

総 説

Review Article

生存力ポリジーンの遺伝的変異保有機構および その適応進化における意義について¹⁾

日下部真一・向井輝美²⁾

九州大学理学部生物学教室
福岡市東区箱崎

(昭和57年4月1日受理)

1. はじめに

生物種集団には、それを構成する個体のわずかな適応度 (fitness) の差異にもとづく多量の遺伝的変異が保有されている。種集団は、その集団が置かれている環境の中で、色々な外的・内的要因に反応しながら集団としての遺伝的構造 (genetic structure) を維持しないしは、徐々に変化させていく。したがって、種の適応 (adaptation) とは、遺伝的変異を保有して、変動する環境に反応しながら遺伝子頻度 (gene frequency) を変化させつつ、その種集団としての遺伝的構成 (genetic make-up, genetic composition) を保っている状態といえよう。

集団遺伝学 (population genetics) の最大の課題はこのような種内の遺伝的構成が、自然淘汰 (natural selection)、突然変異 (mutation)、交配様式 (breeding system)、移住 (migration) などの諸要因によってどのように変化しながら種の進化 (evolution) が起こっていくのか、つまり種内の遺伝的変異の静態 (statics) と動態 (dynamics) を生物進化の観点から研究していくことである。集団遺伝学の基礎理論は、1930年代 Fisher, Haldane, Wright らによってきずかれ、Wright の random genetic drift の理論の上に、拡散方程式を駆使した理論は応用数学の一分科といえる程に大きく発展してきた (Kimura 1964)。時折しもタンパク分子の一次構造が解明されはじめ、また様々な生物でタンパク多型現象が発見されて、木村資生博士による、分子進化とタンパク多型の中立説 (Neutral theory) の誕生 (Kimura 1968) を促すことになったのである。このように、集団遺伝学は理論と実験の両方の研究が時代の遺伝子の解像力に応じてうまく相互作用しながら、目的である生物進化の機構の解明に大きな成果を修めてきた。

実験集団遺伝学の発展に大きく貢献してきたのは何といてもショウジョウバエを用いた研究である。自然集団中の遺伝的変異を組織的に研究し始めたのは Dobzhansky とその共同研究者達である (Dobzhansky and Sturtevant 1938; Dobzhansky and Queal 1938a, b; Lewontin 1981 を参照)。彼らは、生存力 (viability) と同じく染色体構造 (chromosome structure) に多量の遺伝的変異があることをウスグロショウジョウバエ *Drosophila pseudoobscura* で発見した。また、彼らは数ヶ所で逆位頻度を調査し *D. pseudoobscura* の染色体多型 (chromosomal polymorphism) が、Wright (1931) の遺伝的浮動 (random genetic drift) によって生じていると結論した。しかし、集団飼育箱内での逆位頻度の変化が、ヘテロ有利型の淘汰 (heterotic selection) または頻度依存型の淘汰 (frequency dependent selection) で説明できることを示し (Wright and Dobzhansky 1946)、自然集団中でヘテロ有利型の自

1) Maintenance mechanism of genetic variability due to viability polygenes and its implication to adaptive evolution of organisms.

2) Shin-ichi Kusakabe and Terumi Mukai, Department of Biology, Faculty of Science, Kyushu University. Hakozaki, Higashi-ku, Fukuoka 812

然淘汰でこれが維持されていると考えるようになった (Dobzhansky 1947, 1948; Dobzhansky and Levene 1948). 集団飼育箱内でみられた現象をそのまま自然集団中での染色体多型の維持機構に展開させた点については問題がある. いずれにせよ, その後彼らは *D. pseudoobscura* で自然集団中の遺伝的変異の研究を精力的に行ない, 致死遺伝子や弱有害遺伝子のような遺伝子レベルでの変異もヘテロ有利型の自然淘汰で維持されていると解釈した (Dobzhansky, Spassky and Tidwell 1963; Dobzhansky and Spassky 1963, 1968). しかし, この解釈において特異的性質をもつ多型的逆位で観察された現象を染色体上の遺伝子のレベルにまで拡大した所に, 方法論上の問題があったといえる (向井 1978).

一方, Muller および Crow らは, 集団中に生じた突然変異遺伝子とその有害さによって集団中から除去されていく運命を遺伝子のレベルでの確に認識し, それが集団の適応度と与える効果を定量的に予測できる遺伝的荷重 (genetic load) の概念を確立した (Crow 1948, 1952, 1958; Muller 1950; Morton, Crow and Muller 1956). そして, Greenberg と Crow (1960) は, 実験材料として長く使われてきてその遺伝学が詳細にわかっているキイロショウジョウバエ *Drosophila melanogaster* で, 自然集団中に保有される致死遺伝子と弱有害遺伝子によるホモ接合荷重 (homozygous load) を推定し, モデルとの比較によってこのような遺伝的変異がどのような自然淘汰の力, すなわち突然変異圧と淘汰圧との平衡 (mutation-selection balance) によるのか, それとも何らかの平衡淘汰 (balancing selection) によって集団中に維持されているかを考察した. しかし, その実験的証明は弱有害突然変異率の推定 (Mukai 1964) と新生突然変異の優性の度合い (degree of dominance) の推定 (Mukai and Yamazaki 1964, 1968) によってなされた. これらの結果, 生存力に関する自然集団中の遺伝的変異の大部分は, 突然変異圧と自然淘汰圧 (mutation-selection balance) の平衡によって維持されていることがわかったのである.

Dobzhansky らの考えは, Mayr の率いる進化の総合説 (synthetic theory) を支持する実験事実として例えば, interaction of genes, integrated coadapted gene complexes, genetic homeostasis, synthetic lethals というような言葉を使って拡大評価され, 今日アメリカを中心としてタンパク多型を平衡淘汰 (balancing selection) で説明しようとする学派の主張の起源となった.

本総説では以上に述べたような実験集団遺伝学の流れを踏まえて, アメリカおよび日本のキイロショウジョウバエ自然集団を対象として行なわれてきた研究を中心として, 量的形質としての生存力を支配するいわゆる“生存力ポリジーン”のとらえ方, 自然集団中の生存力ポリジーンによる遺伝的変異量とその保有機構, およびこのような遺伝子が生物の適応進化に果たす役割の可能生について考察していく.

2. 突然変異遺伝子の平衡頻度と遺伝的荷重

次節に述べる生存力ポリジーンの遺伝的変異の保有機構を考える上には, 突然変異遺伝子の集団中での平衡頻度と, それが集団の適応度におよぼす効果を理解するための遺伝的荷重の考えが大切である. これらを定量化し基本的モデルのもとで期待される予測値と, 実験で得られる推定値を比較するために一遺伝子座での遺伝子型淘汰 (genotypic selection) のモデルが使われる.

(1) 基本的な考え

集団遺伝学がその基礎を置く重要なものにメンデルの法則と遺伝子頻度 (gene frequency) の2つがある. メンデルの法則の本質は遺伝子の粒子性 (particulate) にある. 個体レベルのメンデルの法則に基づく遺伝様式と, 集団中で遺伝子の数が増減する現象を結びつける基礎となるのが遺伝子頻度の概念である.

このような考えに基づいて, 集団遺伝学の理論は多くの場合一遺伝子座に2つの対立遺伝子があるモデル (one locus-two allele model), あるいは二遺伝子座の理論 (two locus theory) を展開する. 現在の分子遺伝学の見地からすれば, 一遺伝子は数百~千のコードン (codon) よりなっているのでどんな突然変異も既存の対立遺伝子とは異なっているであろう. しかし, 多くの場合有害遺伝子は表現型 (例えば生存力) に同じ様な効果を与えるので, このような場合それぞれの有害遺伝子はまとめて1つの対立遺伝子とみなすことができる.

キイロショウジョウバエのように, 過去 80 年ものあいだ遺伝学の研究に使われてきてその遺伝子と

遺伝子突然変異の性質がかなり理解されてきたとはいえ、一遺伝子座一個の効果を測定することは不可能である。したがって多くの場合適当な交配様式を用いて一本の染色体を単位として実験が行なわれ、染色体上に散在する致死遺伝子や弱有害遺伝子の解析が行なわれる。このような場合、一遺伝子座のモデルが効力性をもつにはその前提として、集団中での染色体上の遺伝子座間で連鎖平衡 (linkage equilibrium) すなわち遺伝子座間の相加性が成り立っていないなければならない。後にタンパク多型の項で詳しく述べるが、少なくとも構造遺伝子座間では非常に特殊な場合 (例えば重複遺伝子座間など) を除き、連鎖平衡が成立していると考えてよい (例えば Hedrick *et al.* 1978 参照)。確かにそれぞれの遺伝子座は実体として一本の染色体上に数珠状につなが合わされているとはいえ、集団としてこれを見た場合には、相同染色体間の組換え (recombination) によって遺伝子座間でそれぞれの対立遺伝子が染色体上にほとんど独立無関係 (random) に組み合わせられている。すなわち連鎖平衡が成立しているのである。したがって、例えば多数の遺伝子座を持つ一本の染色体全体について問題を論じる場合には、遺伝子座間に相加性 (ないしは独立性) が成立すると仮定して、単一遺伝子座での理論を展開しても十分さしつかえがない。

(2) 遺伝的荷重

自然集団には、毎代新しく有害突然変異遺伝子が供給され、また逆に自然淘汰によって徐々に取り除かれる。効果の弱い遺伝子は比較的頻度が高く、効果の強いものは頻度が低くなるであろう。このような有害突然変異遺伝子による集団の適応度の低下を定量的に研究して、その保有機構を解明し、さらに進化機構を考えようとして遺伝的荷重が定義され研究されてきた。

遺伝的荷重という言葉は、Muller (1950) の "Our Load of Mutation" による。その考え方の基本は、1937年 Haldane によって提出されていた。この後、Morton, Crow and Muller (1956) のヒト集団における遺伝的荷重の推定法の研究を経て、Crow (1958) によって集大成された。

集団中に適応度 (w) の異なる遺伝子型が含まれているとき、最適な遺伝子型の適応度 (w_{op}) にくらべ、有害突然変異遺伝子を含む集団の平均適応度 (\bar{w}) が低下する割合を遺伝的荷重 (L) と呼ぶ。式で表現すると次のようになる。

$$L = \frac{w_{op} - \bar{w}}{w_{op}}$$

色々な要因にもとづく遺伝的荷重を考えることができるが、ここでは生存力ポリジーンの変異保有機構を考察する上で重要な、突然変異による荷重 (mutation load) と、分離による荷重 (segregation load) の2つについて述べる。その他の荷重、特に置換に伴う荷重は進化とりわけ分子進化を論じる上で重要であるがここではふれない。これについては、木村 (1960)、Crow (1970) を参照していただきたい。

a) 突然変異による荷重 (mutation load) (表1, 図1を参照)

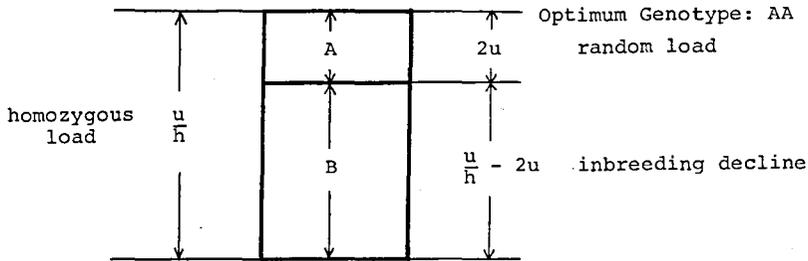
a を有害な突然変異遺伝子とし、正常な対立遺伝子 A から毎代一定の突然変異率 (u) で生ずると仮定する。このような有害遺伝子は突然変異によって絶えず新生し (mutation pressure), また有害なために淘汰によって次第に除去される。これらの相反する2つの力のあいだに平衡 (mutation-selection balance) が成立し、有害遺伝子は低い頻度で集団中に保有されることになる。

集団中における a の頻度を q とすれば、任意交配 (random mating) の下では aa の受精直後の頻度は q^2 である。また、 Aa の頻度は $2pq$ となる。劣性ホモ (aa) 個体は正常個体 (AA) より s だけ自然淘汰に対して不利であり、ヘテロ個体 (Aa) は hs だけ不利であるとする。 s は淘汰係数で、 h は劣性突然変異遺伝子 (a) が正常野生型遺伝子 (A) とヘテロ接合の状態になったときにその効果が発現される程度を表わすもので、優性の度合いと呼ばれる。このような状態で a 遺伝子は、劣性ホモ (aa) として sq^2 , ヘテロ (Aa) として $pqhs$ が毎代減少し、平衡状態ではこの減少が新生突然変異によって補われる。したがって $pqhs + sq^2 = u$ が成立する。 a が A に対して完全劣性 ($h=0$) なら、 $sq^2 = u$ となり a の平衡頻度は、 $q = \sqrt{u/s}$ となる。このとき、毎代、 sq^2 の個体が自然淘汰によって除かれるので、任意交配集団における突然変異による荷重 ($L_{R(M)}$, mutation load) は $L_{R(M)} = sq^2 = u$ となる。 a が不完全劣

表 1. ライトの適応度の表現方式と遺伝的荷重

		任意交配集団			ホモ接合集団	
遺伝子型 頻度(淘汰前)		AA	Aa	aa	AA	aa
		p^2	$2pq$	q^2	p	q
適 モ デ ル 度	[A] 優性模型	1	$1-hs$	$1-s$	1	$1-s$
	[B] 超優性模型	$1-t$	1	$1-s$	$1-t$	$1-s$
		[random load]			[homozygous load]	
遺 伝 的 荷 重	[A] mutation load	$\cong 2pqhs = 2u$			$\cong qs = \frac{u}{h}$	
	[B] segregation load					
	① 2 対立遺伝子	$= \frac{st}{s+t}$			$= \frac{2st}{s+t}$	
	② k 対立遺伝子	$= \frac{1}{\sum(1/s_i)}$			$= k \cdot \frac{1}{\sum(1/s_i)}$	

[A] 優性模型



A, B は Morton, Crow and Muller 法で使われる記号

[B] 超優性模型

a) 2 対立遺伝子

b) k 対立遺伝子

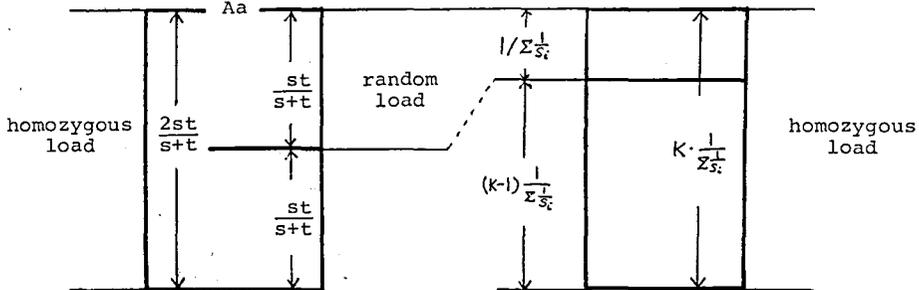


図 1. 集団の遺伝的荷重の模式図

性 (詳しく言うと $h \gg \sqrt{u/s}$ の場合は, $pqhs + sq^2 \cong u$ を解いて ($sq^2 \cong 0, p \cong 1$ したがって $qhs \cong u$ と考えればよい), a の平衡頻度は, $q \cong u/hs$ となる。ここで注意しなければならないことは, 分母の hs はヘテロ (Aa) の状態における有害さをあらわすわけで, 有害遺伝子の平衡頻度は, 突然変異率 (u)

とそのヘテロの状態 (Aa) における有害さ (hs) によって決まり、ホモの状態 (aa) での有害さ (s) にはほとんど依存しないことである。このとき、同様にして、毎代、 $2pqhs + sq^2$ の個体が自然淘汰によって除かれるので突然変異による荷重は、 $L_{R(M)} = 2pqhs + sq^2 \cong 2u$ となる。ほとんどの突然変異遺伝子は、不完全劣性で $h \gg \sqrt{u/s}$ なる条件を満たすと考えられるので、任意交配集団での突然変異による荷重は $2u$ である。つまり、荷重は突然変異率 (配偶子当りの) の 2 倍で、これは個体当りの突然変異率に等しく、突然変異遺伝子の効果 (hs) の強弱に依存しない。つまり、突然変異による集団適応度の減少率は、1 個体あたりの総突然変異率に等しくなる。これは Haldane-Muller の法則と呼ばれる (Haldane 1937; Muller 1950)。見方を変えると、マラーがいうように、1 個の有害な突然変異はその効果の強弱にかかわらず 1 個の遺伝的死をもたらすことになる。

次に、ホモ接合荷重 (homozygous load または inbred load) を考える。任意交配集団の個体が自然淘汰を受けることなく急にホモ接合になったとき、最適遺伝子型を基準にしたその集団の平均適応度の減少量として定義される。言いかえると、 A と a の遺伝子頻度は変わらずに、すべての個体がホモ接合 (AA または aa) になった場合の集団の平均適応度が減少する量である。集団中の個体がすべてホモ接合であれば、 AA と aa の頻度は p と q で、このとき、 aa の適応度は $(1-s)$ だから sq の個体が自然淘汰によって除かれることになる。したがって、ホモ接合荷重 ($L_{I(M)}$) は、完全劣性 ($h=0$) の場合 $L_{I(M)} = sq = \sqrt{us}$ 、不完全劣性 ($h \gg \sqrt{u/s}$) の場合 $L_{I(M)} \cong u/h$ となる。ここで述べたような淘汰模型は優性模型 (dominance model) と呼ばれ、Dobzhansky (1955) の言う“古典仮説”を定式化したものである。

b) 分離による荷重 (segregation load)

2 つの対立遺伝子 A (遺伝子頻度 p) および a (遺伝子頻度 q) をもつ遺伝子座で、ヘテロ個体が両ホモ個体 (AA と aa) より適応度が高いと、遺伝子頻度は安定平衡に保たれる。したがって、このような対立遺伝子がひとたび集団中に出現すると、集団中に長く保有されることが考えられる。最適な遺伝子型は任意交配集団中に固定することができず、適応度の低い両ホモ個体 (AA と aa) が毎代分離してくる。これが分離による荷重である。これは超優性模型 (overdominance model) と言われ、Dobzhansky (1955) が言った平衡仮説の典型である。

ヘテロ個体 (Aa) の適応度を 1 とし、 AA を $(1-t)$ 、 aa を $(1-s)$ とする。平衡状態では除去される両ホモ個体の割合は、遺伝子頻度の割合に等しいので、 $(tp^2/p) = (sq^2/q)$ 。これを解けば、 a 遺伝子の平衡頻度は

$$q \cong \frac{t}{s+t} = \frac{1}{1+(s/t)}$$

となる。平衡頻度には突然変異率はほとんど関与せず、両ホモ個体の淘汰係数の比 s/t によって決定される。淘汰によって毎代集団から除かれる個体の割合は $tp^2 + sq^2$ で、任意交配集団における分離による荷重 ($L_{R(S)}$) は、 $L_{R(S)} \cong st/(s+t)$ となる。分離による荷重は突然変異率に依存せず、両ホモ個体の淘汰係数に依存する。この分離による荷重の大きさは、淘汰係数の程度であり、突然変異による荷重に比べて普通にははるかに大きな値になることが考えられる。

突然変異による荷重の場合と同じように、ホモ接合荷重を考える。集団中の個体がすべてホモ接合であれば、 AA と aa の頻度は p と q でこの時、 AA と aa の適応度はそれぞれ $1-t$ 、 $1-s$ であったから、淘汰によって除かれる個体の割合は $tp + sq$ となる。したがって、ホモ接合荷重 ($L_{I(S)}$) は、 $L_{I(S)} \cong tp + sq = 2st/(s+t)$ となる。

c) 任意交配集団における荷重 (random load) とホモ接合荷重の比

現実の集団の遺伝的荷重が主として突然変異による荷重なのかそれとも分離による荷重なのか、いい換えれば、集団中の遺伝的変異が、突然変異圧と淘汰圧との平衡で保有されているのか、それとも超優性のような平衡淘汰で保有されているのか、これを判別する試みが Morton, Crow and Muller (1956) によってされた。この基本的な考えは先に説明した、任意交配集団での遺伝的荷重 (random load) とホ

ホモ接合荷重 (homologous load) の比をとることである。

mutation-selection balance の考えに立つとその比は $L_{I(M)}/L_{R(M)} = (u/h)/2u = 1/2h$ となるし、超優性 (overdominance) の考えに立つと 2 対立遺伝子で考えれば

$$L_{I(S)}/L_{R(S)} = \left(\frac{2st}{s+t} \right) / \left(\frac{st}{s+t} \right) = 2$$

となる。このとき一遺伝子座に k 個の対立遺伝子があれば (すべてのヘテロは適応度が最適で等しいという仮定のもとで),

$$L_{I(S)}/L_{R(S)} = \left[k / \left(\sum \frac{1}{s_i} \right) \right] / \left[1 / \left(\sum \frac{1}{s_i} \right) \right] = k$$

になる。 s_i は i 番目の対立遺伝子のホモ接合体の淘汰係数である。ヒトの近親結婚による子孫の生存率のデータを解析し、Morton, Crow and Muller (1956) は L_I/L_R (彼らの記号を使えば、 $(A+B)/A$ になる) の値が約 15 になる結果を得た。この値は、分離による荷重で説明するよりも、優性の度合い (h) が約 0.05 位と考えると突然変異による荷重で説明した方が良いことを示し、集団中の遺伝的荷重に、超優性を示すような遺伝子座の寄与がほとんどないと結論した。

ヒトの場合、優性の度合い (h) がわかっておらず、また対立遺伝子の数 (k) も不明なので、この比による分析は決定的な証拠にはならないとして不可知論的立場に落ち入る人もある (例えば Lewontin 1974)。しかし、少なくともキイロショウジョウバエについては、これから詳細に述べるように、自然突然変異率 (u) も優性の度合い (h) も、精度の高い実験によって再現性のある信頼すべき値が推定されているので、これを用いて十分に論議することができる。ヒトの場合については、ショウジョウバエでの分析結果に基づいて考察する試みが向井 (1975) によってなされている。

3. 生存力ポリジーンの遺伝的変異とその保有機構

自然淘汰は多量の遺伝的変異を保有する集団内の個体間の生存力や子孫を残す力 (妊性または生殖力 fertility) のわずかな差に働く。もちろん受精卵から生じた個体が次代の子孫となる卵を産み落とすまでの全生活環 (life cycle) を通じた適応度を測定することができればよいのだが、個々の遺伝子型について精度の高い測定値を得ることは困難である。現在の時点で最も厳密な実験系が確立されていて、統計学的手法を用いて良い推定値が得られているのは全適応度の重要な構成成分である生存力についてである。また、生存力は全適応度にほぼ比例することがわかっている (Mukai *et al.* 1972)。

(1) 生存力ポリジーン

生存力は、一個の受精卵が成虫となるまでの確率として定義される。生存力は、たとえば人の身長とか体重などのような量的形質 (quantitative character) の範疇に入る。これらの遺伝的変異は多くの遺伝子座によって支配されており、1つ1つの遺伝子の生存力に与える効果は非常に小さい。これら1つ1つの遺伝子がポリジーン (polygene) と呼ばれ、生存力という1つの形質に働く多くのポリジーンは総体として生存力ポリジーン系と呼ばれる。生存力ポリジーンの突然変異は、一般には個体の生存力をわずかに低下させる。したがって弱有害遺伝子はこの生存力ポリジーンと同義的に扱われてきた。生物の適応進化がこのような効果の小さい遺伝的変異の蓄積によっておこってきたことは、ダーウィン (1859) 以来多くの研究者によって指摘され、たとえば G. G. Simpson (1944) によるウマの進化の古生物学的研究にも伺われる。また適応度と密接な関係をもつ生存力ポリジーンの研究は、ほかのポリジーン系の1つのモデルシステムとしても重要である (Thompson and Thoday 1979)。

(2) 標識逆位法 (marked inversion technique) による生存力の測定法 (図2参照)

キイロショウジョウバエは 4 対の染色体をもっている。性染色体 XY (雌では XX) と中央に動原体をもつ (metacentric) 第 2, 第 3 染色体および点状の第 4 染色体である。それらの長さの比は X 染

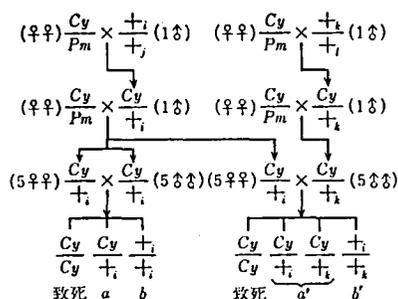


図 2. ケイロシヨウジヨウバエの第 2 染色体の抽出による染色体系統の確立と相対的生存力の測定法 (Wall 1956 より改写).

染色体を 1 とすれば第 2・第 3 染色体はそれぞれ約 2 であり第 4 染色体は無視できる程小さい。

ケイロシヨウジヨウバエには他の数種のシヨウジヨウバエと同じように、優性遺伝子に標識された複合逆位 (multiple inversion, 両腕それぞれに 1 個ずつの paracentric inversion と、それらを含む 1 個の大きな pericentric inversion) を持った染色体が作られている。そのうちで最も優れたのが *In(2LR)SM1, Cy* で、翅を上にかール (curl) させる優性標識遺伝子 *Cy* (curly) をもっていて、*Cy/+* と野生型ホモ (+/+) を区別することができる (Lindsley and Grell 1968)。通常、この *In(2LR)SM1, Cy* は、優性遺伝子 *Pm* (plum) に標識された複合逆位を持つ *In(2LR)bw^{v1}* とバランス (balance) された状態 [*In(2LR)SM1/In(2LR)bw^{v1}*] で平衡致死系統として維持されている。これを以後 *Cy/Pm* と略記する。

この *Cy* 染色体は、複合逆位をもっているため相同染色体との組換えが、ほぼ完全に抑えられ、したがってこの *Cy* 染色体をもつ系統 [*Cy/Pm*] の雌と野生型の雄と交配することによって、1 個体の 2 本の第 2 染色体のうち任意の 1 本を組換え (recombination) なしにとり出すことができる。

生存力の測定 (Wallace 1956 による *Cy* 法、図 2 参照) 野生型雄 (+/+;) を 1 匹ずつ *Cy/Pm* の雌に交配する。この子供の中で *Cy/+;* または、*Pm/+;* の雄を (ケイロシヨウジヨウバエでは雄ではほとんど組換えがおこらない) 1 匹ずつ *Cy/Pm* の雌数匹と交配する。この子供の *Cy/+;*(♀♀) と *Cy/+;*(♂♂) を交配すれば、*Cy* 染色体以外は、元の 1 匹の野生型雄にあった 2 本の染色体のうち 1 本が複製されたものであり、1 本の染色体系統が確立されたことになる。このさい、*Cy/+;* と *+/+;* は期待値 2:1 で分離するはずであるが、+; 染色体が致死遺伝子を持っていれば *+/+;* は致死となって出現せず *Cy/+;* だけになる。もし、+; 染色体が有害 (非致死) 遺伝子をもっていれば、この分離比が 2:1 よりずれてくる。*Cy* 染色体は相同染色体である +; の効果を十分抑えるので、成虫中の *Cy* の個体数をコントロールとして相対生存力 (*v*; relative viability) が決定される。すなわち、*Cy/+;* の個体数を *a*、+;/+; の個体数を *b* とすれば、*v* は、 $v = 2b/(a+1)$ として定義される。これをホモ (接合体) の生存力 (homozygous viability) と呼ぶ。分母の 1 は Haldane (1956) による補正である。*Cy/+;*(♀♀) と *Cy/+;*(♂♂) を交配すれば、ヘテロ個体 *+;/+;* の生存力が測定できる。これをヘテロ (接合体) の生存力と呼ぶ。

このように 1 本の飼育瓶の中に確立された *Cy/+;* の系統の +; 染色体のホモの生存力を測定したり、ほかの系統と交配してヘテロの生存力を測定することによってホモ接合荷重が推定される。また、いくつかの反復 (replication) を行なって、ある交配様式の下に実験を行えば、統計学の分散分析の手法を用いて遺伝分散構成成分 (genetic variance component) が推定される (図 8)。

(3) 新生突然変異のスペクトルと突然変異率

自然突然変異 (spontaneous mutation) は、遺伝的変異の供給源であり、生物進化の究極的素材である。したがって、どんな形質に対しても、集団に維持されている遺伝的変異を定量的に解析し、生物進

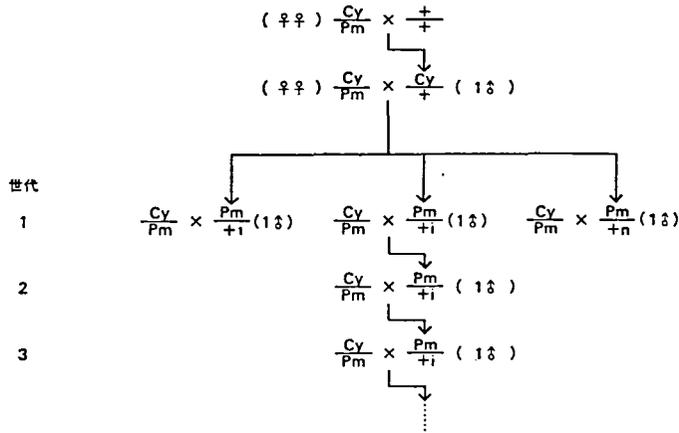


図3. キイロショウジョウバエ第2染色体に自然突然変異を蓄積する方法 (Mukai 1964 より改写).

化を客観的に論じようとするれば、その形質についての突然変異率をまず第1に正確に推定しなければならない。

このような考えに基づいて、Mukai (1964) は、標識逆位法を用いて、致死遺伝子だけでなくきわめて微小な効果をもつ弱有害遺伝子 (生存力ポリゾン) の突然変異率を推定した。

新生自然突然変異の蓄積法 (図3参照) 正常な生存力をもつ1本の染色体を、*Cy/Pm* ストックを使って数多くの独立な系統として複製、確立する。そして、それぞれ1本の染色体を *Pm* (または *Cy*) 染色体とヘテロ接合の状態に保つてなるべく自然淘汰を受けないようにして、多くの世代にわたって新生自然突然変異を蓄積する。各世代ランダムに *Pm/+* の雄1匹をとるから、新生突然変異に対して自然淘汰は可能な限り最小、つまり *Pm* 染色体とヘテロ接合の状態に1代働くだけである。言いかえれば、自然淘汰がほとんど働かなくなった状態で、多くの独立な染色体上に新生突然変異が独立に蓄積されていく過程と考えればよい。

新生自然突然変異のスペクトル まず、第1にどのような効果をもった突然変異が生じるのであろうか? 何世代か新生突然変異を蓄積した後、図2の方法に従ってそれぞれの染色体のホモ接合での生存力を測定する。Mukai (1964) による結果を図4に示す。この図から明らかのように、蓄積された新生突然変異をもった染色体系統は3つに類別できる。致死遺伝子をもつもの、ホモ接合で約50%の個体が死ぬような半致死突然変異 (semi-lethal mutation) をもつもの、および微小効果 (弱有害) 突然変異 (mildly deleterious mutation) をもつものである。半致死突然変異は少ないので以後は致死遺伝子と弱有害遺伝子についてだけに話を絞る。では、世代当たりどの位の頻度でこのような新生突然変異がおこるのであろうか?

致死突然変異率の推定 致死突然変異の効果ははっきりとしていて正確に測定できる。第2染色体についての劣性致死突然変異率は、世代当たり約 0.004~0.006 (Mukai 1964; Wallace 1968; Mukai *et al.* 1972; Ohnishi 1977) であり、第3染色体についてもほぼ同じ値が得られている (Wallace 1968)。この値は、Crow and Temin (1964) が、*X* 染色体の致死突然変異率に関する過去のデータを整理して得た値 (0.0026/*X* 染色体/世代) に対して、第2, 第3染色体の長さが *X* 染色体の約2倍であることを考慮すれば一致している。

生存力ポリゾン突然変異率の推定 生存力ポリゾンの効果はきわめて小さく、個々の突然変異を同定することは困難であるので上記の方法で新生弱有害突然変異を蓄積して統計的手法に基づいて突然

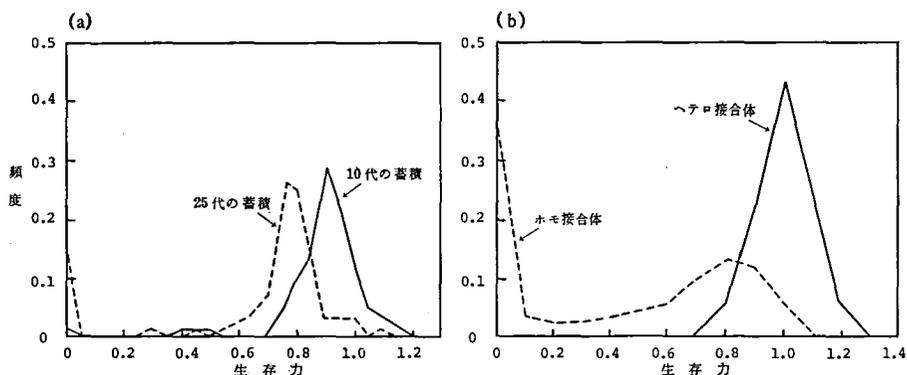


図 4. 生存力の分布 (a) 自然突然変異を蓄積した第 2 染色体のホモ接合体 (データは Mukai and Yamazaki 1968 より)
 (b) ノースカロライナ自然集団の第 2 染色体のホモ接合体とヘテロ接合体 (Mukai and Yamaguchi 1974 より改写)

変異率を推定する。図 2 に従って何代かごとに個々の系統についてホモ接合体での生存力を測定する。各系統でくり返し (replication) を行なうので誤差分散 (error variance) を除いた真の遺伝分散 (genetic variance) が測定される。Mukai *et al.* (1972) による結果を図 5 に示す。世代を追うにつれ平均生存力の低下がみられ、また遺伝分散の増加がみられる。これより、ホモ接合にした時の平均生存力の世代当りの低下率 (M) が求まる。

$$M = (4.03 \pm 0.18) \times 10^{-3} / \text{世代}$$

これは、結果的には劣性致死突然変異遺伝子が第 2 染色体当たり 0.004 の割合で増加することと等しい効果を与える。先に、致死突然変異率が 0.006/第 2 染色体/世代であることをみた。この 2 つの数値を比べると、弱有害突然変異がその効果の量 (ホモ接合荷重) としては、致死突然変異と同じ位の量で生じていることがわかる。この結果は、自然集団での生存力ポリジーンの遺伝的変異の保有機構を論ずる上で重要なポイントとなる。

ではこのような弱有害突然変異は、効果の比較的小さい多数の突然変異が起こっているためなのか、それとも、少数だが効果の比較的强大いものがあったことによるものなのだろうか。突然変異は確率事

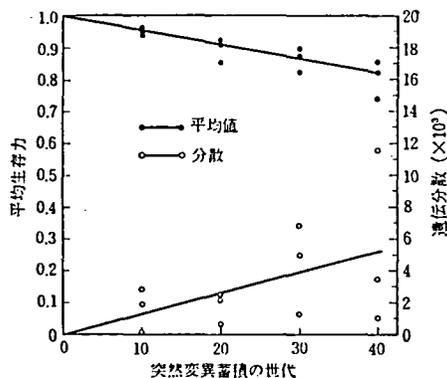


図 5. 弱有害突然変異の蓄積による平均生存力の減少と遺伝分散の増加 (Mukai, Chigusa, Mettler and Crow 1972 より改写)

表 2. キイロシヨウシヨウバエにおける自然突然変異率と淘汰係数

	Mukai (1964)	Mukai <i>et al.</i> (1972)
弱有害突然変異率* (Σu)	0.14	0.17
平均淘汰係数 (\bar{s})	0.027	0.023
s の分散 (Vs)	0.00018	0.00014
劣性致死突然変異率*	0.006	0.006

* /第2染色体/世代

象であり関与する遺伝子の数が少なければ変異の起こった数が系統間で大きくばらついて、生存力が系統間で大きくばらつくはずである。このような考えをもとにして、以下の式がみちびかれる。生存力の世代当りの減少率 (M) は、一遺伝子座での突然変異率 (u_i) とその効果 (s_i) の積 ($u_i s_i$) を全遺伝子座について総和したもの ($\Sigma u_i s_i$) である。したがって $M = \Sigma u_i s_i$ 。世代当りの遺伝分散の増加 (V) は一遺伝子座による分散の寄与 [$u_i(1-u_i)s_i^2$] の総和である。したがって、 $V = \Sigma u_i(1-u_i)s_i^2 \approx \Sigma u_i s_i^2$ 。ここで、個々の (s_i) の分散を V_s とすると、 $V_s = \bar{s}^2 - (\bar{s})^2$ が成り立つ。この3つの式によって

$$\begin{aligned}\Sigma u &= (M^2/V)(1+K) \\ \bar{s} &= (V/M)[1/(1+K)] \\ V_s &= (V/2M)^2 \left[1 - \left(\frac{1-K}{1+K} \right)^2 \right]\end{aligned}$$

が得られる。ただし、 $K = V_s/(\bar{s})^2$ 。 $K \geq 0$ だから、突然変異率 (Σu) の下限、平均の効果 (\bar{s}) の上限、個々の効果の分散 (V_s) の上限を推定することができる。Mukai (1964), Mukai *et al.* (1972) による推定結果を表2に示す。この実験結果より驚くべきことがわかる。第1に弱有害突然変異率は非常に高く、劣性致死突然変異の約20倍以上にもおよぶ。第2に、淘汰係数の平均値が非常に小さく、分散も著しく小さいことである。この結果は、平均2~3%の有害度をもつ突然変異が高い頻度で起こっていて、自然集団における遺伝的変異はかなり多くの突然変異によることがわかる。また、個々の突然変異の効果が小さいことはこれらの弱有害突然変異が適応進化の素材となり得ることを暗示している。

(4) 自然集団の生存力ポリジーンの遺伝的変異

自然集団での生存力ポリジーンの遺伝的変異については、古くは Dobzhansky and Queal (1938b) によるウスグロシヨウシヨウバエでの調査がある。しかし、その遺伝的変異保有機構を問題としこれを定量化して考えようとする試みは、Morton, Crow and Muller (1956) の考えを受けついで Greenberg and Crow (1960) によって初めて試みられた。

Greenberg and Crow 法によるホモ接合荷重の推定

Greenberg and Crow (1960) は自然集団中に保有されているホモ接合荷重を、致死遺伝子による荷重 (L) と弱有害遺伝子による荷重 (D) に分割する方法を考案した。

私達が実際に実験で求める個体の生存力の推定値は、①表現型が Cy と野生型であるハエの分離比の偶然的変動の効果；②1染色体上の多くの遺伝子座のもつ有害遺伝子の効果と③環境の効果が総計されたものである。line数が多く調べられる限り①の効果は無視できる。第2点については、遺伝子座あたりの生存力への効果はたがいに独立に働くと考え。この仮定の妥当性についてはすでに前節で論じた。第3に、個々の環境要因の効果は小さく、お互いに独立で遺伝子型との間には相関がない。すなわち、個々の遺伝子座に対して、これらの効果はそれぞれ独立に働くと仮定する。これも、第1近似としては十分妥当な仮定である。

この2つの仮定を念頭において、推定しようとする3つのパラメータを定義する。以下に述べる方法は、random load を考慮した、向井 (1975) によって修正された方法である。

$l_{R(k)}$: k 番目の遺伝子座における random load.

l_I : homozygous load は次の2つに分割される.

$l_{Id(i)}$: i 番目の遺伝子座における非致死有害遺伝子による homozygous load.

$l_{Il(j)}$: j 番目の遺伝子座における致死遺伝子による homozygous load.

次に、図2に従ってホモ接合体とヘテロ接合体の生存力を測定することによって、次の3つの測定値が得られる.

A=対象とする染色体についての全ヘテロ接合体の平均生存力 (1.00 に標準化されている).

B=全ホモ接合体の平均生存力.

C=致死遺伝子をもつ染色体を除いた、非致死染色体のホモ接合体の平均生存力.

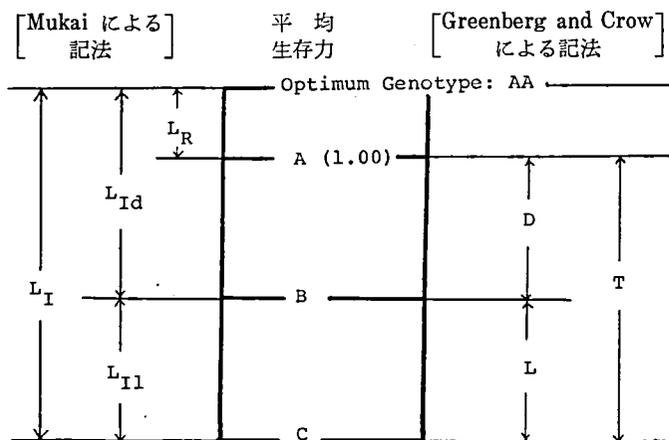
$$\begin{cases} A \equiv \prod(1-l_{R(k)}) & \equiv [1-\sum l_{R(k)}] & = 1-L_R \\ B \equiv \prod(1-l_{Id(i)})\prod(1-l_{Il(j)}) & \equiv [1-\sum l_{Id(i)}][1-\sum l_{Il(j)}] & = [1-L_{Id}][1-L_{Il}] \\ C \equiv \prod(1-l_{Id(i)}) & \equiv [1-\sum l_{Id(i)}] & = 1-L_{Id} \end{cases}$$

(話をわかりやすくするため、ここでは環境の効果を無視している. 式を(1)用いると推定されたホモ接合荷重は環境の効果を含まない. random load (L_R) のほとんどは弱有害遺伝子によると考えてよい. 詳しくは、向井 (1978) 参照).

これらにもとづいて、平衡集団の生存力の平均値を基準にした全ホモ接合荷重 (T) (これはいわゆる近交係数が1である場合の inbreeding decline にあたる) を致死遺伝子による部分 (L) と非致死有害遺伝子による部分 (D) とに分けることができる (図6参照).

$$\begin{cases} T = \ln A - \ln B = L_{Id} + L_{Il} - L_R \\ D = \ln A - \ln C = L_{Id} - L_R \\ L = \ln C - \ln B = L_{Il} \end{cases} \quad (1)$$

Greenberg and Crow (1960) では、 T と D が random genetic load (L_R) を含まない表現になっている. mutation-selection balance で考える限り、突然変異率 (u) がわかれば、 $L_R \approx 2\sum u$ であり、



- A: ランダムヘテロの平均生存力 (1.00 に標準化)
- B: 致死染色体を除いたすべてのホモの平均生存力
- C: すべてのホモの平均生存力
- L_R : random load
- L_I : homozygous load
- L_{Id} : homozygous load due to mildly deleterious genes
- L_{Il} : homozygous load due to lethal genes

図6 優性模型に基づく突然変異による荷重とホモ接合荷重

L_{Id} , L_{II} , とともに推定可能となる。

自然集団でのホモ接合荷重

自然集団から多くのキイロシヨウジョウバエを採集して、図2に従って1個体から1本の第2染色体を抽出して染色体系統を確立する。異なる系統をランダムに組み合わせて交配すれば、自然集団の任意交配でみられるものと同じような染色体の組み合わせでヘテロ接合体の生存力が測定できる。また、sib-mate すれば染色体をホモ接合にした状態での生存力が測定される。

このような交配実験を行なって、そのヘテロとホモの生存力の分布を示したのが図4である。1例としてアメリカ、ノースカロライナのローレー集団を示す (Mukai and Yamaguchi 1974)。これは、691本の第2染色体について得られたデータである。ヘテロの平均は、1.00としてすべて標準化してある。ホモ接合体の生存力は、致死遺伝子群と、少し有害かあるいは正常遺伝子と区別できないような弱有害遺伝子群の2つに代表される2峰性 (bimodal) 分布を示す。私たちの目には同じようにみえる野生のキイロシヨウジョウバエにも驚く程の遺伝的変異がヘテロ接合の状態に潜在していることがわかる。Dobzhansky ら (例えば Dobzhansky 1970 参照) の言う、超活性 (supervital) な染色体は全く発見されないことを指摘する。また、新生突然変異を蓄積したときの生存力の分布によく似ていることに注意されたい。

自然淘汰がまだ働いていない新生突然変異だけをもつ集団 (32代, 40代の蓄積効果) を含め、各地の自然集団が分析されているが、これらをまとめて表3に示す。自然集団の D は任意交配集団の平均生存力を基準にした値であるのに対し、新生突然変異の基準は突然変異を蓄積する前の最高の生存力を示す染色体である。従って、両者の比較には、random load (L_R) が考慮されねばならない (図6)。あとで詳細に論じるが、致死遺伝子はヘテロで有害である。したがって、新生突然変異の致死遺伝子と弱有害遺伝子によるホモ接合荷重の比 (D_N/L_N) が、自然集団中のそれ (D_E/L_E) とほぼ等しいことは、弱有害遺伝子もヘテロ接合の状態に有害であることを意味する (Greenberg and Crow 1960)。そうでなければ、たとえばヘテロで有利であるとすれば、自然集団では致死遺伝子による荷重に比べて弱有害遺伝子による荷重はるかに大きくなるのが予測されるからである。致死遺伝子のホモ接合体での淘汰係数を s_i 、ヘテロ接合体での優性の度合いを h_i とし、弱有害遺伝子のそれらを s_a , h_a とすれば、上記のことは、 $1 - \overline{h_i s_i} \cong 1 - \overline{h_a s_a}$ すなわち $\overline{h_i s_i} \cong \overline{h_a s_a}$ を意味する。 $s_i = 1$ であり、 $\overline{s_a} \cong 0.02$ であるから、弱有害遺伝子の優性の度合いは、致死遺伝子のそれに比べはるかに大きいことが予測される。事実、以下に述べるようにこのことは、Mukai and Yamazaki (1964, 1968), Wills (1966), Mukai, Chigusa, Mettler and Crow (1972), Mukai and Yamaguchi (1974) らによって証明された。

(5) 弱有害遺伝子の優性の度合い (degree of dominance)

致死遺伝子のヘテロ接合体での有害効果については、古くは Stern and Novitski (1948) にはじまり、その後多くの実験において確認されている (Stern *et al.* 1952; Hiraizumi and Crow 1960; Temin 1966; Kitagawa 1967; Yoshikawa and Mukai 1970; Mukai and Yamaguchi 1974)。また致死染色体の集団中での頻度についての理論的解析からも証明されている (Dobzhansky and Wright 1941; Crow and Temin 1964; Nei 1968)。簡単に言えば、致死染色体のヘテロ接合での有害さを考慮しない限り、自然集団中の致死染色体頻度は低すぎるということである。

Dobzhansky and Spassky (1963) は、致死遺伝子から弱有害遺伝子すべてを含むホモ接合とヘテロ接合の相関回帰図を作り、両者のあいだに有意な相関がみられないこと、すなわち、ホモ接合での生存力の大小にかかわらずヘテロ接合の生存力が良いことを示し、超優性の普遍性を結論した。しかし、前節で述べたように、 $\overline{h_i s_i} \cong \overline{h_a s_a}$ が予測され、これが正しければ、ヘテロとホモのあいだに相関が見られなくても当然である。彼らが間違っていたのは (Wallace and Dobzhansky 1962)、致死遺伝子と弱有害遺伝子の優性の度合いが異なる可能性を認識できなかったことにある。事実、このような目で彼らのデータ (Dobzhansky and Spassky 1963; Dobzhansky, Krimbas and Krimbas 1960) を眺めると弱有害遺伝子に関しては明らかな相関があるのが見てとれる。Mukai and Yamazaki (1964, 1968) は致死半致死染色体を除いて、ヘテロ接合体の生存力のその構成染色体ホモ接合の生存力の和の上への回帰を計算し、

表 3. キイロショウジョウバエの自然集団ならびに新生突然変異における
第 2 染色体あたりのホモ接合荷重

集 団 名	D	L	D/L	$(D+L_{R(M)})/L$	文 献
A. 自然集団					
フ ロ リ ダ	0.423	0.450	0.940	1.278	(1)
石 垣 島	0.299	0.291	1.030	1.310	(2)
ノース・カロライナ	0.334	0.501	0.667	1.007	(3)
山 梨	0.097	0.166	0.584	0.922	(4)
ウ イ ス コ ン シ ン	0.157	0.247	0.637	0.976	(5)
B. 自然突然変異					
第 1 実験 (32 代の蓄積効果)	0.180	0.184	—	0.978	(6)
第 2 実験 (40 代の蓄積効果)	0.225	0.236	—	0.953	(7)

D : 任意交配集団の平均生存力を基準とした非致死有害遺伝子によるホモ接合荷重.

L : 致死遺伝子によるホモ接合荷重.

$L_{R(M)}$: 突然変異による荷重 (任意交配集団における遺伝的荷重).

(1) Mukai and Nagano (1982), (2) Inoue, Iwamoto and Mukai (1979), (3) Mukai and Yamaguchi (1974), (4) Kosuda (1971), (5) Temin (1966), (6) Mukai and Yamazaki (1968), (7) Mukai *et al.* (1972).

新生突然変異の \bar{h}_d が 0.4 にも達することを最初に示した.

優性の度合いについての基本的な考察は、すでに Morton, Crow and Muller (1956) によってなされていたが、これを理論的に定式化し、統計的手法を用いて推定が行なわれたのは 1964 年以降である (Mukai and Yamazaki 1964, 1968; Mukai *et al.* 1972; Mukai and Yamaguchi 1974). その詳細は、向井 (1978) に譲るとして、ここでは直観的に話を進める.

ヘテロ接合体 ($+i/+j$) の生存力とそれを構成する染色体のそれぞれのホモ個体 ($+i/+i$ と $+j/+j$) の生存力 (ここでは $1-s_i, 1-s_j$ とする) を考える. このときヘテロ接合での効果が完全に相加的に働けば、ヘテロ ($+i/+j$) の生存力は、 $1-1/2(s_i+s_j)$ となることが予想される. すなわち、優性の度合い (h) は $1/2$ になる. つまり、縦軸にヘテロ接合体 ($+i/+j$) の生存力を取り、横軸にそれを構成するホモ接合体 ($+i/+i, +j/+j$; corresponding homozygotes, or constituent homozygotes) の生存力の和をとって、回帰係数をとれば、これが集団での優性の度合いとなる.

これを行うには、1 つの集団から抽出した染色体から、生存力が約 0.6 以上、つまり弱有害遺伝子のみもつものを選ぶ. これらの染色体の間でホモとヘテロの生存力の反復をできるだけ多くして測定する. この測定値をもとに分散分析, 共分散分析を行ない遺伝分散, 遺伝共分散を推定すればよい (向井 1978).

図 7 に、新生突然変異と自然集団での結果を示す. 新生突然変異を 32 代蓄積して推定した優性の度合いは 0.43 ± 0.008 , 自然集団より採集された染色体は、青森集団で 0.18 ± 0.066 となった (表 4 参照). 実際に予測していたようにこれらの推定値は致死遺伝子の優性の度合いの平均値 ($h_i \cong 0.01 \sim 0.04$) より著しく大きいことがわかる. Cy 染色体が、control として相手の染色体の効果を完全に抑えることができないことを考慮に入れた補正を行なうと、新生弱有害遺伝子の優性の度合いの平均値は約 0.5, 自然集団では 0.2~0.3 になると考えられる (Mukai 1980).

自然集団から採集したものの値が新生突然変異の値より小さいことは次のように考えれば容易に理解できる. 新生突然変異には自然淘汰が働いていないが、これらが自然淘汰を受けると h の大きいもの (ヘテロ接合での有害効果が、強くでるもの) は早く集団中から除去され、 h の小さいものが比較的長く集団中に維持される. したがって、自然集団よりサンプルしたものが小さい値を示すようになるのである. mutation-selection balance の考えでは、平衡集団での優性の度合い (h_E) と新生突然変異のそれ (h_N) とのあいだには $\bar{h}_E \cong \bar{h}_N$ が示されている (Morton, Crow and Muller 1956; Mukai and Yama-

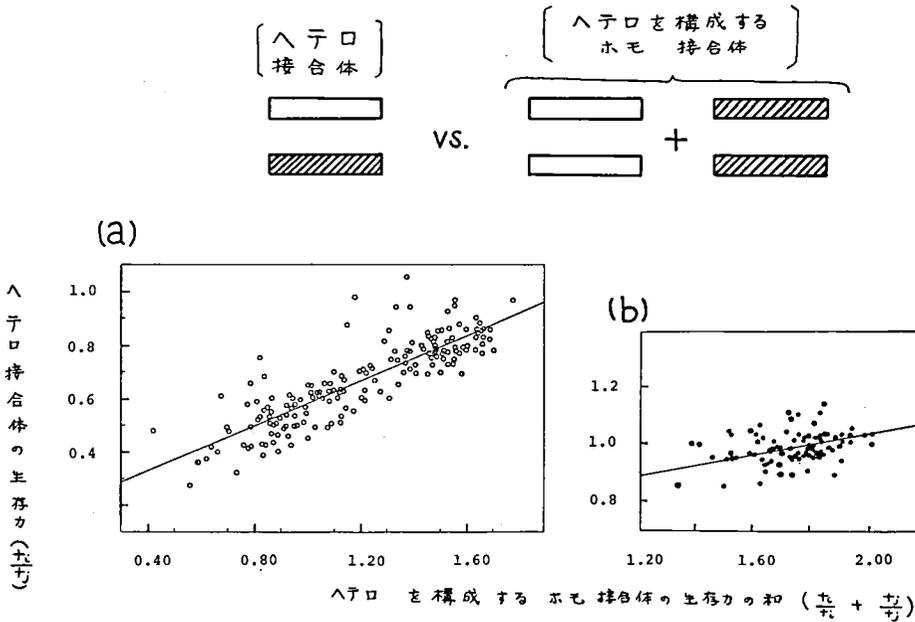


図 7. 弱有害遺伝子の優性の度合いの推定
 (a) 自然突然変異だけをもつ第2染色体 (データは Mukai and Yamazaki 1968 より).
 (b) 自然集団 (青森) より抽出した第2染色体.

表 4. 自然集団から抽出された染色体での弱有害遺伝子の優性の度合い

ローレー集団	第2染色体	0.21±0.11	Mukai <i>et al.</i> (1972)
ローレー集団	第2染色体	0.29±0.07	Mukai and Yamaguchi (1974)
ローレー集団	第3染色体	0.40±0.09	Watanabe, Yamaguchi and Mukai (1976)
青森集団	第2染色体	0.18±0.07	Kusakabe (1982)

guchi 1974). \bar{h} と \bar{h} はそれぞれの h の算術平均および調和平均 (逆数の平均値の逆数) である. 事実, 新生弱有害突然変異の h の値は大きな遺伝分散をもち, 自然淘汰を経て, \bar{h} の値が小さくなることが予測され, 自然集団の実測値がこの予測値とほぼ一致することが示されている (Mukai 1969).

このようにして, 弱有害遺伝子も, 致死遺伝子と同様にヘテロ接合で有害であることが明らかとなった.

(6) 生存カポリジーンの遺伝分散の分割

これまで集団のいくつかの平均生存力をもとにして推定されるホモ接合荷重を中心として話を進めてきた. これは統計学的に言えば1次の統計量に相当する. 2次の統計量である遺伝分散を使って, 自然集団に遺伝的変異が保有される機構の解明に関して多くの情報を得ることができる. その理論的, 統計的分析の基礎は Mukai *et al.* (1974) によってなされた (向井 1978 参照).

自然集団から抽出して確立した $Cy/+_i$ の系統を用いて図8に示す部分的総当たり法 (partial diallel cross) を行くと, 生存力に関する遺伝分散 (genetic variance) を, 相加遺伝分散 (additive genetic variance) と優性分散 (dominance variance) に分割することができる. この相加遺伝分散とは, 個々の遺伝子の生存力へ与える相加の効果によって説明される分散量であり, 優性分散は, この相加性から

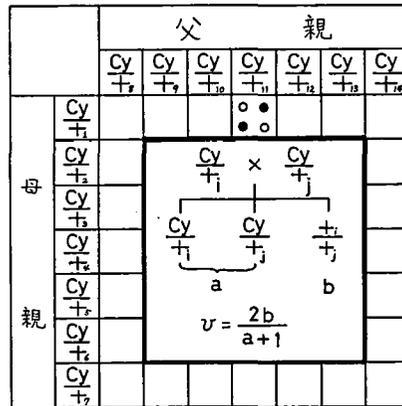


図 8. 遺伝分散の分割実験に使われる部分的総当り交雑法 (Mukai et al. 1982 より改写).

のずれ (dominance deviation) によって寄与される量である。後に詳しく述べるが、相加遺伝分散は遺伝子頻度が低いときはほぼ遺伝子頻度に比例すると考えてよい。また、生存力に関して異なる遺伝子座間の相互作用に基づくエピスタシス分散 (epistatic variance) は非常に小さいことがわかっているので無視できる。

これらの遺伝分散は、これまで、Mukai et al. (1982) によって、アメリカノースカロライナ州ローレーン集団、フロリダ州オーランド集団と日本の青森集団、石垣集団の計 4 集団で推定され、これらをまとめて図示すれば図 9 のようになる。

第 1 に明らかなのは、どの自然集団においても相加遺伝分散にくらべて優性分散がきわめて小さいということである。次節で詳細に論ずるが、これは超優性模型の期待と全く相いれない。第 2 に、相加遺伝分散は南で大きく北で小さい。北方青森集団の相加遺伝分散は mutation-selection balance で期待される量にはほぼ等しいということである。

(7) 生存力ポリジーンの集団中での保有機構

新生突然変異と自然集団でのホモ接合荷重の推定、および弱有害遺伝子の優性の度合いの推定によって生存力ポリジーンの遺伝的変異が、ほぼ mutation-selection balance すなわち、古典仮説に従って保有されていることが明らかとなった。ここでは、推定されたホモ接合荷重と遺伝分散とを、モデルからの予測値と比較しこの結論の妥当性を論じる。得られた推定値をまとめて表 5 に示す。

ここで推定されたパラメーターは生存力についてのものであるが、これは適応度全体に自然淘汰が働いたものを対象にして得られたものである。hs を生存力についてのヘテロ接合体の淘汰係数とする。生存力に効果を与える突然変異遺伝子が生殖力 (妊性: fertility) にも比例した効果を与えるとすれば、ヘテロ個体の適応度全体についての淘汰係数を chs と考えることができる。ライトによる適応度の表現方式 (表 1) にしたがって、平衡遺伝子頻度 (q) は $q \equiv u / (chs)$ となる (Mukai et al. 1972)。突然変異遺伝子が生存力と生殖力に同じ程度に有害であれば、 $c=2$ で、生殖力に対してより有害であれば c は 2 より大きくなる。

任意交配集団の平均生存力 (\bar{W}) は、 $\bar{W} = p^2 \times 1 + 2pq \times (1 - hs) + q^2 \times (1 - s) = 1 - 2pqhs - q^2s$ となり、完全なホモ接合集団の平均生存力は、 $p \times 1 + q(1 - s) = 1 - qs$ となる。したがって、ホモ接合にすることによって生じる平均生存力の低下 (i: inbreeding decline) は、

$$i = (1 - qs) - (1 - 2pqhs - q^2s) = pqs(1 - 2h)$$

となる。遺伝子座間の相加性を仮定し、染色体レベルで考えると

$$I = \sum i = \sum [pqs(1 - 2h)] \cong \sum \frac{u(1 - 2h)}{ch} = \left[E\left(\frac{1}{h}\right) - 2 \right] \frac{\sum u}{\bar{c}} = \left[\frac{1}{\bar{h}} - 2 \right] \frac{\sum u}{\bar{c}} \tag{2}$$

表 5. アメリカと日本のつの集団で得られた推定値

日 本			ア メ リ カ**		
青 森	σ^2_A	27±10	ロ ー レ ー	σ^2_A	96±25
	σ^2_D	1±3		σ^2_D	12±5
	D	0.243		D	0.334
	L	0.242		L	0.501
	N_e	3600		N_e	115000
石* 垣 島	σ^2_A	155±52	フ ロ リ ダ	σ^2_A	202±38
	σ^2_D	11±8		σ^2_D	6±57
	D	0.299		D	0.403
	L	0.291		L	0.450
	N_e	4700		N_e	∞

* Tachida, Matsuda, Kusakabe, and Mukai (1981)

Inoue, Iwamoto, and Mukai (1980)

** Mukai (1977a, b)

σ^2_A : 相加遺伝分散 ($\times 10^4$)

σ^2_D : 優性分散 ($\times 10^4$)

D : 弱有害遺伝子によるホモ接合荷重

L : 致死遺伝子によるホモ接合荷重

N_e : 致死遺伝子の同座率をもとにし Nei (1968) の公式で推定された集団の有効な大きさ

表 6. 優性模型で予測される致死遺伝子と弱有害遺伝子による inbreeding decline

$$I \cong \left[\frac{1}{\bar{h}} - 2 \right] \frac{\sum u}{\bar{c}}$$

a) 致死遺伝子 $\sum u = 0.005$			b) 弱有害遺伝子 $\sum u = 0.14$		
\bar{c}	\bar{h}	I	\bar{c}	\bar{h}	I
2	0.01	0.245	2	0.1	0.560
	0.005	0.495		0.2	0.210
3	0.01	0.163	3	0.1	0.373
	0.005	0.330		0.2	0.140

これは、2.(2)a) で述べた優性模型でのホモ接合荷重 (u/ch) から mutation load ($2u/c$) を引いた量に相当する (図 1).

これは推定値でいえば、Greenberg and Crow (1960) の D と L に相当する量で、致死遺伝子、弱有害遺伝子についての h , u は推定されているからこのモデルに拠って予測できる。表 6 がその予測値である。自然集団の D と L の量 (0.15~0.5, 表 3) は、ここに示した予測値の範囲に十分はまっていることがわかる。したがって、優性模型 (dominance model—mutation-selection balance のこと) と矛盾する所はない。

次に、遺伝分散要因を検討してみる。染色体レベルで考えた相加遺伝分散と優性分散を V_D , V_A とする。

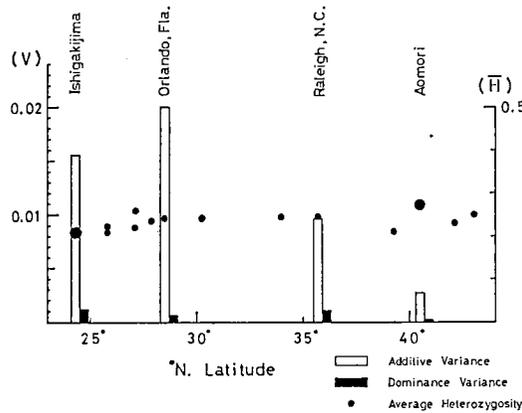


図 9. 生存力の遺伝分散とタンパク多型の平均ヘテロザイゴシティー

a) 優性模型 突然変異圧と淘汰圧との平衡遺伝子頻度は, $q \cong u/(chs)$. したがって,

$$V_A = \sum 2pqs^2[(p-q)h+q]^2 \cong 2\sum \frac{uhs}{c} = \frac{2}{c} \cdot \bar{hs} \cdot \sum u \quad (3)$$

$$V_D = \sum p^2q^2s^2(1-2h)^2 \cong 0$$

推定値を入れて計算すると, 相加遺伝分散 (V_A) としては, 0.0015~0.0030, 優性分散 (V_D) はほぼ 0 に近くなることが期待される.

b) 超優性模型 このモデルでは, 平衡遺伝子頻度は, $q \cong h/(2h-1)$ となり,

$$V_A = \sum 2pqs^2[1+(1-2h)q]^2 = 0$$

$$V_D = \sum \left[\frac{hs(h-1)}{(2h-1)} \right]^2$$

したがって, 全遺伝分散のほとんどが優性分散によるということになる.

推定された優性分散は, いずれの集団でもほとんど 0 に近く, 超優性模型の期待と異なる. 全遺伝分

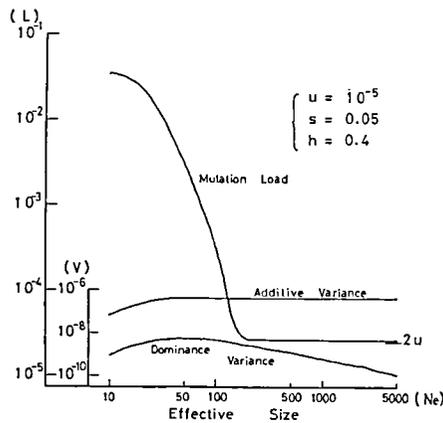


図 10. 集団の有効な大きさの増大による 3 つのパラメーターの変化(ライトの公式にもとづく数値計算)

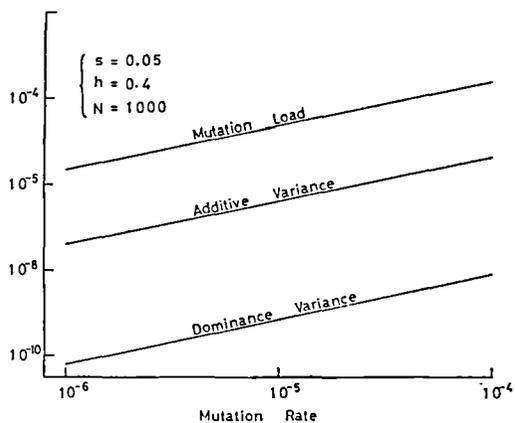
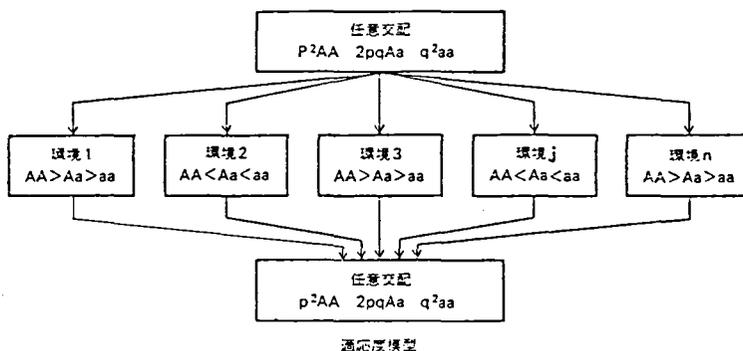


図 11. 突然変異率の増加にともなう 3 つのパラメーターの変化 (ライトの公式にもとづく数値計算)



環境	遺 伝 子 型		
	AA	Aa	aa
1	1	$1 - h_1 s_1$	$1 - s_1$
2	$1 - s_2$	$1 - h_2 s_2$	1
3	1	$1 - h_3 s_3$	$1 - s_3$
i	1	$1 - h_i s_i$	$1 - s_i$
j	$1 - s_j$	$1 - h_j s_j$	1
⋮	⋮	⋮	⋮

図 12. 多様化選択 (Levene モデル)

散のほとんどが相加遺伝分散の寄与によることは、優性模型に一致し、北方青森集団の値、 0.0027 ± 0.0010 は、予測値にあり。したがって、遺伝分散の分析からも維持機構としては、mutation-selection balance モデルが妥当であることがわかる。

しかし、南方になるにつれて相加遺伝分散は増大しており、石垣、フロリダ集団では、青森集団の 6

～7 倍の値を示している。優性模型では、集団の遺伝的変異は主に、淘汰係数 (s)、優性の度合い (h)、集団の大きさ (N_e) と突然変異率 (μ) の4つの要因で決定される。アメリカと日本では、致死遺伝子を用いて推定した集団の有効な大きさ (N_e , 表 5) は大きくちがうが、南北集団を比較する限り大きな差はみられない。また、南方集団で突然変異率が北方にくらべて高いとしても、(cf. Neel and Rothman 1980), その効果は、ホモ接合荷重と相加遺伝分散に同じ位の効果で作用するはずである (式 (2) と (3) を比較する)。しかし推定値をみると全ホモ接合荷重は南方集団で約 1.2 倍位の量であり相加遺伝分散の相違程大きくない。

以上の推論は、 N_e が無限大の平衡集団での決定論的考えに基づくが、集団の有効な大きさ (N_e) と突然変異率 (u) を考慮した Wright の遺伝子頻度の確率分布の公式によって、数値計算した結果と一致する (図 10, 11) (Kusakabe and Mukai, in preparation)。

したがって、南方集団では、突然変異圧と淘汰圧の平衡で期待される以上の変異が、超優性型を除く何らかの平衡淘汰によって保有されていることが考えられる。可能性としては多様化選択である (図 12)。つまり、わずかの弱有害遺伝子は、遺伝子型と環境の効果の相互作用によって異なる環境の下で生存に有利になったり、不利になったりすることにより、遺伝子頻度が比較的高い状態に保たれているのであろう。この状態の遺伝子の効果を一定環境の実験室でテストすれば相加遺伝分散は大きくなることが期待される (Mukai *et al.* 1982)。

実際に、環境の微小効果に対する生存力の変動を表す環境分散をホモ接合体とヘテロ接合体で測定してみると、生存力についての遺伝的変異が mutation-selection balance で保有されていると考えられる北方青森集団では、ホモ接合体とヘテロ接合体の環境分散に差はみられない。これに対し、平衡淘汰の可能性が考えられる南方、ローレー集団、フロリダ集団では両者のあいだに大きな差がみられる。この結果は、上に述べた推論を支持する 1 つの実験結果である。

4. タンパク多型との関連

分子生物学における物理化学的実験技術の発展により様々な生物でタンパク多型現象の普遍性が証明され (Lewontin and Hubby 1966; Nevo 1978 その他), またアミノ酸配列などの分子レベルで生物進化が定量的に論じられるようになってきて、タンパク高分子の進化速度が著しく速いことがわかってきた。そして、これら 2 つの現象を統一的に解釈する考えとして、木村による分子進化とタンパク多型の中立説が提唱されるに至った (Kimura 1968; Kimura and Ohta 1971a, b)。

タンパク多型が発見された当初、Dobzhansky, Mayr の流れをくむ、特に多くのアメリカの研究者たち (Ayala 1972, 1976; Prakash, Lewontin and Hubby 1969 ら) は中立説に真向から反対し、タンパク多型の維持には平衡淘汰 (balancing selection) が働いていると主張し、これを支持すると称する実験データや、理論的研究を発表してきた。彼らの考える平衡淘汰は、主要なものとして、①超優性 (overdominance), ②頻度依存淘汰 (frequency-dependent selection), ③多様化選択 (diversifying selection) の 3 つがある。

しかし、いずれのモデルでも遺伝子座間に強度の連鎖不平衡が生じることが、コンピューター・シミュレーションの結果で示されている (Wills, Crenshaw and Vitale 1970; Franklin and Lewontin 1970; Yamazaki 1974, 1977; Yamazaki and Maruyama 1979)。連鎖不平衡に関する詳細な研究は、1960 年代から行なわれ、特にキイロショウジョウバエについてデータが大量に集積されてきた (Mukai *et al.* 1970, 1971, 1974; Mukai and Voelker 1977; Langley *et al.* 1978; Yamaguchi *et al.* 1980)。これらの広範な研究は、アイソザイム遺伝子座間、特に 0.0058 cM しかはなれていない Est-C と Odh でも連鎖不平衡が存在しないことを示しており上記の平衡淘汰のモデルからの期待に全く反する (Mukai and Voelker 1977)。また、①の超優性の普遍性は、生存力の優性分散が小さいことによって否定されるが、Mukai *et al.* (1980) は、キイロショウジョウバエで、隔離島集団の特性と多型の逆位の特性を用いて生存力の淘汰係数の平均値が 10^{-4} 以下の程度、すなわちほぼ中立であることを示している。②の頻度依存淘汰を示す例が Kojima らをはじめとしいくつか報告されたが (Kojima and Yarbrough 1967;

Huang *et al.* 1971; Morgan 1976), Yamazaki (1971), Mukai *et al.* (1974), Dolan and Robertson (1975) や最近のキイロシヨウジヨウバエを用いた Yoshimaru and Mukai (1979) の研究は、この種の淘汰が少なくとも生存力においては全く働いていないことを示している。また、交尾の際の少数者優位 (minority advantage) の頻度依存淘汰が従来信奉されてきたといえるが (Ehrman 1966; Spiess and Spiess 1969), キイロシヨウジヨウバエでは検出されないことが最近報告されているし (Markow *et al.* 1980), 統計的検定の問題 (Goux and Anxolabehere 1980; Kence 1981), 実験方法上の問題 (Bryant *et al.* 1980) など で過去数多く報告されてきた mating preference の minority advantage がどれ程信頼性あるものか疑問が提出されている。③については、環境要因の変動がタンパク多型の維持機構として重要であるという実験報告がいくつかある (Powell 1971; McDonald and Ayala 1974; Powell and Wistrand 1978)。しかし、染色体逆位の効果が含まれていたり、使用した染色体数が少ないことによる連鎖不平衡が十分に検討されていない。事実、キイロシヨウジヨウバエでの Minawa and Birley (1975) と Oakeshott (1979) による実験では、環境要因の変動の効果はみられていない。

一方、タンパク多型に関する色々なパラメーターの理論的解析は、微弱有害突然変異説 (Ohta 1973, 1977), 淘汰上の制約を考慮に入れた中立説 (Kimura 1979) やボトルネック効果説 (Nei *et al.* 1975) などによって大きく展開され、実測値との比較検証は、タンパク多型が十分、中立説の枠組の中で理解され得ることを証明してきたと言えよう (この点については Nei による総説 (Nei 1980) を参照されたい)。更に、Maxam-Gilbert 法による DNA 塩基配列の決定は、例えば、擬遺伝子 (pseudogene) などの存在を明らかにし、DNA 塩基配列レベルでの研究は中立説を支持する多くのデータをうみだしつつある (Miyata *et al.* 1980, Miyata and Yasunaga 1981, Miyata and Hayashida 1981)。このように中立説は、タンパク多型と分子進化の両面から、実験事実に基づく強い支持を獲得しながら、事実として広く認められるようになってきた。

では、このようなタンパク多型の中立説と前節まで述べてきた生存力ポリジーンの遺伝的変異の保有機構との関わりはどのようなものであろうか。日本の青森・石垣集団およびローレー・フロリダを含むアメリカの各集団の多型的遺伝子座での平均ヘテロザイゴシティを緯度を横軸にして図9に示す (アメリカ集団は Voelker *et al.* (1978) のデータにもとづく)。アメリカ、日本および南北の緯度の差をとわずタンパク多型の変異が一樣であることがわかる。北方集団の生存力ポリジーンの遺伝的変異が mutation-selection balance で維持されていることをすでに述べたが、このことは南北集団でみられたタンパク多型が淘汰に対しほぼ中立であることを意味する。また、南北集団のタンパク多型の程度が同じであることは、生存力ポリジーンで可能性が示唆された南方集団での平衡淘汰には、タンパク多型に関与する構造遺伝子座の寄与はほとんどないことを示している。

構造遺伝子座でみられるタンパク多型が淘汰にほぼ中立であるとすれば、生物の適応進化に寄与する遺伝的変異にはどのようなものが考えられるであろうか? もちろん遺伝子重複 (gene duplication) によって自然淘汰圧から解除されて中立となった遺伝子が突然変異を蓄積して新しい機能を獲得することができるが (Ohno 1970; Kimura and Ohta 1974), このことはグロビン遺伝子の構造解析 (Efstratiadis *et al.* 1980) によって証明されている。また、多重遺伝子族 (multigene family) の動態を扱う理論的解析が Smith (1974), Ohta (1976, 1980) によってなされたがキイロシヨウジヨウバエの rDNA 遺伝子で rDNA スペース (spacer) の長さや数について高度の多型性が存在することが報告されている (Coen *et al.* 1982)。

真核生物に、実際にタンパクをコードするのに必要な量以上の DNA が含まれていることは、以前から C-value paradox として知られている (Thomas 1971; Cavalier-Smith 1978)。1つの見方として、構造遺伝子以外のほとんどの DNA を “junk” (Ohno 1972, 1981) としてとらえる考えがある。個体発生上の遺伝子発現の調節がまだ未解決ではあるが、このような領域におこる突然変異のあるものは生物学的に重要な意味をもつと考えられる (King and Wilson 1975; Mukai and Cockerham 1977; Zimmer *et al.* 1980; Martin *et al.* 1981; Lewin 1981; Bell *et al.* 1982; Grosveld *et al.* 1982)。例えば、イントロン (intron) 内での point mutation によって mRNA がまちがって splicing され、 β^+ thalassemia になる報告がある (Busslinger *et al.* 1981)。また、推測の域を脱しないが、構造遺伝子の発現調節におけ

る snRNA の働きと splicing の機構 (Ohshima *et al.* 1981; Sharp 1981; Zieve 1981; Denison *et al.* 1981; Van Arsdell *et al.* 1981) は、実体としての生存力ポリジーンとの関わりがあるのかもしれない。これらの点については、Mukai (1964) と Mukai and Cockerham (1977) による、生存力ポリジーンと酵素遺伝子の自然突然変異率の比較が重要である。彼らは、生存力ポリジーンと酵素遺伝子座での自然突然変異率に対し 10~20 倍もの高い頻度であることを示し、生存力ポリジーンの実体の大部分は構造遺伝子以外によるものであると結論した。事実、構造遺伝子座の外で起こったポリジーン突然変異が構造遺伝子の産物であるアルコール脱水素酵素の比活性を変化させた実験報告がある (Mukai, Harada and Yoshimaru 1980; Harada and Mukai 1981)。

このように、調節遺伝子としての生存力ポリジーンは、変動する環境条件に反応してごく少数ではあるが、多様化選択を受けながらその頻度をまじ構造遺伝子の調節に微妙な変化を与え、生物の適応進化に大きな役割を果たすことが考えられる。

5. おわりに

大部分の生物種は、いかなる時点においても与えられた環境に高度に適応している。したがって、種を構成する各遺伝子の突然変異によるわずかな作用の変化も生物体の正常な発育や機能を損ない生存力の低下をもたらすことになる。これに対処するには、自然淘汰によって種の遺伝的構成がたえず修正されねばならない。

それぞれの生物種は、強い自然淘汰の力の下で生活している。例えば、空を飛ぶ鳥は飛翔筋だけで全体重の 17%、全飛翔器官では実に約 20%~25% ものエネルギーを使う (Feduccia 1980)。このような鳥類の中で、元来飛ぶことのできた鳥が進化の過程で飛翔力を退化させた例は多くの種で知られている。例えば、ダチョウなどの走鳥類 (ratite) をはじめとし、17 世紀頃絶滅したハト類のドド (dodo) などがある。特に 132 種のクイナ類 (rail; *Rallidae*) で鳥に棲息しているもののうち約 1/4 が飛翔力を退化させている。重要なことは、このような飛翔器官の退化が、幼形成熟の進化現象 (neoteny) と密接に関係があり、しかも何百万年という単位ではなく世代単位で考えることができる程速く起ったらしい (Olson 1973)。ショウジョウバエの剛毛数の実験で、淘汰にはほぼ中立に近いと考えられる剛毛数の遺伝分散が自然集団でみられる遺伝分散量に達するには約 1000 世代要することがわかっている (Mukai 1979)。クイナ類が新しい環境に移りすんで飛ぶことが淘汰に中立ないしは有害とさえなると考えれば、一世代約 5 年として (Crawford 1980)、遺伝子プールの十分な隔離が保証されれば約 5000 年位の間に飛翔力を退化させるのは、集団に潜在する調節遺伝子の遺伝的変異と、ここで述べてきたようなポリジーン系の突然変異およびこれらに対する自然淘汰の働きを見れば十分理解される。

このように強い自然淘汰に監視される中では、任意の突然変異が生物に有利となる確率は低くなり、適応的な突然変異の可能性は当然効果の微小なうちにしか期待されない。つまり、生物の適応進化のほとんどは自然淘汰によるポリジーンの微小効果をもつ突然変異の蓄積過程と考えられる。このように生物進化を眺めるとき、ここで生存力ポリジーンについて述べてきたように、大部分の遺伝子突然変異が種にとって有害なものであって、mutation-selection balance で集団中に保有されていることが理解されるであろう。そして生存力ポリジーンに起こる突然変異は構造遺伝子発現の時期と量をわずかに変化させ生物適応進化の素材となる可能性がある。

引用文献

- AYALA, F. J. (1972) Darwinian versus non-Darwinian evolution in natural population of *Drosophila*. *Proc. 6th Berkeley Symp. Math. Stat. Prob.* V, 211-236.
 AYALA, F. J. (ed.) (1976) *Molecular Evolution*. Sinauer, Sunderland, Mass.
 BELL, G. I., SELBY, M. J. and RUTTER, W. J. (1982) The highly polymorphic region near the human insulin gene is composed of simple tandemly repeating sequences. *Nature* 295, 31-35.
 BRYANT, E. H., KENCE, A. and KIMBALL, K. T. (1980) A rare-male advantage in the housefly

- induced by wing clipping and some general considerations for *Drosophila*. *Genetics* **96**, 975-993.
- BUSSLINGER, M., MOSCHONAS, N. and FLAVELL, R. A. (1981) Thalassemia: Aberrant splicing results from a single point mutation in an intron. *Cell* **27**, 289-298.
- CAVALIER-SMITH, T. (1978) Nuclear volume control by nucleoskeletal DNA, selection for cell volume and cell growth rate, and the solution of the DNA C-value paradox. *J. Cell Sci.* **34**, 247-278.
- COEN, E. S., THODAY, J. M. and DOVER, G. (1982) Rate of turnover of structural variants in the rDNA gene family of *Drosophila melanogaster*. *Nature* **295**, 564-568.
- CRAWFORD, R. D. (1980) Effects of age on reproduction in American coots. *J. Wildl. Manage.* **44**, 183-189.
- CROW, J. F. (1948) Alternative hypotheses of hybrid vigor. *Genetics* **33**, 477-487.
- CROW, J. F. (1952) Dominance and overdominance. In *Heterosis* (ed. J. W. Gowen), pp. 282-297. Iowa State Coll. Press, Ames, Iowa.
- CROW, J. F. (1958) Some possibilities for measuring selection intensities in man. *Hum. Biol.* **30**, 1-13.
- CROW, J. F. (1970) Genetic loads and the cost of natural selection. In *Mathematical Topics in Population Genetics* (ed. K. Kojima), pp. 128-177. Springer, Berlin.
- CROW, J. F. (1979) Minor viability mutants in *Drosophila*. *Genetics* **92**, s165-s172.
- DARWIN, C. (1859) *The Origin of Species*. John Murray, London.
- DENISON, R. A., VAN ARSDELL, S. W., BERNSTEIN, L. B. and WEINER, A. M. (1981) Abundant pseudogenes for small nuclear RNA are dispersed in the human genome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78**, 810-814.
- DOBZHANSKY, Th. (1947) Genetics of natural populations. XIV. A response of certain gene arrangements in the third chromosome of *Drosophila pseudoobscura* to natural selection. *Genetics* **32**, 142-160.
- DOBZHANSKY, Th. (1948) Genetics of natural populations. XVI. Altitudinal and seasonal changes produced by natural selection in certain populations of *Drosophila pseudoobscura* and *Drosophila persimilis*. *Genetics* **33**, 158-176.
- DOBZHANSKY, Th. (1955) A review of some fundamental concepts and problems of population genetics. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **20**, 1-15.
- DOBZHANSKY, Th. (1970) *Genetics of the Evolutionary Process*. Columbia University Press, New York.
- DOBZHANSKY, Th. and LEVENE, H. (1948) Genetics of natural populations. XVII. Proof of operation of natural selection in wild populations of *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics* **33**, 537-547.
- DOBZHANSKY, Th. and QUEAL, M. L. (1938a) Genetics of natural populations. I. Chromosome variation in populations of *Drosophila pseudoobscura* inhabiting isolated mountain ranges. *Genetics* **23**, 239-251.
- DOBZHANSKY, Th. and QUEAL, M. L. (1938b) Genetics of natural populations. II. Genic variation in populations of *Drosophila pseudoobscura* inhabiting isolated mountain ranges. *Genetics* **23**, 463-484.
- DOBZHANSKY, Th. and SPASSKY, B. (1963) Genetics of natural populations. XXXIV. Adaptive norm, genetic load and genetic elite in *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics* **48**, 1467-1485.
- DOBZHANSKY, Th. and SPASSKY, B. (1968) Genetics of natural populations. XL. Heterotic and deleterious effects of recessive lethals in populations of *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics* **59**, 411-425.
- DOBZHANSKY, Th. and STURTEVANT, A. H. (1938) Inversions in the chromosomes of *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics* **23**, 23-64.
- DOBZHANSKY, Th. and WRIGHT, S. (1941) Genetics of natural populations. V. Relations between mutation rate and accumulation of lethals in populations of *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics* **26**, 23-51.
- DOBZHANSKY, Th., KRIMBAS, C. and KRIMBAS, M. G. (1960) Genetics of natural populations. XXX. Is the genetic load in *Drosophila pseudoobscura* a mutational or a balanced load? *Genetics* **45**, 741-753.

- DOBZHANSKY, Th., SPASSKY, B. and TIDWELL, T. (1963) Genetics of natural populations. XXXII. Inbreeding and the mutational and balanced genetic loads in natural populations of *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics* **48**, 361-373.
- DOLAN, R. and ROBERTSON, A. (1975) The effect of conditioning the medium in *Drosophila*, in relation to frequency dependent selection. *Heredity* **35**, 311-316.
- EFSTRATIADIS, A., POSANKONY, J. W., MANIATIS, T., LAWN, R. M., O'CONNELL, C., SPRITZ, R. A., DERIEL, J. K., FORGET, B. G., WEISSMAN, S. M., SLIGHTOM, J. L., BLECHL, A. E. SMITHIES, O., BARALLE, F. E., SHOULDERS, C. C. and PROUDFOOT, N. J. (1980) The structure and evolution of the human β -globin gene family. *Cell* **21**, 653-668.
- EHRMAN, L. (1966) Mating success and genotypic frequency in *Drosophila*. *Anim. Behav.* **14**, 332-339.
- FEDUCCIA, A. (1980) *The Age of Birds*. Harvard University Press, Mass.
- FRANKLIN, I. and LEWONTIN, R. (1970) Is the gene the unit of selection? *Genetics* **65**, 707-734.
- GREENBERG, R. and CROW, J. F. (1960) A comparison of the effect of lethal and detrimental chromosomes from *Drosophila* populations. *Genetics* **45**, 1154-1168.
- GOUX, J. M. and ANKOLABEHRE, D. (1980) The measurement of sexual isolation and selection: A critique. *Heredity* **45**, 255-262.
- GROSVELD, G. C., DE BOER, E., SHEWMAKER, C. K. and FLAVELL, R. A. (1982) DNA sequences necessary for transcription of the rabbit β -globin gene *in vivo*. *Nature* **295**, 120-126.
- HALDANE, J. B. S. (1937) The effect of variation on fitness. *Am. Nat.* **71**, 337-349.
- HALDANE, J. B. S. (1956) Estimation of viabilities. *J. Genetics* **54**, 294-296.
- HARADA, K., YOSHIMARU, H. and MUKAI, T. (1981) Mildly deleterious mutations and quantitative genetic variation of enzyme activities in *Drosophila melanogaster*. *Jpn. J. Genet.* **56**, 596.
- HIRAIZUMI, Y. and CROW, J. F. (1960) Heterozygous effects on viability, fertility, rate of development, and longevity of *Drosophila* chromosomes that are lethal when homozygous. *Genetics* **45**, 1071-1083.
- HUANG, S. L., SINGH, M. and KOJIMA, K. (1970) A study of frequency-dependent selection observed in the esterase-6 locus of *Drosophila melanogaster* using a conditioned media method. *Genetics* **68**, 97-104.
- INOUE, T., IWAMOTO, T. and MUKAI, T. (1979) Analysis of genetic variability in Ishigaki-Jima population of *Drosophila melanogaster*. *Jpn. J. Genet.* **54**, 438.
- KENCE, A. (1980) The rare-male advantage in *Drosophila*: A possible source of bias in experimental design. *Am. Nat.* **117**, 1027-1028.
- KIMURA, M. (1960) Genetic load of a population and its significance in evolution. *Jpn. J. Genet.* **35**, 7-33.
- KIMURA, M. (1964) Diffusion models in population genetics. *J. App. Prob.* **1**, 177-232.
- KIMURA, M. (1968) Evolutionary rate at the molecular level. *Nature* **217**, 624-626.
- KIMURA, M. (1979) Model of effectively neutral mutations in which selective constraint is incorporated. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **76**, 3440-3444.
- KIMURA, M. (1979) The neutral theory of molecular evolution. *Scientific American* **24**, 98-126.
- KIMURA, M. and MARUYAMA, T. (1971) Pattern of neutral polymorphism in a geographically structured population. *Genet. Res.* **18**, 125-131.
- KIMURA, M. and OHTA, T. (1971a) Protein polymorphism as a phase of molecular evolution. *Nature* **229**, 467-469.
- KIMURA, M. and Ohta, T. (1971b) *Theoretical Aspects of population Genetics*. Princeton Univ. Press, Princeton.
- KIMURA, M. and OHTA, T. (1974) On some principles governing molecular evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **71**, 2848-2852.
- KING, M. C. and WILSON, A. C. (1975) Evolution at two levels: Molecular similarities and biological differences between humans and chimpanzees. *Science* **188**, 107-116.
- KITAGAWA, O. (1967) Interactions in fitness between lethal genes in heterozygous condition in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* **57**, 809-20.
- KOJIMA, K. and YARBROUGH, K. (1967) Frequency-dependent selection at the esterase-6 locus in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **57**, 645-649.
- KOSUDA, K. (1971) Synergistic interaction between second and third chromosomes on viability of

- Drosophila melanogaster*. *Jpn. J. Genet.* **46**, 41-52.
- KUSAKABE, S. (1982) Diversifying selection on viability polygenes and selective neutrality of protein polymorphism in *Drosophila melanogaster*. D. Sc. thesis. Kyushu University.
- LANGLEY, C. H., SMITH, D. B. and JHONSON, F. M. (1978) Analysis of linkage disequilibria between allozyme loci in natural populations of *Drosophila melanogaster*. *Genet. Res.* **32**, 215-229.
- LEWONTIN, R. C. (1974) *The Genetic Basis of Evolutionary Change*. Columbia Univ. Press.
- LEWONTIN, R. C. (ed.) (1981) *Dobzhansky's Genetics of Natural Population*. Columbia Univ. Press.
- LEWONTIN, R. C. and HUBBY, J. L. (1966) A molecular approach to the study of genic heterozygosity in natural populations. II. Amount of variation and degree of heterozygosity in natural populations of *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics* **54**, 595-609.
- LINDSLEY, D. L. and GRELL, H. E. (1967) *Genetic variations of Drosophila melanogaster*. Carnegie Inst. Washington Publ. **627**.
- MCDONALD, J. F. and AYALA, F. J. (1974) Genetic response to environmental heterogeneity. *Nature* **250**, 572-574.
- MARKOW, T. A., RICHMOND, R. C., MUDLER, L., SHEER, I., ROMAN, S., LAETZ, C. and MORENZ, L. (1980) Testing for rare male mating advantages among various *Drosophila melanogaster* genotypes. *Genet. Res.* **35**, 59-64.
- MARTIN, S. L., ZIMMER, E. A., DAVIDSON, W. S., WILSON, A. C. and KAN, Y. W. (1981) The untranslated regions of β -globin mRNA evolve at a functional rate in higher primates. *Cell* **25**, 737-741.
- MAYR, E. (1959) Where Are We? *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **24**, 409-440.
- MINAWA, A. and BIRLEY, A. J. (1975) Genetical and environmental diversity in *Drosophila melanogaster*. *Nature* **255**, 702-704.
- MIYATA, T. and HAYASHIDA, H. (1981) Extraordinarily high evolutionary rate of pseudogenes: Evidence for the presence of selective pressure against changes between synonymous codons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78**, 5739-5743.
- MIYATA, T., YASUNAGA, T., YAMAWAKI-KATAOKA, Y., OBATA, M. and HONJO, T. (1980) Nucleotide sequence divergence of mouse immunoglobulin γ and γ chain genes and the hypothesis of intervening sequence-mediated domain transfer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77**, 2143-2147.
- MIYATA, T. and YASUNAGA, T. (1981) Rapidly evolving mouse α -globin-related pseudogene and its evolutionary history. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78**, 450-453.
- MORGAN, P. (1976) Frequency-dependent selection at two enzyme loci in *Drosophila melanogaster*. *Nature* **263**, 765-766.
- MORTON, N. E., CROW, J. F. and MULLER, H. J. (1956) An estimate of the mutational damage in man from data consanguineous marriages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **42**, 855-863.
- MUKAI, T. (1964) The genetic structure of natural populations of *Drosophila melanogaster*. I. Spontaneous mutation rate of polygenes controlling viability. *Genetics* **50**, 1-19.
- MUKAI, T. (1969a) The genetic structure of natural populations of *Drosophila melanogaster*. VIII. Natural selection on the degree of dominance of viability polygenes. *Genetics* **63**, 467-478.
- 向井輝美 (1975) 突然変異の集団における動態. 岩波講座現代生物科学 6, ヒト遺伝の基礎 (木村資生編) p. 183. 岩波書店.
- 向井輝美 (1978) 集団遺伝学. 講談社サイエンティフィック.
- MUKAI, T. (1979) Polygenic mutation. In *Quantitative Genetic Variation* (ed. J. N. Thompson and J. M. Thoday), pp. 177-196.
- MUKAI, T. (1980) The genetic structure of natural populations of *Drosophila melanogaster*. XIV. Effects of the incomplete dominance of the *In(2LR)SM1(Cy)* chromosome on the estimates of various genetic parameters. *Genetics* **94**, 169-184.
- MUKAI, T. and COCKERHAM, C. C. (1977) Spontaneous mutation rates at enzyme loci in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **74**, 2514-2517.
- MUKAI, T. and VOELKER, R. A. (1977) The genetic structure of natural populations of *Drosophila melanogaster*. XIII. Further studies on linkage disequilibrium. *Genetics* **86**, 175-185.
- MUKAI, T. and YAMAZAKI, T. (1964) Position effects of spontaneous mutant polygenes controlling viability in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Japan Acad.* **40**, 840-845.

- MUKAI, T. and YAMAZAKI, T. (1968) The genetic structure of natural populations of *Drosophila melanogaster*. V. Coupling-repulsion effect of spontaneous mutant polygenes controlling viability. *Genetics* **59**, 513-535.
- MUKAI, T., HARADA, K. and YOSHIMARU, H. (1980) The sites of mildly deleterious mutations in the chromosomes and their role. *Jpn. J. Genet.* **55**, 476.
- MUKAI, T., WATANABE, T. K. and YAMAGUCHI, O. (1974) The genetic structure of natural populations of *Drosophila melanogaster*. XII. Linkage disequilibrium in a large local population. *Genetics* **77**, 771-793.
- MUKAI, T., CARDELLINO, R. A., WATANABE, T. K. and CROW, J. F. (1974) The genetic variance for viability and its components in a local population of *Drosophila melanogaster*. *Genetics* **78**, 1195-1208.
- MUKAI, T., CHIGUSA, S. I., METTLER, L. E. and CROW, J. F. (1972) Mutation rate and dominance of genes affecting viability in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* **72**, 335-355.
- MUKAI, T., METTLER, L. E. and CHIGUSA, S. I. (1970) On the linkage equilibrium of isozymes in a Raleigh, N. C. population of *D. melanogaster*. *Drosophila Inform. Serv.* **45**, 77.
- MUKAI, T., METTLER, L. E. and CHIGUSA, S. I. (1970) Linkage disequilibrium in a local population of *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **68**, 1065-1069.
- MUKAI, T., YAMAGUCHI, O., KUSAKABE, S., TACHIDA, H., MATSUDA, M., ICHINOSE, M. and YOSHIMARU, H. (1982) Lack of balancing selection for protein polymorphisms. In *Molecular Evolution, Protein Polymorphism and the Neutral Theory* (ed. M. Kimura), pp. 81-120. Japan Scientific Societies Press, Tokyo.
- MULLER, H. J. (1950) Our load of mutations. *Amer. J. Human Genetics* **2**, 111-176.
- NEEL, J. V. and ROTHMAN, E. (1981) Is there a difference among human populations in the rate with which mutation produces electrophoretic variants? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78**, 3180-3112.
- NEI, M. (1980) Stochastic theory of population genetics and evolution. In *Lecture Notes in Biomathematics* (ed. C. Barigozzi). Springer-Verlag, Berlin.
- NEI, M., MARUYAMA, T. and CHAKRABORTY, R. (1975) The bottleneck effect and genetic variability in populations. *Evolution* **29**, 1-10.
- NEVO, E. (1978) Genetic variations in natural populations: patterns and theory. *Theoret. Popul. Boil.* **13**, 121-177.
- OAKESHOTT, J. G. (1979) Selection affecting enzyme polymorphisms in laboratory populations of *Drosophila melanogaster*. *Oecologia* **43**, 341-354.
- OHNISHI, O. (1977) Spontaneous and ethyl methanesulfonate-induced mutations controlling viability in *Drosophila melanogaster*. I. Recessive lethal mutations. *Genetics* **87**, 519-527.
- OHNO, S. (1970) *Evolution by Gene Duplication*. Springer-Verlag, Berlin.
- OHNO, S. (1972a) So much "Junk" DNA in our genome. In *Evolution of Genetic System* (ed. H. H. Smith), pp. 366-370. Gordon and Breach, N. Y.
- OHNO, S. (1981) Evolution of genes by Epimethean hindsight. *Japan J. Human Genet.* **26**, 97-99.
- OHSHIMA, Y., ITOH, M., OKADA, N. and MIYATA, T. (1981) Novel models for RNA splicing that involve a small nuclear RNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78**, 4471-4474.
- OHTA, T. (1973) Slightly deleterious mutant substitutions in evolution. *Nature* **246**, 96-98.
- OHTA, T. (1976) A simple model for treating the evolution of multigene families. *Nature* **263**, 74-76.
- OHTA, T. (1980) *Evolution and Variation of Multigene Families*. Springer-Verlag, Berlin.
- OLSON, S. L. (1973) Evolution of the rails of the south Atlantic islands (Aves: Rallidae). *Smithsonian Contr. Zool.* **152**, 1-53.
- POWELL, J. R. (1971) Genetic polymorphisms in varied environments. *Science* **174**, 1035-1036.
- POWELL, J. R. and WISTRAND, H. (1978) The effect of heterogeneous environments and a competitor on genetic variation in *Drosophila*. *Am. Nat.* **112**, 935-947.
- PRAKASH, S., LEWONTIN, R. C. and HUBBY, J. L. (1969) A molecular approach to the study of genic heterozygosity in natural populations. IV. Patterns of genic variation in central, marginal and isolated populations of *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics* **61**, 841-858.
- SHARP, P. A. (1981) Speculations on RNA splicing. *Cell* **23**, 634-646.
- SIMMONS, M. J. and CROW, J. F. (1977) Mutation affecting fitness in *Drosophila* populations. *Ann.*

- Rev. Genet.* **11**, 49-78.
- SIMPSON, G. G. (1944) *Tempo and Mode in Evolution*. Columbia University Press, N. Y.
- SMITH, G. P. (1974) Unequal crossover and the evolution of multigene families. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **38**, 507-513.
- SPIESS, E. B. and SPIESS, L. D. (1969) Minority advantage in interpopulational matings of *Drosophila persimilis*. *Am. Naturalist* **103**, 155-172.
- STERN, C., CARSON, G., KINST, M., NOVITSKI, E. and UPHOFF, D. (1952) The viability of heterozygotes for lethals. *Genetics* **37**, 413-49.
- TACHIDA, H., MATSUDA, M., KUSAKABE, S. and MUKAI, T. (1982) Variance component analysis for viability in an isolated population of *Drosophila melanogaster*. *Genet. Res.* (to be submitted).
- TEMIN, R. G. (1966) Homozygous viability and fertility loads in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* **53**, 27-46.
- THOMAS, C. A. (1971) The genetic organization of chromosomes. *Ann. Rev. Genet.* **5**, 237-256.
- THOMPSON, J. N. and THODAY, J. M. (ed.) (1979) *Quantitative Genetic Variation*. Academic Press, Inc.
- VAN ARSDELL, S. W. and DENISON, R. A. (1981) Direct repeats flank three small nuclear RNA pseudogenes in the human genome. *Cell* **26**, 11-17.
- VOELKER, R. A., COCKERHAM, C. C., JOHNSON, F. M., SCHAFFER, H. E., MUKAI, T. and METTLER, L. E. (1978) Inversion fail to account for allozyme clines. *Genetics* **88**, 515-527.
- WALLACE, B. (1956) Studies on irradiated populations of *Drosophila melanogaster*. *J. Genet.* **54**, 280-293.
- WALLACE, B. (1968) Mutation rates for autosomal lethals in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* **60**, 389-393.
- WALLACE, B. and DOBZHANSKY, Th. (1962) Experimental proof of balanced genetic loads in *Drosophila*. *Genetics* **47**, 1027-1042.
- WATANABE, T. K., YAMAGUCHI, O. and MUKAI, T. (1976) The genetic variability of third chromosomes in a local population of *Drosophila melanogaster*. *Genetics* **82**, 63-82.
- WILLS, C. (1966) The mutational load in two natural populations of *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics* **53**, 281-294.
- WILLS, C., CRENSHAW, J. and Vitale, J. (1970) A computer model allowing maintenance of large amounts of genetic variability in Mendelian populations. I. Assumptions and results for large population. *Genetics* **64**, 107-123.
- WRIGHT, S. (1931) Evolution in Mendelian populations. *Genetics* **16**, 97-159.
- YAMAGUCHI, O., ICHINOSE, M., MATSUDA, M. and MUKAI, T. (1980) Linkage disequilibrium in isolated populations of *Drosophila melanogaster*. *Genetics* **96**, 507-522.
- YAMAZAKI, T. (1971) Measurement of fitness at the esterase-5 locus in *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics* **67**, 579-603.
- YAMAZAKI, T. (1974) Organization of linked genes under frequency-dependent selection of minority advantage. *Jpn. J. Genet.* **49**, 33-36.
- YAMAZAKI, T. (1977) The effects of overdominance on linkage in a multilocus system. *Genetics* **86**, 227-236.
- YAMAZAKI, T. and MARUYAMA, T. (1979) The effects of changing environments on linkage. *Jpn. J. Genet.* **54**, 476.
- YOSHIKAWA, I. and MUKAI, T. (1970) Heterozygous effects on viability of spontaneous lethal genes in *Drosophila melanogaster*. *Jpn. J. Genet.* **45**, 443-455.
- YOSHIMARU, H. and MUKAI, T. (1979) Lack of experimental evidence for frequency-dependent selection at the alcohol dehydrogenase locus in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **76**, 876-878.
- ZIEVE, G. W. (1981) Two groups of small stable RNAs. *Cell* **25**, 296-297.
- ZIMMER, E. A., MARTIN, S. L., BEVERLEY, S. M., KAN, Y. W. and WILSON, A. C. (1980) Rapid duplication and loss of genes coding for the chains of hemoglobin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77**, 2158-2162.