

生物進化における突然変異の重要性

齋藤 成也

要旨：遺伝子（DNA）が自己複製しながら突然変異を生じて少しずつ変化してゆくことが生物進化の根本である。突然変異がなければ、多種類の遺伝子も、生命の多様性も生じなかった。突然変異には、塩基置換、塩基の欠失や挿入などの微小な変化のほかに、遺伝子全体のコピーが生ずる遺伝子重複や、遺伝子のコピー数が増える不等交叉、遺伝子転移、ゲノム重複などが含まれる。これらについて塩基の欠失や挿入を中心に論じた。

はじめに

生命の特徴は、「自己複製」と「物質交代」に要約することができる。自己複製とは、自分のコピーを作り出すことであるが、生命の場合、その中心は遺伝子の本体であるDNAの自己複製である（図1）。また、物質交代ネットワークの根底には遺伝子の発現制御システムがある。したがって、生命が誕生して以来、遺伝子が生命現象の鍵を握り続けていることは明白である。生物学は長い歴史を持つが、遺伝子を中心に研究する「遺伝学」が始まったのは、メンデルの遺伝法則が再発見された1900年以降であり、遺伝子の本体であるDNAの研究が本格化したのは最近20年ほどのことである。しかし、この短期間に生物学における分子レベルの研究が長足の発展をとげた。生命は細胞以前の高分子の集合から発生したと考えられているので、生命現象を本当に理解するには、DNAやタンパク質などの分子レベルまで掘り下げる必要がある。したがって、生物学はこの20世紀後半にいたって、ようやくその幼年期に終わりを告げたといえよう。

現在、地球上には多数の生命が存在し、しかもそれらの生物がそれぞれ独自の遺伝子を多数持っている。これら生物や遺伝子の多様性は、どのように獲得されていったのであろうか。答えは「ローマは一日にしてならず」である。つまり、長大な時間に蓄積した遺伝子の進化が基礎となって、このような多様性が生じてきたのである。さらに、生命の誕生以前からすでに進化的変化は「化学進化」と呼ばれるプロセスとして始まっており、現在に至るまで常にこの変化は続いているのである。

生物の進化にはさまざまな側面があるが、その根本は、遺伝子（DNA）が子孫に受け継がれていきながら、突然変異を生じて少しずつ変化してゆくというプロセスである（図1）。ここでいう突然変異には、塩基配列におけるあらゆる種類の変化が含まれる。これらのうち、DNAのごく一部分が増える微小突然変異には、DNA塩基のひとつが別の塩基に変わる「置換」、何個かの塩基があらたに加わる「挿入」、塩基が脱落する「欠失」などがある（図2）。まずこれらのものから見てゆこう。

塩基置換

生物進化を真に理解するには、塩基配列レベルという根底で生じている現象を探らなければならない。そのひとつとして、これらさまざまな種類の突然変異の

生じる率やその進化速度を知ることは重要である。分子進化学においては、近年急速に量が増えてきた塩基配列データを用いて、さまざまな解析がおこなわれているが、その中心は塩基置換の分析である。塩基置換とは、DNAの4種類の塩基（A, C, G, T）が別のものに置き換わる現象である。塩基置換は大きく転位と転換に分けられるが、転位は化学的に似通った分子のあいだ（プリンどおしとピリミディンどおし）の変化であり、転換はプリンとピリミディン間の変化である（図3）。現在では多数の生物・遺伝子について、塩基置換速度が明らかにされている。たとえば、一般的に転位の方が転換よりおこりやすく、特に動物のミトコンドリアDNAでは、塩基置換の90%以上が転換である。（ミトコンドリアは細胞内小器官のひとつだが、核内の染色体上にある通常のDNAとは別に独自のDNAを持つ。）詳しくは文献1を参照されたい。

このような塩基の置換は、DNAのいたるところで常に生じている。タンパク質のアミノ酸配列などの、生物が生きてゆくために重要な情報を与えている、遺伝子ではないDNA領域で塩基置換が生じた場合、自然淘汰にはかからないので、中立な進化をすることになる。一方、遺伝子DNAの領域で生じると、わずか1個の塩基の変化が生体に大きな変化をもたらす場合がある。

その例として、マラリア原虫に対する耐性を持つ鎌状赤血球の生じるまでを説明しよう。赤血球は体のすみずみに酸素を運ぶ働きがあるが、その中心はヘモグロビンである。図4の最上段には、通常の人を持つヘモグロビンAと塩基が1個変化する突然変異で生じたヘモグロビンSの塩基配列が一部分示してある。17番目の塩基がAからTに変化することによって、6番目のアミノ酸であるグルタミン酸（Glu）がヴァリン（Val）に変化している。塩基が3個からなるコドンとアミノ酸の対応を示した遺伝暗号表をみればすぐわかることだが、タンパク質のアミノ酸配列の情報を与えているDNA領域では、塩基置換によってアミノ酸が変化したたりしなかったりする。この場合は結果としてアミノ酸が変化したのである。

アミノ酸の変化は、タンパク質の中でそれがおこる場所によって、さまざまな影響を与える。タンパク質の機能に影響がほとんどない場合もある。逆に、酵素タンパクで活性中心にアミノ酸の変化がおこると、酵素活性が大幅に低下することもある。また、タンパク質の立体構造がくずれてしまう変化もあり得る。ヘモグロビンSの場合には、タンパク質の表面における変化なので、三次構造の大きな変化はない（図4B）。ところが、この表面の小さい変化が、以下に示すような大規模な影響を引き起こしたのである。すなわち、アミノ酸1個の変化のために、ヘモグロビンの別の場所に以前から存在していた部分と結合しやすくなり、ヘモグロビンSがポリマー化するのである（図4C）。このじゅずつなぎになったヘモグロビンSは、赤血球の中を横断し、これらの柱状分子によって、ついには赤血球全体の形態変化を引き起こされる。すなわち、鎌状赤血球である（図4D）。なんと、塩基1個という、分子レベルの変化が、光学顕微鏡で観察できる細胞レベルの変化を引き起こしたのである。さらに、このような鎌状赤血球を持つ個体は、マラリア耐性となることが知られている。1個の塩基の変化が生体に著しい変化を生じ得るのである。まさに突然変異の威力といえよう。

少数塩基の欠失と挿入

タンパク質のアミノ酸配列の情報を与えているDNA領域では、塩基の欠失・挿入の大多数がそのタンパク質のアミノ酸配列を大きく変化させるために、このような突然変異（アミノ酸配列の読み枠がずれるので、「フレームシフト」と呼

ぶ)は、ほとんどの場合その突然変異タンパク質を持つ個体の生存に不利である。このため、このようなDNA領域では、塩基の欠失と挿入があまりみられない。

最近になって筆者らは、霊長類の核DNAとミトコンドリアDNAの、遺伝子としての情報を持っていないDNA領域の塩基配列データを解析して、欠失と挿入の進化速度を推定した(文献2)。ゲノム内のこのような塩基配列に生じる変化の大部分は自然淘汰をうけず、中立だと考えられるので、これらの領域の塩基配列を分析して得られた進化速度の推定値は、欠失と挿入の突然変異率とみなすことができる(この議論については文献1と文献3を参照されたい)。

われわれは、6領域の塩基配列データを用いた。そのうち4種類は核DNAであり、2種類はミトコンドリアDNAである。欠失・挿入の進化速度が一定であれば、進化時間と欠失・挿入数のあいだに比例関係が成り立つはずなので、横軸に進化時間を、縦軸に系統樹の各枝で1キロベースあたりで生じた欠失・挿入数をプロットした。それに原点を通る回帰直線をあてはめて、傾き(進化速度)を求めた。その結果、核DNAの進化速度は百万年あたり千塩基あたり 0.15 ± 0.01 、ミトコンドリアDNAの進化速度は 2.27 ± 0.21 と推定された(図5)。あきらかに、ミトコンドリアDNAにおける欠失・挿入の進化速度は核DNAよりもはるかに高い。

筆者は以前に1万塩基以上の塩基配列データを分析して、ヒトとチンパンジーの間の遺伝子としての情報を持っていない領域の核DNAにおける塩基置換の進化速度を、百万年あたり千塩基あたり1.4と推定した。したがって、塩基置換は欠失・挿入の約8倍高い頻度で生じていることになる。

ミトコンドリアDNAの遺伝子としての情報を持っていない領域における欠失と挿入の進化速度は、今回百万年あたり千塩基あたり2.3と推定された。つまり、欠失・挿入はミトコンドリアDNAでは核DNAよりも10倍以上高い頻度で生じていることになる。霊長類におけるミトコンドリアDNAの塩基置換速度は百万年あたり千塩基あたり23.7と推定されているが、これは核DNAよりも約17倍高い値である。したがって、核DNAと同様にミトコンドリアDNAでも、塩基置換は欠失・挿入よりもずっと高い頻度で生じていることになる。

このように、ミトコンドリアDNAでも核DNAでも、塩基の置換が高頻度で欠失・挿入は低頻度であり、また塩基置換と欠失・挿入どちらの場合でも、ミトコンドリアDNAでは高速度で核DNAでは低速度という対照的な結果は、塩基置換と欠失・挿入の進化速度ないし突然変異率のあいだに共通のメカニズムが存在することを示唆している。ミトコンドリアDNAにおけるDNA自己複製の効率が核DNAよりも低いために塩基置換速度が速いことがわかっているが、この違いは塩基の置換だけでなく、欠失・挿入にも影響していることが考えられる。

塩基の欠失・挿入を生じる突然変異のなかでも、CACACA...などのような2塩基の繰り返し配列が繰り返し回数を変化させる現象は最近特に注目されている。これらの突然変異は、きわめてその発生率が高く、また塩基の微少な欠失と挿入とは異なるメカニズムで生じているらしい。繰り返し数がある閾値を超えるとリピート数が急増し、それが遺伝病の発病につながる例が、遺伝性のハンチントン病などで知られている。一方、繰り返す単位がもっと長いDNAもあり、これも突然変異率がきわめて高いために、このDNA領域では個体差が大きい。そのため、いわゆる「DNA指紋」と呼ばれる、DNAの個体差を簡便に調べる方法に利用されている。

塩基数が大きく変化する突然変異のいろいろ

地球上の生物はそれぞれ独自の「ゲノム」（個体の持つDNAで最大の構成単位）を持っており、ゲノムの多様性が生物種の多様性を与えている。生物によってゲノムの大きさ（総塩基数）は大きく異なっている。たとえば、ヒトでは約30億個だが、ショウジョウバエはヒトの約20分の1、大腸菌ではヒトの千分の1しかない。このようなゲノムサイズの変化は、塩基数の変化する突然変異が長い進化の過程で蓄積して生じていったものである。

すでに論じた微少な塩基の挿入・欠失に対して、塩基数が大きく変化する突然変異にはいくつかのタイプが存在する。遺伝子全体のコピーが生ずる「遺伝子重複」や、遺伝子のコピー数が減数分裂の際の遺伝子の組み換えによって変化する「不等交叉」、DNA配列の中をあちこち飛び回ることのできるトランスポゾンによる「遺伝子転移」などが含まれる（図6）。さらに、ゲノム全体がまるごと倍増する「ゲノム重複」がある。

各タイプによって、突然変異メカニズムや発生率・進化速度が大きく異なっているだろうが、現象の詳しい分析はまだ十分に行なわれてはおらず、今後の研究が待たれる。いずれにせよ、これらの突然変異によってゲノムサイズが変化することは、生物の進化に不可欠であったといえよう。

機械論を越えて

生物学の歴史をながめたとき、ひとつの視点として生氣論と機械論の対立が続いてきたことがあげられるだろう。生氣論とは、生命が非生命の持っていない独自の法則を持っているという立場であり、一方機械論は、生命と非生命に特別な違いはなく、生命といえども物理化学的法則に従うというものである。ある意味で、生物学の長い歴史は、生氣論に対する機械論の勝利の記録とみなすこともできよう。

20世紀が終わろうとする現在、機械論が生氣論に対する全面的勝利を納めるのはもう目前である。しかし、機械論だけで生命現象を完全に説明することができるだろうか。長い進化を経て生みだされてきた生命の歴史には、偶然性の要素が多分にある。本稿で論じた「突然変異」もまた偶然にランダムに生じるものである。偶然に生じた突然変異のなかで長い時間生き残ってゆくものの大多数は淘汰上中立なものだが、これらもまた偶然に左右される遺伝的浮動によって残ってゆく。さらに、これまで生物が生きてきた生態環境を変貌させる、火山活動、氷河期、大陸移動、あるいは小惑星の激突など、生物界から見れば偶然としか言いようがない多数の要因が存在する。このような、「偶然」が支配する事象は、機械論の枠外である。

突然変異が生成して、あるものは消えてゆき、あるものは残ってゆく。このような過程は、機械論の得意とする論理的な因果関係ですべて説明することは不可能なのである。これは、生命界の事象に限らない。すべてのものは移りゆくのであり、そこには歴史性がかならずひそんでいる。生命現象の場合、その歴史性をもっとも明確に示してくれるのは、時間とともに自己複製分子DNA内に蓄積する突然変異である。

引用文献

文献 1 : 根井正利著, 五條堀孝・斎藤成也共訳 (1990) 『分子進化遺伝学』. 培風館.

文献 2 : 斎藤成也 (1994) 塩基配列の挿入欠失による進化と突然変異のメカニズム. 蛋白質核酸酵素増刊『エポリューション』, 2706-2714頁. 共立出版.

文献 3 : 木村資生 (1988) 『生物進化を考える』. 岩波新書.

図の説明

図 1 : DNA二重らせんの自己複製と突然変異。片方の系統で突然変異が生じたため, 遺伝子 A 1 個から遺伝子 A と遺伝子 A' が 2 個ずつ生じた。

図 2 : 3 種類の微少な塩基の突然変異。

図 3 : 4 種類の塩基のあいだの置換。

図 4 : ヘモグロビン S の突然変異から鎌状赤血球まで。

図 5 : 核 DNA とミトコンドリア DNA における挿入欠失の進化速度の比較。

図 6 : 塩基配列に大きな変化を及ぼす 3 種類の突然変異。四角はひとつの遺伝子を表わす。