

3. 集団と分子進化

生物進化を考えるには、個体を単位とした親から子への遺伝子の伝達法則とその機構を研究する遺伝学の研究だけでは不十分である。なぜならば、生物の進化は、少なくとも個体の集まり、すなわち集団に起こる現象であり、個体と集団を結びつける法則があるはずで、これらの法則を探求するのが集団遺伝学である。

ここでは、出現する突然変異の集団中における動態を考えることによって、これらの集団中における遺伝的変異の維持機構とその1つの側面である分子進化を統一的に考えていきたい。

(1) 自然淘汰のはたらきと集団中における突然変異遺伝子の動態

1) 突然変異遺伝子と自然淘汰のはたらき

生物進化が集団内に生じた突然変異遺伝子の置換の累積的变化であることは、メンデルの遺伝学と集団遺伝学の発達によって明らかになってきたことであるが、このような過程を正しく理解するには自然淘汰のはたらきをよく理解しておくことが大切である。集団内に異なる遺伝子型をもつ個体が存在し、これらの間に適応度（生存力や妊性）の違いがあれば自然淘汰がはたらくことになる。適応度というのは、次世代に残す子供の数によって測られる。適応度を高める突然変異遺伝子が集団中に出現すると、これをもった個体はもたない個体より多くの子孫を残すことになり、その頻度が次第に増え、集団全体に広がっていく。これは正の淘汰（正のダーウィン淘汰）といわれる。これに対し、集団中に出現した突然変異遺伝子が、これをもつ個体に有害な効果を及ぼして適応度を下げる。つまり残す子孫の数が少ないとこの突然変異遺伝子は集団中から除去されるようになる。これは負の淘汰と呼ばれる。突然変異遺伝子が個体の適応度を上げることも下げることもないとき、淘汰に中立であるといわれる。

ここで注意したいのは、自然淘汰はあくまでも表現型を通してはたらくということである。したがって、たとえ分子レベルで突然変異による変化があったとしても、表現型としてなんらかの効果が現れない限り自然淘汰ははたらくかない。たとえ、対立遺伝子によって作られる2つの分子の間に機能上の差が実験的に検出されたとしても、その差が適応度に違いをもたらさない限り自然淘汰がはたらくしているとはいえない。

2) 突然変異遺伝子の集団中における平衡頻度と遺伝的荷重

実際に自然淘汰を定義しその力を測ることは難しい。なぜならば、自然淘汰は個体の表現型に対して、生存と繁殖を通してはたらくもので、遺伝子や遺伝子型に直接はたらくものではないからである。自然淘汰にさらされる個体の表現形質がどれほど生存と繁殖に関わっているかを判断することは困難である。また、表現形質が単純に一遺伝子で決定される場合は非常にま

れて、多くの場合、1つの表現形質に対して多くの遺伝子座が関わっていて表現型と遺伝子型の関係はきわめて複雑である。そこで、自然淘汰のはたらきを理解するために、淘汰が表現型に対してはたらくとするモデル（表現型淘汰のモデル）と、遺伝子型に直接はたらくとするモデル（遺伝子型淘汰のモデル）の2つが用いられてきた。

a. 表現型淘汰のモデル

表現型にはたらく淘汰の様式は通常、安定化淘汰、定向性淘汰、分断性淘汰の3つに分けて考えられる（図5-6）。淘汰がはたらく遺伝的形質は多くの場合、正規分布に似たような頻度分布をする。分布の中心を占める個体の適応度が最も高いと、分布の両端を占める適応度の低い個体が除去されて集団の形質の平均値には変わりがない。このような淘汰は安定化淘汰と呼ばれ、両極端を除去して形質の現状維持をもたらす。形質の集団の平均値が、最も高い適応度をもつ形質値（最適値）からずれていると分布の中で最適値から最も離れた個体が除去されて、集団平均値は最適値に近づいていく。このような淘汰は、定向性淘汰と呼ばれる。分断性淘汰は2つ以上の最適値が集団に存在するときに起こり、図の例では分布の中心を占める個体が除かれて両端が残される。

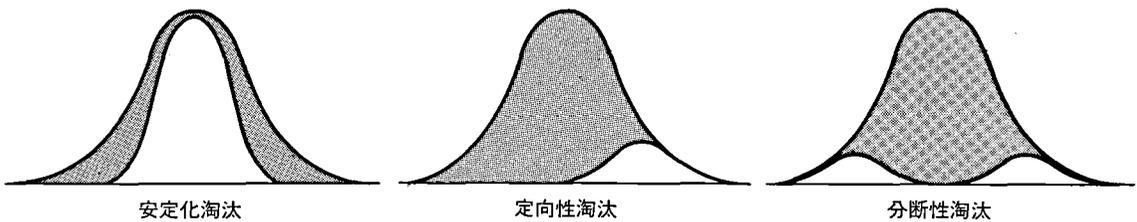


図5-6 表現型淘汰の3つの様式

量的な形質（例えば身長、体重など）は、横軸に形質の値、縦軸に集団中の頻度で表した場合、正規分布に近い分布を示す。図中の網かけて表した部分は淘汰で除かれることを意味している。

b. 遺伝子型淘汰のモデルと遺伝子の平衡頻度

すでにあった遺伝子 A とこれから生じた突然変異遺伝子 a の2種類の対立遺伝子が集団中にあるとき、個体(2倍体)の遺伝子型は AA , Aa および aa のいずれかである。これらの遺伝子型をもつ個体の適応度を W_{AA} , W_{Aa} , W_{aa} とする。適応度モデルとしては表5-9に示すように遺伝子型 AA の相対適応度を1として、ヘテロ接合体 Aa を ($W_{Aa}=1-hs$)、ホモ接合体 aa を ($W_{aa}=1-s$) で表す。遺伝子型 AA の適応度が最も高いと遺伝子 A の頻度は集団で増え、遺伝子 a は集団中から除去される。これは遺伝子型レベルでの定向性淘汰と考えられ、優性モデルと呼ばれる。突然変異遺伝子は集団中に絶えず出現するから(突然変異圧)、この頻度(突然変異率)を μ とすると、淘汰圧との間に平衡が生じる。この平衡遺伝子頻度は、突然変異遺伝子がヘテロ接合の状態どれくらいの有害度を表すかによって異なってくる。これを優性の度合と呼び、 h で表す。 $h=0$ のとき、つまり、突然変異遺伝子がヘテロ接合の状態有害性をまっ

表 5-9 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 ア 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	$\cong 2pqhs = 2\mu$			$\cong qs = \frac{\mu}{h}$	
	[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	$= \frac{1}{\sum(1/s_i)}$			$= k \cdot \frac{1}{\sum(1/s_i)}$	

たく表さないとき ($W_{AA} = W_{Aa}$) は完全優性で、 $sq^2 = \mu$ から平衡頻度は $q = \sqrt{\frac{\mu}{s}}$ となる。これに対し、ヘテロ接合の状態でも有害であれば ($1 > h > 0$)、平衡頻度は $pqhs + sq^2 = \mu$ から、 $q = \frac{\mu}{hs}$ となる。

これに対して、ヘテロ接合体 Aa の適応度が最も高い場合 ($W_{AA} < W_{Aa} > W_{aa}$) は集団中に A と a の両遺伝子がともに保有されることになる。このような淘汰は超優性と呼ばれる。適応度が最も高いヘテロ接合体の適応度を 1 とすれば、両ホモ接合体の適応度は $W_{AA} = 1-t$ と $W_{aa} = 1-s$ で表される。平衡状態では集団から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、 $(tq^2/p) = (sq^2/q)$ を解いて a 遺伝子の平衡頻度は $q = t/(s+t)$ となる。超優性モデルでは、突然変異率は平衡頻度に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。

適応度が遺伝子頻度の関数になるとき、例えば遺伝子型 aa をもつ個体の集団中頻度が少ないときには、遺伝子型 aa をもつ個体の適応度が最も高く、逆に遺伝子型 aa をもつ個体の頻度が多くなると遺伝子型 aa の個体の適応度が低くなるような淘汰の様式は頻度依存性淘汰と呼ばれ、 A と a の両遺伝子を集団中に保存することになる。これらの淘汰様式のほかに、遺伝子型の適応度が環境条件 (生態的地位) や、時間に応じて変動する適応度の変動モデルも考えられており、多様化淘汰と呼ばれることがある。

c. 遺伝的荷重

遺伝子型淘汰の強さを定量的に表す量として遺伝的荷重が定義されている。これは、集団の適応度が、最も適応度の高い遺伝子型に比べて減少する割合であり、 w を集団の平均適応度、 w_{op} を最適な遺伝子型の適応度とすれば、遺伝的荷重 (L) は、

$$\frac{w_{op} - w}{w_{op}}$$

で表される。

先に述べた優性モデルの場合の遺伝的荷重は、繰り返し起こる有害な突然変異を除くために

生じる荷重であり、突然変異の荷重 (mutation load) と呼ばれている。突然変異が完全劣性の場合 ($h=0$ のとき)、平衡状態では集団から除去される量が突然変異率に等しいわけだから、荷重は、突然変異率 μ に等しくなる。不完全劣性 ($1 > h > 0$) の場合、除去される個体はほとんどがヘテロ接合体 (Aa) で、集団中におけるこれらの頻度 ($2pqhs$) に平衡頻度 $q = \frac{\mu}{hs}$ をあてはめて、荷重の量は 2μ となる。突然変異のほとんどは不完全劣性で $h \gg \sqrt{\frac{\mu}{s}}$ の条件を満たすと考えられるので、任意交配集団における突然変異による荷重は、突然変異率 (配偶子当たり) の2倍で、これは個体当たりの突然変異率に等しく、突然変異遺伝子の効果の大小に依存しない。つまり、突然変異による集団適応度の減少率は、1個体当たりの総突然変異率に等しくなる。これはホールデンとマラー (Haldane-Muller) の法則と呼ばれ、マラー (Muller) は、「1個の有害な突然変異はその効果の強弱に関わらず1個の遺伝的死をもたらす」と表現した。

超優性モデルの場合は、集団から除去される個体の割合は $tp^2 + sq^2$ で、これに平衡頻度をあてはめると、荷重の量は $st/(s+t)$ となる。超優性モデルの場合、最適な遺伝子型は集団中に固定することができず、適応度の低い両ホモ接合体が毎世代分離してくるので、分離による荷重 (segregation load) と呼ばれている。

これまで説明してきた遺伝的荷重は、任意交配集団における荷重 (random load) で、近親交配などによって生じる荷重はホモ接合荷重 (L_I) (homozygous load) と呼ばれ、ヒト集団の近親交配による遺伝的効果を評価したり、以下に述べるようなショウジョウバエの集団内遺伝的変異の量を評価したりするときに用いられる。

3) 適応度に効果を与える遺伝的変異の自然集団中における維持機構

個体にこのような効果をもたらす突然変異遺伝子は、生物集団中でどのような運命をたどるのであろうか。これを知るには、新生突然変異遺伝子の出現と、集団中での保有のされ方を知らねばならない。

a. 自然発生突然変異のスペクトルと突然変異率

向井は、図5-7に示すような交配方法によって、突然変異を何代にも渡って蓄積する方法によって新生突然変異率とその効果を推定した。Cy と Pm は曲りはねとプラム色眼を表し、1対の第2染色体を区別するための標識遺伝子である。Cy と Pm の標識遺伝子は複合逆位の中に組み込まれており、また、キイロショウジョウバエの雄ではほとんど組換えが起こらないので、問題となる染色体は組換えを起こさずに何代もそのままの状態を受け継がれ、時に起こる突然変異を蓄積していく。この過程では毎代1匹の雄だけがランダムに次代への交配に使われているので、自然淘汰のはたらく可能性は最小限である。ホモ接合体で現れる蓄積された突然変異の効果は、Cy のハエの個体数に対する正常ハエの個体数の比率によって測定される (図5-8)。

突然変異を蓄積し始めてから10代と25代における染色体のホモ接合体における生存力の分布を図5-9(a)に示す。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をもつもの、およ

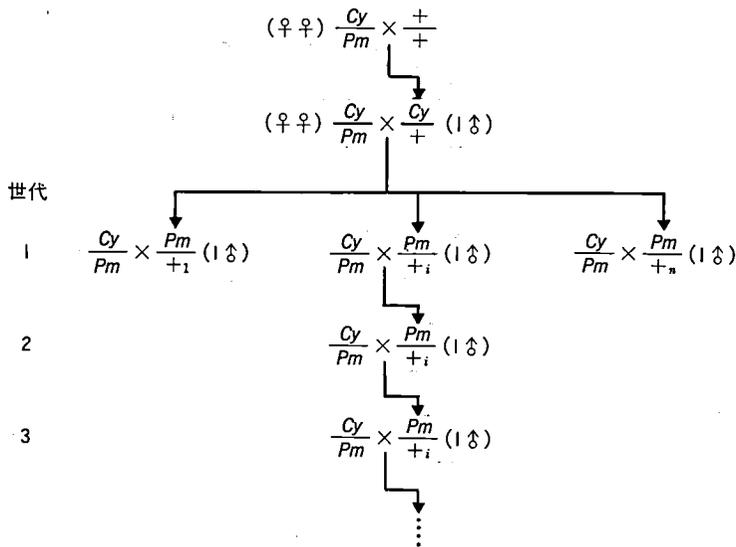


図 5-7 キイロショウジョウバエ第 2 染色体に自然突然変異を蓄積する方法 (Mukai, 1964 より改変)

Cy (曲がりね) と Pm (杏色眼) は、第二染色体上の優性標識遺伝子であり、ホモ接合で致死となる。この図で用いられている Cy 染色体と Pm 染色体は、それぞれの染色体上に複合逆位を持っており、ヘテロ接合の状態では組み換えは実質上抑制される。したがって、野生型個体 (+/+) を Cy/Pm に交配してできた Cy/+ は、野生型個体の第二染色体に由来する 1 本の染色体を持っており、Cy/Pm 系統と代々交配することによって野生型第二染色体上に自然突然変異が、それぞれの染色体系統 (1~n) ごとに独立に蓄積していくことになる。

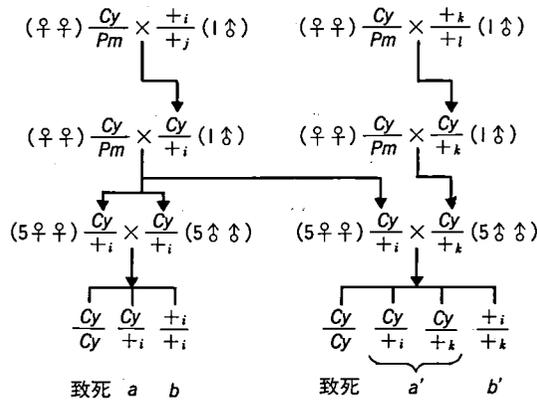


図 5-8 キイロショウジョウバエの第 2 染色体の抽出による染色体系統の確立と相対的生存力の測定法 (Wallace, 1956 より改変)

び微小効果 (弱有害) 突然変異をもつものである。これらの出現率 ($\Sigma\mu$) と生存力への効果 (s) を表 5-10 にまとめて示す。第 2 染色体当たりの突然変異率は世代当たり約 0.004~0.006 で、第

3染色体についてもほぼ同じくらいの値が得られている。弱有害遺伝子については統計的解析によって推定される。この結果より、第一に弱有害突然変異率は非常に高く劣性致死突然変異率の約20倍以上にも及ぶ。第二に淘汰係数の平均値が非常に小さくその分散も小さいことである。これは、平均2~3%の微小な有害効果をもつ突然変異が高い頻度で起こっていることを意味している。

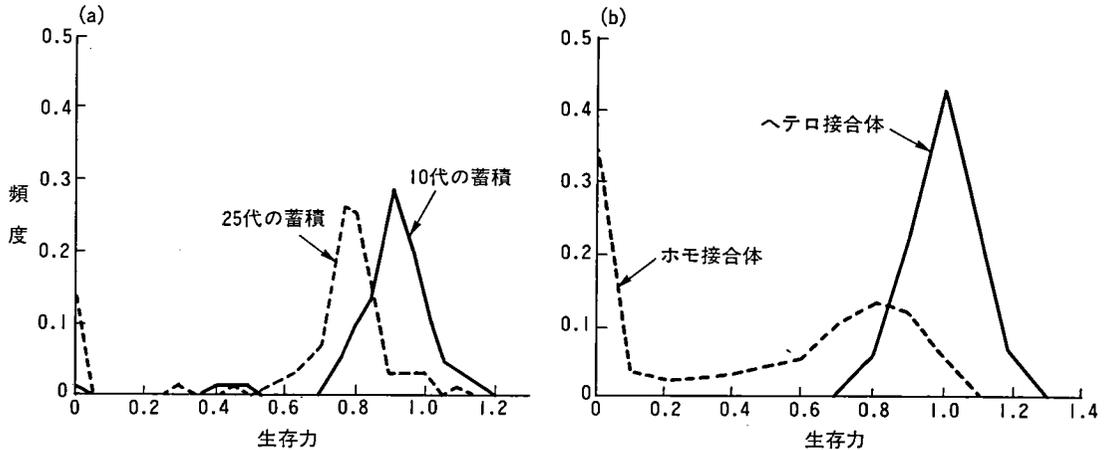


図 5-9 生存力の分布

(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 より改変)。

表5-10 キイロショウジョ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* ($\Sigma\mu$)	0.14	0.17
平均淘汰係数 (s)	0.027	0.023
s の分散 (V_s)	0.00018	0.00014
劣性致死突然変異率*	0.006	0.006

*: 第2染色体世代

b. 自然集団における突然変異

自然集団から多くのキイロショウジョウバエを採集して、図5-8に従って1個体からランダムに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合せでヘテロ接合体の生存力が測定できるし、各系統それぞれで、きょうだい交配 (sib-mate) を行えば染色体をホモ接合にした状態での生存力が測定できる。このような交配実験を行って、それらのヘテロ接合体とホモ接合体の生存力の分布を図5-9(b)に示す。これは、向井らによって解析されたアメリカ、ノースカロライナ集団のもので、691本の第2染色体について得られた。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峰性を示す。われわれには同じように見える個体集団に、驚くほ

どの遺伝的変異がヘテロ接合の状態で潜在していることがわかる。また、ホモ接合体の生存力の分布が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して欲しい。

向井らは、グリーンバーグ (Greenberg) とクロウ (Crow) の方法を用いて統計的解析を行い、ホモ接合荷重を推定して表 5-11 にまとめる結果を得た。世代当りに生じる突然変異によるホモ接合荷重の量 (ΔL_1) で、平衡集団におけるホモ接合荷重の量 (L_1) を割った値は、生じた有害遺伝子が淘汰によって集団から除去されるまでの世代数を表しており、これはまた、有害遺伝子の集団中における平均滞在時間でもある。

表 5-11 キイロショウジョウバエの第 2 染色体をホモ接合にしたときの生存力の低下

劣性突然変異 遺伝子の区分	新生突然変異*		平衡集団中の突然変異**		比 $L_1/\Delta L_1$ (世代数)
	ホモ接合荷重 ΔL_1 (致死相 当量/世代)	平均の優性 の程度 \bar{h}	ホモ接合荷重 L_1 (致死相当量)	平均の優性 の度合 \bar{h}	
弱有害遺伝子	0.0040	0.43±0.008	0.30(0.47)***	0.2~0.3	74(118)
致死遺伝子	0.0060	0.02~0.04	0.50	0.01~0.02	84

(向井, 1978 に基づいて作成)

*Mukai, T., Chigusa S. I., Mettler, L. E. & Crow, J. F.: *Genetics*, 72, 335(1972) より

**Mukai, T. & Yamaguchi, O.: *Genetics*, 76, 339(1974) より

致死遺伝子の \bar{h} , \bar{h} は多くの論文のデータに基づく

*** () 内の数字は最適遺伝子型を標準にしたときのホモ接合荷重で、自然集団の値に補正を加えて推定したもの

驚くべきことに、弱有害遺伝子は、個々の有害度はわずかであるにも関わらず、劣性の致死遺伝子と同じ程度に集団中から速く除去される。これは、弱有害遺伝子はヘテロ接合の状態でも有害作用を示し、その優性の度合 (\bar{h} の値) が、表 5-11 に示すように致死遺伝子の優性の度合よりも大きいことを意味している。先に述べたホールデンとマラーの原理により、突然変異の集団に与える効果はその有害度ではなく突然変異率のみに依存するので、変異率の高い弱有害突然変異の集団に対する有害効果は致死遺伝子の 20 倍も高いことになる。ここで述べたのはキイロショウジョウバエ集団についてであるが、同じような結果が、ヒト集団についても得られており、生物集団一般に適用される議論である。

(2) 偶然的浮動と有限集団中における突然変異遺伝子の動態

1) 集団の大きさが有限なために起こる遺伝的浮動

これまでの議論のもとになった遺伝子型淘汰のモデルは、無限大集団を対象とした決定論的モデルであるが、実在する生物集団は多かれ少なかれ有限であり、集団中に生じた突然変異遺伝子 1 個のふるまいを考えると、有限集団としての確率論的取扱いをしなければならない。ほとんどの生物集団は有限で、繁殖を行うときに配偶子が偶然に選ばれて集団中の遺伝子頻度が偶然的に揺れ動くことになる。これが偶然的浮動 (遺伝的浮動) と呼ばれるもので、自然淘汰に中立な、またはほぼ中立な遺伝子の集団中の頻度は、集団が有限である限り、たとえ

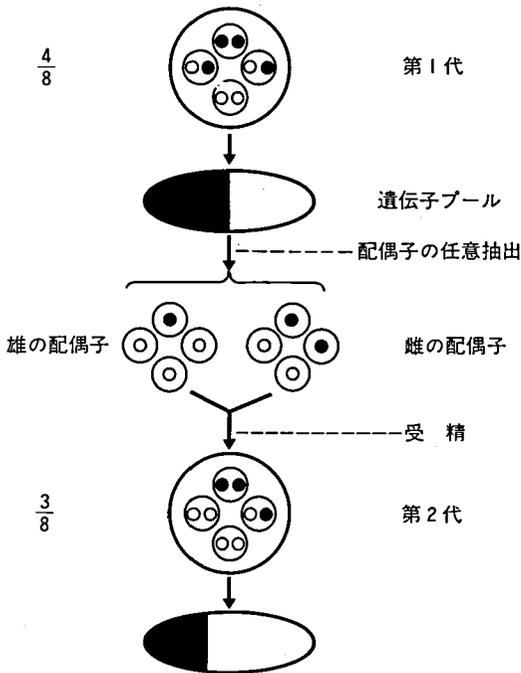


図 5-10 4 個体からなる集団を例にとり、1 世代の間にかかる遺伝子頻度の偶然的变化の過程を示す (木村, 1986 より)
これは雌雄同株の 4 個体からなる集団に相当するもので、繁殖時に配偶子の任意結合が起こる。

わずかでも毎世代絶えず偶然に変動し、数百万年の間には非常に大きな変化となる。遺伝子頻度の偶然の変動（偶然的浮動または遺伝的浮動）の概念は、中立説による分子進化論の基礎になる。

偶然的変動が実際にどのようにして起こるかは、図 5-10 に示したモデルを見るとよくわかる。●と○は自然淘汰に中立な対立遺伝子で 4 個体からなる仮想的集団を表している。●遺伝子の頻度は 1 代だけの偶然で $\frac{4}{8}$ (50%) から $\frac{3}{8}$ (37.5%) へと変化している。一般に、 N の繁殖個体からなる集団では、遺伝子頻度を p とすれば、偶然的変動による 1 代当たりの頻度変化は平均 0 で分散 $p(1-p)/2N$ となることが 2 項分布のモデルから計算される。この式を見ると、集団の大きさ (N) が小さいほど分散（遺伝子頻度のばらつき）が大きくなって、偶然が大きな力をもつことになる。

例えば、遺伝子頻度が 50% ($p=0.5$) で集団の繁殖個体数が 1 万 ($N=10^4$) とすれば、1 代当たりの遺伝子頻度の変化量の標準偏差は 0.0035 という小さい値であるが、このような小さい変動も累積すれば大きくなり、約 2 万世代もたてば集団の遺伝子頻度はすっかり変わってくる。これを理解するために、図 5-11 では、それぞれ 5 個体の繁殖個体数 ($N=5$) からなる 100 個の独立な集団を考えてみる。集団の初期頻度を 0.5 とし、それぞれの集団で独立に毎世代偶然的浮動がはたらいていったとすると、10 世代もたてば 100 個の集団のうち約半数の集団では A か a かのどちらかの遺伝子が固定（または消失）する。ここで注意することは、偶然的浮動に関する個体数は、見かけ上の集団個体数ではなく、繁殖にあずかる個体数である。これは、集団の有効な大きさと呼ばれ N_e で表される。集団の有効な大きさは見かけの大きさよりもはるか

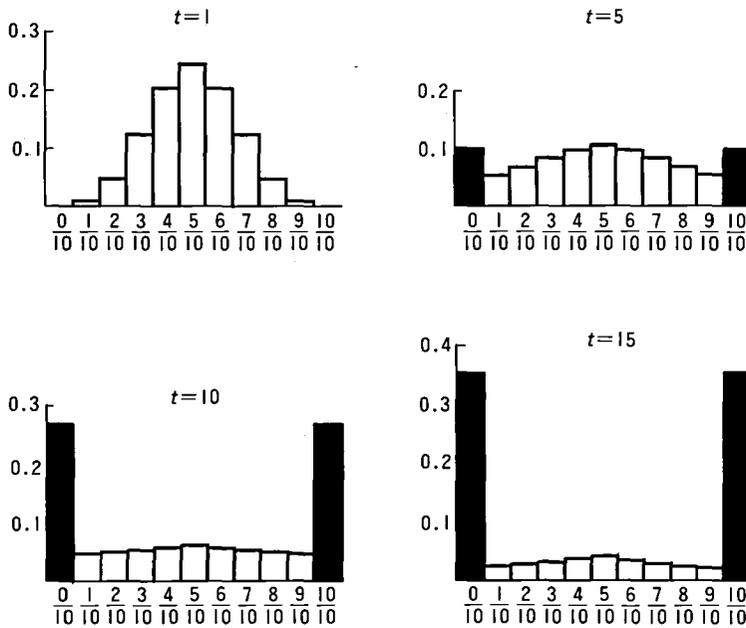


図 5-11 遺伝子頻度の分布が時を経るに従って任意抽出による偶然的浮動によって変化していく過程 (1代, 5代, 10代, 15代での分布) を示す (木村, 1986 より)

ここに示す例では, 集団は任意交配する 5 つの雌雄同株個体からなり ($N=5$), A_1 の初期頻度 50% ($t=0$ で $p=0.5$) から出発している. 横軸は集団内の A_1 の頻度を表している. 黒で示す左側の柱は A_1 遺伝子が消失した集団の割合を, 右側の柱は A_1 遺伝子が固定した集団の割合を表している.

に小さいことがよくある. 例えば, 社会構造がよく発達した哺乳動物で, 雄 1 頭が多数の雌を率いて繁殖集団を形成するような場合, 集団の有効な大きさは, 雌の数を 49 匹とすればわずかに 4 である.

2) 突然変異遺伝子の置換と種内への蓄積過程

突然変異遺伝子の置換の 1 つ 1 つは, 集団中に出現した 1 個の突然変異遺伝子が全集団に拡がって固定する (遺伝子頻度が 100% になること. このときもう 1 つの対立遺伝子は消失している) 一連の出来事からなる. このような有限集団中における突然変異遺伝子の頻度変化を図 5-12 に示す. 大部分の突然変異遺伝子は, 繁殖時における配偶子の偶然的な抽出によってわずかの世代のうちに集団から失われていって, 幸運なほんのわずかが長い時間かかって集団全体に拡がる. ここで大切なのは, 個体レベルの遺伝子突然変異と集団レベルの突然変異遺伝子の置換の違いを十分理解することである. 種間で相同なタンパク質を比較してわかるアミノ酸の違いは, 単なる遺伝子突然変異の結果ではなく, 種集団中における突然変異遺伝子の置換の結果である.

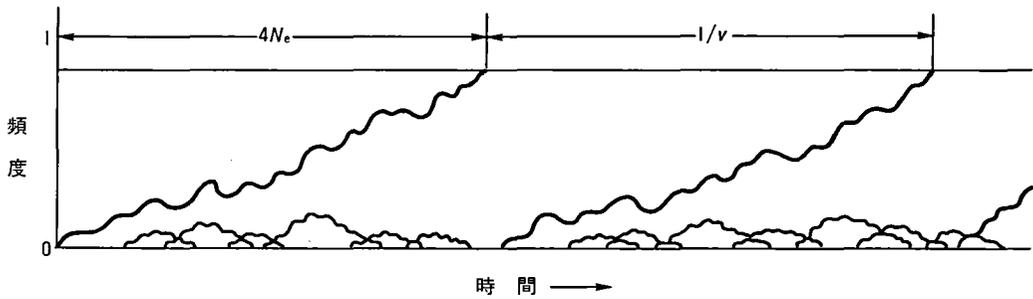


図 5-12 突然変異遺伝子が有限集団中に出現してからの推移

(木村, 1986 より)

固定する運命にある突然変異遺伝子の頻度変化の経路は太い実線で示す。 N_e は集団の有効な大きさ、 v は突然変異率を表す。

突然変異置換の率(速度) k は、図 5-12 で示すように、集団中に現れた突然変異遺伝子が次々に固定されていく率を表す。淘汰に中立な突然変異遺伝子の場合、中立な突然変異の出現率を v とすれば、

$$k = v \quad (1)$$

となる。世代当たりの突然変異置換率で表した進化速度は、集団の大きさや淘汰係数とは無関係で、配偶子当たりの突然変異率に等しい。突然変異の置換がすべて正のダーウィン淘汰(有利な突然変異にはたらく淘汰) s によるものであれば、進化速度 k は、

$$k = 4 N_e s v \quad (2)$$

となる。これは、進化速度が集団の有効な大きさと、淘汰上の有利さと、有利な突然変異が毎世代生じる突然変異率の 3 つの要因に依存していることを意味している。

次に述べるように、アミノ酸の進化的置換速度がそれぞれのタンパク質で系統を問わずほぼ一定であることは、淘汰に中立な場合の突然変異置換速度の予測式(1)に一致している。

(3) 分子進化中立説

1) 遺伝学に基づく生物進化学説の展開

ダーウィンの自然淘汰説は、メンデル遺伝学に裏づけられて、1950 年代前半までにはネオ・ダーウィニズムまたは「進化の総合説」と呼ばれる生物進化を説明する唯一の指導原理として広く認められるようになった。この説は、生物のいろいろな形質はすべて適応進化の産物であり、生物進化は淘汰に有利な、つまり生物の生存と繁殖に都合のよい突然変異が累積的に集団内に蓄積されて起こると主張する。

このような生物進化の研究は、ほとんどが眼に見える表現型を対象として行われてきた。種内の遺伝学的また集団遺伝学的研究は、この説を支持する多くの実験結果を生み出した。しかし、種を越えて交配実験を行うことは不可能で、染色体核型の比較研究以外に種を越えて進化

を論じる手段はなく、大進化については古生物学や形態学、系統分類学などの研究以外にはよるすべがなかった。

しかし、1950年代中頃からの分子生物学の発達は、これを一変させたといつてよい。DNAは現存する地球上のほとんどの生物の設計図を綴る共通言語であり、したがって、遺伝子の直接的産物であるタンパク質のアミノ酸配列を種間で比較して分子レベルでの進化を定量的に扱うことができるようになり、多くの新事実が得られてきた。その1つは、種間のタンパク質のアミノ酸置換数は、種が分かれてからの時間にほぼ比例するという「分子時計」の発見である。もう1つの発見は集団内の遺伝的変異に関わることで、簡便な電気泳動法の適用によって細菌からヒトにいたる各種生物で多量のタンパク質多型がみられたことである。これら2つの新事実を統一的に説明する理論として「分子進化の中立説」が1968年、木村資生によって提唱された。

2) 分子進化中立説

中立説は、タンパク質のアミノ酸配列やDNAの塩基配列の比較研究から明らかになった分子レベルの進化的変化の大部分が、ダーウィン淘汰（はっきりと有利な突然変異の蓄積）によるものではなく、淘汰に良くも悪くもない中立な、またはほぼ中立な突然変異遺伝子が偶然的に浮動することによって起こると主張する。もちろん、適応進化に果たす自然淘汰の役割を否定しているわけではなく、進化の過程で起こるDNAの変化のほんのわずかが本質的に適応的であって、表現型に効果を及ぼさない大部分の分子の置換は生存と繁殖に意味のある効果を与えずに種内に偶然に浮動すると考える。つまり、分子進化の過程では淘汰の強さは非常に小さく、突然変異による出現と偶然的浮動が主役を演じるとする。また、集団中にみられるタンパク質多型などの多量の遺伝的変異は、自然淘汰に中立またはほぼ中立に近い突然変異対立遺伝子の出現と偶然的浮動による偶然的消失とのつり合いで集団中に保有されていると考える。つまり、中立説によれば、これらのタンパク質多型は偶然的に集団中を漂って消失したり固定したりする突然変異遺伝子の動態（分子進化）を、ある時間の一断面で見たものに過ぎない。

(4) 分子進化を支配する法則

分子進化には、今までダーウィンの自然淘汰説によって理解されてきた表現型の進化とは異なる特徴があり、木村と太田（1974）は、これらを5つの法則にまとめた。

① アミノ酸置換で表した進化速度は、分子の機能と三次構造が本質的に変わらない限り、それぞれのタンパク質の間で、各種生物の系統にわたって、アミノ酸座位当たり、年当たりほぼ一定である。

これは、ヅッカーカンドル（Zuckerkanndl）とポーリング（Pauling）が“分子進化時計”と呼んだ速度一定性の仮説である。図5-13はヘモグロビンの α 鎖を8種の脊椎動物で比較したもので、図中の表の中の数値は2種のヘモグロビンを比較したときに異なっているアミノ酸の割合（ p_d ）を%で表している。アミノ酸の置換がポアソンの法則に従うと仮定すると、比較する

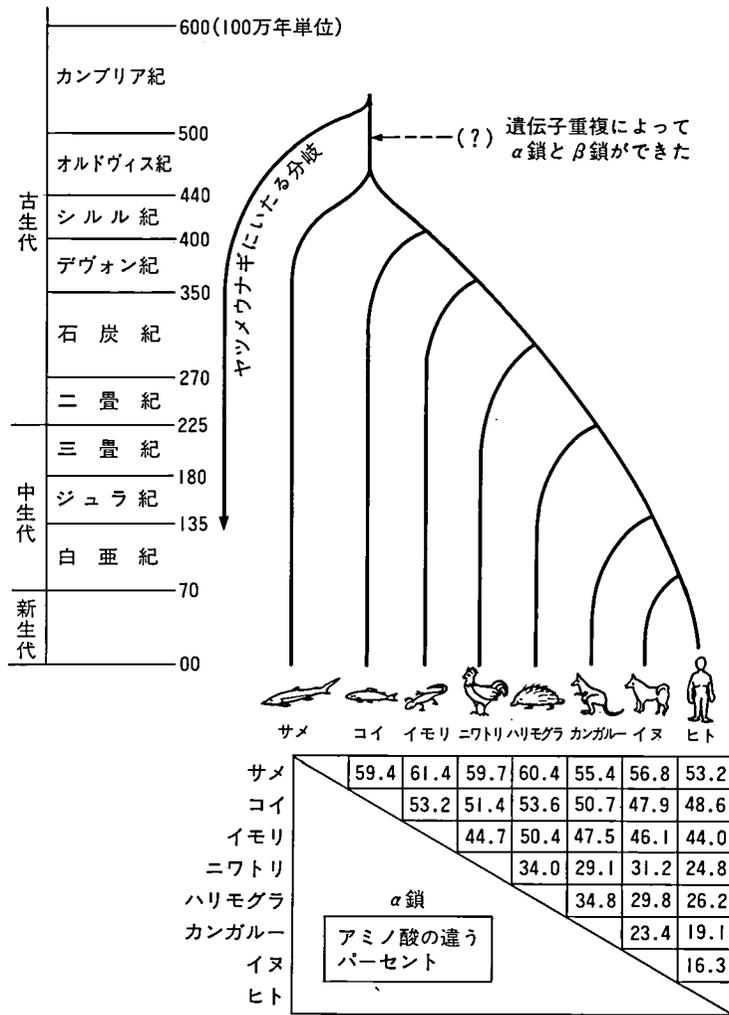


図 5-13 ヘモグロビン α 鎖のアミノ酸配列を 8 つの脊椎動物の間で比較して、互いに異なるアミノ酸のパーセントを系統上の類縁関係および分岐年代とともに示す (木村, 1986 より)

2 つのポリペプチド鎖間のアミノ酸座位当たりの置換の平均数 K_{aa} は

$$K_{aa} = -\log_e (1 - p_d)$$

で表される。 p_d は、2 つのタンパク質のアミノ酸配列を比較したときに違っている数を、比較した全アミノ酸の総数 (n_{aa}) で割った値である。比較している系統の分岐年代が古生物学によって明らかであれば年当たり、座位当たりの進化的アミノ酸置換率 (k_{aa}) が求まる。

$$k_{aa} = K_{aa} / (2 T)$$

T は 2 つのポリペプチド鎖が共通祖先から分岐してからの年数で、係数の 2 は比較しているタンパク質の進化に系統樹の 2 つの枝が関わっているからである。図 5-14 は、図 5-13 のヘモグロビン α 鎖のデータをもとにして計算した、座位当たりのアミノ酸置換の推定値 (K_{aa}) 分岐時

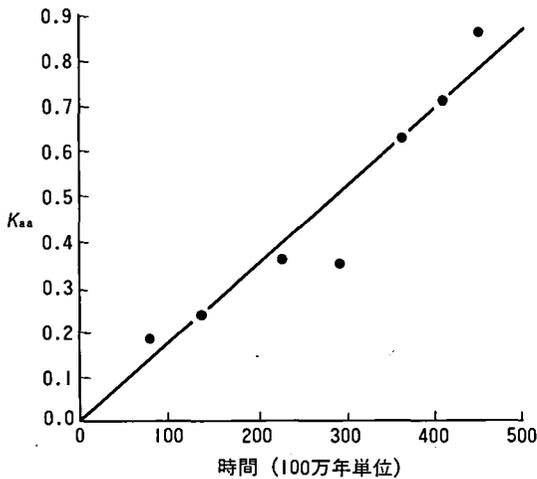


図 5-14 アミノ酸置換の数 K_{aa} (縦軸) と 100 万年単位で表した分岐時間 (横軸)
(木村, 1986 より)

間 (T) との関係を示している。これらの点はほぼ一直線上にあり、ヘモグロビン α 鎖が系統を問わず一定の率 (速度) で進化してきたことがわかる。これらの事実は中立説による予測式 (1) によく一致している。

② 機能的に重要さの低い分子、または分子の一部は、重要さの高いものより突然変異の置換で表した進化速度が大きい。

③ 既存の分子の構造と機能を少ししか乱さない突然変異の置換 (保守的置換) は、そうでないものより進化の過程で起こりやすい。

これは、突然変異が機能的に重要度の低い分子や、分子の一部に起こると、突然変異は有害ではなく淘汰に中立となる確率が大きくなって、偶然的浮動によって集団中に固定される機会が多くなると考えることによって、中立説の立場から単純に説明される。生じるすべての突然変異を中立なものとして考えてみると理解しやすい。

進化速度の式 (2) は次のように書き換えられる。

$$k = f_0 v_T \quad (3)$$

v_T は総突然変異率で、このうちの f_0 の割合が淘汰に中立で、残りの $1 - f_0$ は有害で分子進化には寄与しないとす。つまり、 $f_0 v_T$ は中立突然変異率を表す。

分子進化の保守性については、分子として機能的に重要なものほど“制約”が大きくて有害になりやすく、すべての突然変異 (v_T) のうちで中立なもの割合 f_0 が減ってくると考えればよい。これに対し、機能的に重要度の低い分子では突然変異が起こっても個体の適応度にあまり効果を及ぼさないで、 f_0 は大きくなる。したがって、進化速度は、中立な突然変異率と分子の機能的制約の 2 つの要因によって決まることになる。

表 5-12 にはいくつかのタンパク質の置換率の推定値を示す。進化速度の値はそれぞれのタンパク質で大きく違っているが、これはそれぞれのタンパク質で中立な突然変異率が異なってい

表 5-12 アミノ酸座位当たり年当たりの置換率で表した数種のタンパク質の進化速度

タンパク	年当たり 10^{-9} を単位とした置換率(単位:ポージング)
フィブリンペプチド	8.3
膵臓リボヌクレアーゼ	2.1
ヘモグロビン α 鎖	1.2
ミオグロビン	0.9
インスリン	0.4
チトクロム c	0.3
ヒストン H4	0.01

(木村, 1986 より)

るからと考えることによって, 中立説の立場から説明される。

また, (3)式の f_0 は 1 よりも小さいので,

$$k < v_f \quad (4)$$

となり, 中立説が正しいと, 進化速度には総突然変異率で決まる上限が存在することになる。図 5-15 は同義座位(アミノ酸がかわらないヌクレオチド座位)とアミノ酸座位(アミノ酸がかわるヌクレオチド座位)における進化速度を表したものである。アミノ酸を変えない塩基置換

速度は遺伝子によらずかなり一様に速いことがわかり, 中立説の(4)式を支持している。

④新しい機能をもつ遺伝子の出現には, 常に遺伝子の重複が先行する。

遺伝子重複が生物進化に果たした重要性についてはこれまで多くの研究者によって指摘され

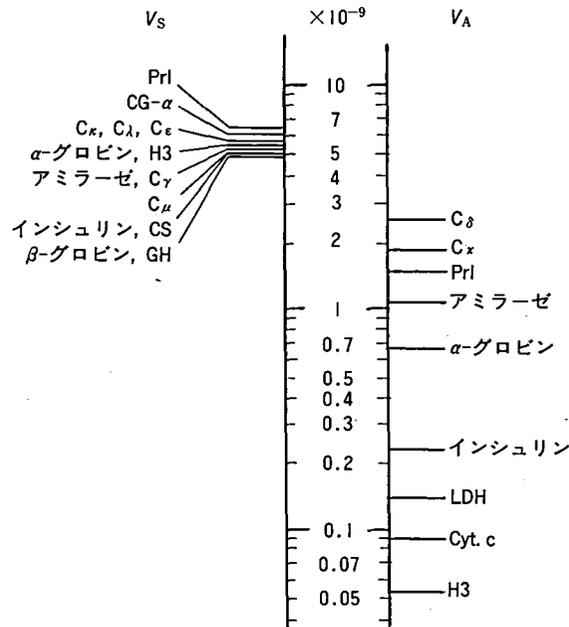


図 5-15 同義座位の進化速度(V_s)とアミノ酸座位の進化速度(V_A)の比較 (宮田, 1984 より)

Prl: prolactin, CG: chorionic gonadotropin, C α , C λ , C ϵ , C γ , C μ : 免疫グロブリン定常域, α , λ , ϵ , γ , μ 鎖遺伝子, CS: chorionic somatomammotropin, LDH: lactate dehydrogenase, cyt. c: チトクロム c, H3: ヒストン III.

てきたが、中立説との関わりで大切なのは、遺伝子が重複すると2つの遺伝子のどちらかは自然淘汰から解放されるので、重複していない1個のときには許されなかったような突然変異も受け入れることができ、偶然的浮動がはたらく条件を作り出すことにある。

無脊椎動物から脊椎動物が進化した過程で全ゲノムの倍数体化(4倍体化)が起こったことが指摘されているが、この過程で、もちろん正のダーウィン淘汰もはたらいたであろうが、偶然的浮動も大きなはたらきをしたに違いない。

⑤明らかに有害な突然変異遺伝子の自然淘汰による除去と淘汰に中立またはわずかに有害な突然変異遺伝子の偶然的固定の方が、明らかに有利な突然変異遺伝子に対する正のダーウィン淘汰よりも進化の過程ではるかに頻繁に起こる。

これは、もとの中立説を発展させたものであり、淘汰に中立な突然変異に加え、ごくわずかに有害な突然変異も分子進化には重要な役割を果たしているという太田の微弱有害突然変異の仮説を取り入れたものである。ここで大切なのは、「中立突然変異」は、淘汰に有利な突然変異の適応度への効果が無限に小さくなったものではなく、有害突然変異の効果が小さくなった極限である。したがって、負の淘汰による障壁が除かれると、突然変異の圧力によって進化的変化が常に起こることを意味する。この典型例が、機能を完全に失った偽遺伝子が最も速く進化しているという発見である。

(5) 種内変異の問題

中立説発表の背景となった事実の1つは、生物種内に分子レベルで多量の遺伝的変異が存在するということであった。これは表現型進化を扱っている限りわからないことであったが、1960年前半のタンパク質、特に酵素タンパク質の変異を電気泳動法で簡単に検出できるようになったおかげで、1966年ごろから多くの生物の酵素遺伝子座で多量の遺伝的変異が発見されることになった。

図5-16は脊椎動物と無脊椎動物における平均のヘテロ接合体の頻度を表している。ここでヘテロ接合体の頻度は対立遺伝子の頻度の2乗和を1から引いたもので、これを調査した全遺伝子座で平均したものが平均のヘテロ接合体の頻度である。この図から、多くの生物で遺伝子座当たりの平均のヘテロ接合体の頻度が0~30%くらいであることがわかる。

中立説は、これらの多型的変異を分子進化の一断面としてとらえ、これらの多型的変異は自然淘汰に中立、またはほぼ中立なものが、突然変異による出現と偶然的浮動による偶然的消失とのつり合いによって集団中に保有されていると考える。突然変異遺伝子の置換過程を示した図5-12を任意の時点で見ると、集団内に数個の対立遺伝子が存在していることがわかる。

これらのタンパク質多型の維持機構の問題については、世界的な中立説対淘汰説の論争をもたらすことになった。ショウジョウバエを用いた向井らの大規模な実験や根井らの統計学的研究は中立説を強く支持してきた。その後、DNA塩基配列のデータが爆発的に増加し、タンパク質多型の問題は立ち消えになった感があるが、大筋は中立説で説明されるであろう。

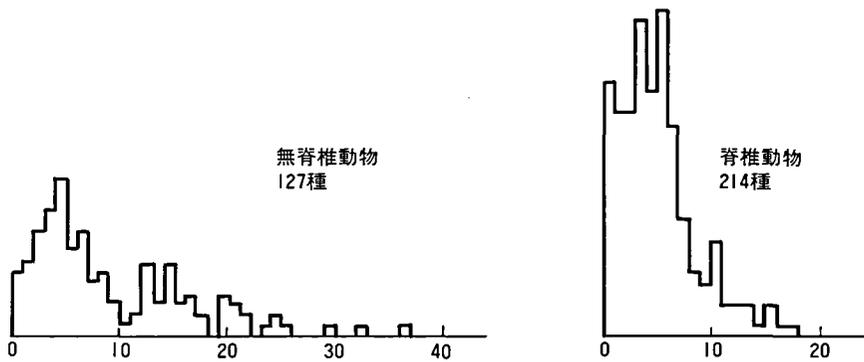


図 5-16 無脊椎動物と脊椎動物における平均ヘテロ接合頻度の分布
(根井, 1990 より)

20 個以上の遺伝子座について調べられた生物種だけが含まれている。

以上、本章では生物集団の進化を考えるときの基礎になる遺伝的変異の維持機構と、分子進化の考え方の基礎になることを重点的に説明してきた。1970 年代からの組換え DNA 技術による研究は、真核生物における DNA 塩基配列レベルでの遺伝子発現の機構を次々と明らかにしてきている。このような分子レベルでの種内の遺伝的変異がどのような経過を経て生物の表現型進化の原動力になっていくのかについてはこれからの課題である。

このような分子レベルでの進化と表現型進化を結びつける仮説を、木村は「生物進化の四段階説」として提唱している。これは「中立突然変異を仲立ちとした表現型大進化の機構論としての四段階説」と呼ばれるもので、4つの段階からなっている。

- ① 既存の淘汰的制約から解放されると、
- ② 表現型における中立的変異が増大する。
- ③ 中立突然変異遺伝子のあるものには淘汰の可能性が潜在しており、新しい環境のもとで正の淘汰がはたらくようになる。
- ④ 個体間淘汰および群淘汰の作用を通して大規模な適応進化が起こる。

この考えの要点は、“大進化が起こるには自然淘汰が一時ゆるむ必要がある”ということ、すなわち、“淘汰的制約からの解放”にある。

いずれにしても、分子レベルでの進化と表現型進化をどのように橋渡ししていくかは、新しい機能をもつ分子がどのような仕組みで起こり、遺伝子発現様式がどのくらい可塑性があって表現型上の大きな変化が起こるのかという問題などととも、中立進化とダーウィン流の自然淘汰がどのようにはたらきあっているのかが、生物進化を考えていく上でのこれからの大きな課題である。