を維持していた可能性を示した^{7,9,10,13)}。そこで、1kb離れた2つの多型的な座位間の組換えの可能性を考えてみる(図5b)。もし、組換え率が現在のヒト集団で推定されている1世代あたり1Mbあたり1%であるとしたり²⁰⁾、この2つの多型的な座位間の組換えは1世代あたり0.001%である。一方、多型的な座位が集団中に維持されている時間は、集団の多型に寄与する遺伝子の数が N とすれば $2N$ 世代となる²¹⁾。先に述べたようにH・C・Gの祖先集団では $N=10$ 万とすると、おおざっぱに見積もっても、2つの多型的な座位は20万世代のあいだ集団中に共存したと期待される。組換えの期待値は $(0.001\%) \times (20万) = 2$ 回となる。1kb離れた2つの多型的な座位間での組換えは十分予想される。

組換えが起きているならば、特定のパターンの塩基置換がブロック状に存在する入れ子構造が予想されるかもしれない。しかし、ヒトの祖先集団が現在の10倍程度多型的であったとしたら、組換えの効果は大きく、隣りあった塩基置換の間でも連鎖はあまり期待できない。実際に複数の塩基置換の観察される座位の連鎖の程度をみるためグロビン遺伝子群をヒト・チンパンジー・ゴリラと外群の配列を比較してみる。この遺伝子群の全長は70kbにわたり、 $2N$ 世代間の組換えは領域全体で140回にのぼる。図6には、14kbの比較の結果

を示している。この領域中に 40 の系統学的に有効な塩基置換がある。そのおよそ半数にあたる 22 の座位では (H, C)G を支持し、また (H, G)C と (C, G)H を支持する座位が 9 個ずつ存在した。ところどころに (H, C)G を支持する塩基置換の連が観察されるが、多くの場合、塩基置換のパターンはバラバラに並んでいる。大きな入れ子構造にはなっていない。

一方、遺伝的組換えが重要な役割を果たしているとするれば、組換えを起こさない Y 染色体上の遺伝子では不和合性は観察されないはずである。実際、45 遺伝子座のなかにある Y 染色体上の 3 遺伝子座では 5 個の系統学的に有効な塩基置換が観察されているが、どの遺伝子座でも不和合性は観察されない。

祖先集団の多型の影響や不和合性のあるこれらのデータから、ヒト・チンパンジー・ゴリラの種の系統関係をどのように確定することができるだろうか。系統関係を推定する定量的な方法も研究されている^{7,9,10)}が、ここでは定性的な議論にとどめる。表 3 に示すように、遺伝子座の数でみても、また系統学的に有効な塩基置換の数でみても、ヒト・チンパンジーが近縁であることを示すものがおよそ 60% を占める。このことは種の系統関係がヒト・チンパンジーが近縁であることを強く示唆している。もし、種分化の間隔が短く、相同遺伝子座の共通祖先がすべて 3 種の祖先集団にまで遡ることになれば、3 種類の系統関係が等確率 1/3 で観察されるはずである。一方、いずれかの系統関係が他の系統関係より有意に多く観察されれば、その系統関係が種の系統関係を反映している確率が高い。また、(H, G)C と (C, G)H を支持する遺伝子座あるいは塩基置換がほぼ等しくおのおの 20% の頻度で観察されている。このことは、これらの系統関係が祖先集団中での遺伝子の系図がつくり出した偶然の結果であることを支持

表 3 ヒト・チンパンジー・ゴリラの各系統関係を支持する塩基置換と遺伝子座の数

	(H, C)G	(H, G)C	(C, G)H
塩基置換の数	91 (52.3%)	37 (21.3%)	46 (26.4%)
遺伝子座の数	23 (59.0%)	8 (20.5%)	8 (20.5%)

している。

おわりに：これから明らかにできること 現在、筆者らの研究グループはドイツ・チュービンゲンのマックスプランク生物学研究所と、霊長類の各系統の分岐年代と各系統の種分化時の祖先集団の遺伝的多様性を推定する共同研究を行なっている。このプロジェクトで、新たに 23 遺伝子座の塩基配列をヒト・チンパンジー・ゴリラ・オランウータン・旧世界猿・新世界猿の 6 種の霊長類で決定し、解析を行なっているところである。この解析でも単一の遺伝子座内に異なる系統関係を支持する塩基置換が観察された。たとえば、ある塩基置換では新世界猿とヒトが塩基置換を共有しているが、別の座位では新世界猿とチンパンジーが置換を共有している。しかし、この場合の不和合性の原因が祖先集団での遺伝的組換えである可能性はきわめて低い。むしろ、同じ座位でくり返し起きた塩基置換の結果である可能性が高い。ヒトとチンパンジーの分岐時間を 500 万年前、新世界猿とヒトの分岐を 5000 万年前とすると⁹⁾、新世界猿との分岐時間はチンパンジーとのそれより 10 倍長い。この時間は 500 万年では起こりえなかった同じ座位での塩基置換を可能にする。時間が 10 倍長くなったことは、突然変異率が 10 倍高くなったことと同じ効果をもつためである。

祖先集団の多型は系統関係の推定のみならず、分岐時間の推定にも影響を与える。祖先集団中の相同遺伝子の分岐は常に種の分化の前に起こる。そのため、この相同遺伝子の分岐を、種分化と同時にして種の分岐年代を推定すると、明らかに種分化の年代を過剰に推定する。現在、ヒトとチンパンジーの相同遺伝子 66 遺伝子座が比較できる。これらの遺伝子座で、蛋白質のアミノ酸に変化を与えない同義座位 12,696 座位を比較すると、塩基の違いの平均値はおよそ 1.8% である。もし同義座位での塩基置換の速度が 100 万年に 0.1% とす

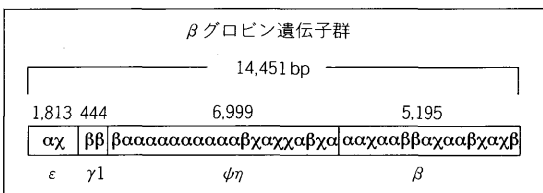


図 6 β グロビン遺伝子群内の informative site の連 α : (H, C)G, β : (H, G)C, x : (C, G)H.

ると、この分岐年代の推定値は900万年になる。先に述べたようにヒトとチンパンジーの祖先集団が現在のヒト集団より10倍多様だったとしたら、祖先集団中の相同遺伝子の平均の分岐時間は200万年から400万年に相当する。分岐年代の推定において祖先集団での多型を推定することは必須である。

本稿では、DNA配列の比較からヒト・チンパンジー・ゴリラの系統関係を復元する際に、祖先集団の多型と組換えを考慮する重要性を示した。このことは、ヒト・チンパンジー・ゴリラだけに限らず、短い時間間隔での種分化の場合には考慮する必要がある。いずれにしても、本稿を読まれて、系統関係を調べる際に複数の遺伝子座を用いることの意義を理解してもらえれば幸いである。

本稿の執筆にあたり、助言をいただいた共同研究者の高畑尚之教授に感謝します。

文 献

- 1) Nuttal, G. H. F.: Blood Immunity and Blood Relationship, Cambridge Univ. Press USA (1904)
- 2) Sarich, V. M., Wilson, A. C.: *Science*, **158**, 1200-1202 (1967)
- 3) King, M. C., Wilson, A. C.: *Science*, **188**, 107-188 (1975)
- 4) Anderson, S. *et al.*: *Nature*, **290**, 457-465 (1981)
- 5) Horai, S., Hayasaka, K., Kondo, R., Tsugane, K., Takahata, N.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 532-536 (1995)
- 6) Rogers, J.: *J. Hum. Evol.*, **25**, 201-215 (1993)
- 7) Takahata, N., Satta, Y., Klein, J.: *Theor. Popul. Biol.*, **48**, 198-221 (1995)
- 8) Ruvoilo, M.: *Mol. Biol. Evol.*, **14**, 248-265 (1997)
- 9) Takahata, N., Satta, Y.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 4811-4815 (1997)
- 10) Satta, Y., Klein, J., Takahata, N.: *Mol. Phylog. Evol.*, **14**, 259-275 (2000)
- 11) Li, W.-H.: *Molecular Evolution*, Sinauer (1997)
- 12) Tajima, F.: *Genetics*, **105**, 437-460 (1983)
- 13) Klein, J., Takahata, N., Ayala, F.: *日経サイエンス*, **24**, 42-50 (1993)
- 14) Nei, M.: *Molecular Evolutionary Genetics*, Columbia Univ. Press (1987)
- 15) Takahata, N.: *Mol. Biol. Evol.*, **10**, 2-22 (1993)
- 16) Nei, M.: *in Evolutionary Perspectives and the New Genetics* (ed. Gershowitz, H., Rucknagel, D. L., Tashian, R. E.), pp. 133-147, A. R. Liss (1986)
- 17) Wu, C.-I.: *Genetics*, **127**, 429-435 (1991)
- 18) Messier, W., Stewart, C.-B.: *J. Mol. Evol.*, **40**, 405-412 (1995)
- 19) Kriener, K., O'hUigin, C., Tichy, H., Klein, J.: *Immunogenetics*, **51**, 169-178 (2000)
- 20) Vogel, F., Motulsky, A. G.: *Human Genetics*, Springer, Berlin (1996)
- 21) Kimura, M., Ohta, T.: *Genetics*, **61**, 763-771 (1969)

堀田葉子

略歴：1986年 お茶の水女子大学理学研究科修士課程修了，1990年 九州大学大学院理学研究科にて学位取得（理学博士），その後，国立遺伝学研究所，マックスプランク生物学研究所，総合研究大学院大学教育研究交流センターを経て，1999年より総合研究大学院大学先導科学研究科助教授。研究テーマ：霊長類の系統関係と祖先集団の多型，主要組織適合性抗原遺伝子群の進化。関心事・抱負：“違い”のわかる生物学者を目指しています。

お知らせ

第23回 日本学術会議トキシコロジー研究連絡委員会シンポジウム 薬物の神経毒性の解析と機序の解明

日 時：平成13年1月26日(金) 9:30~17:00

場 所：名古屋国際会議場 141~142号会議室 (名古屋市中熱田区熱田西町1-1/Tel. 052-683-7711)

Over View 鍋島俊隆 (名大院医)

In vitro 試験系を用いた環境化学物質の神経発生毒性評価の試み 国本 学 (国立環境研)

電気生理学的神経毒性の評価方法 笹 征史 (広島大医)
錐体外路系に体する神経毒性の評価

野元正弘 (鹿児島大医)

有機水銀中毒における rat 小脳変性機構の解析

長嶋和郎 (北大医)

有機溶剤の神経毒性の評価 竹内康浩 (名大院医)

継世代的神経毒性 藤井儔子・中木敏夫 (帝京大医)

資料代：500円 (当日受付)

連絡先：〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町65

名古屋大学医学部附属病院薬剤部内

第23回日本学術会議トキシコロジー研究連絡委員会シ

ンポジウム事務局 世話人代表 鍋島俊隆

Tel. 052-744-2674 FAX 052-744-2979

※参加者は日本トキシコロジー学会認定トキシコロジスト受験資格および認定トキシコロジスト資格更新のための評点3点が得られます。また、(財)日本薬剤師研修センターの集合研修単位 (4単位) が認定されます。