

# Special Review

## ABO式およびRh式血液型遺伝子の進化

斎藤成也 北野 誉

ABO式・Rh式血液型の遺伝子はどちらも長い進化の歴史を持つと共に、霊長類においては正の自然淘汰を受けている可能性が高い。本稿では、近縁な塩基配列を分析する系統ネットワーク法をこれらの遺伝子に応用し、その進化の過程を解析した例を紹介する。

### ◆key words

自然淘汰, 系統ネットワーク, 遺伝子系統樹, 遺伝子重複, ABO式血液型, Rh式血液型

### はじめに： なぜ血液型遺伝子を研究するのか

赤血球の膜表面には、タンパク質や糖など多種類の分子が存在し、それらの抗原抗体反応の個体差を“血液型”と呼ぶことが多い。したがって血液型を決定する遺伝子は、細胞表面の様々な分子の物質交代に関与すると言える。細胞表面は細胞内と比べて、バクテリアやウイルスなどの生物や他の細胞と相互作用を起こしやすい場所であるため、そうした生物間相互作用に関与する遺伝子は、分子進化のうえで正の自然淘汰<sup>1)</sup>をより受けやすいことが推測される。そのような遺伝子の候補として筆者らは血液型遺伝子に注目し、研究をしている。

#### Evolution of ABO and Rh Blood Group Genes

SAITOU Naruya, KITANO Takashi

国立遺伝学研究所 進化遺伝研究部門

(斎藤成也) E-mail: nsaitou@genes.nig.ac.jp

国立遺伝学研究所 進化遺伝研究部門助教授。1986年、テキサス大学ヒューストン校大学院博士課程修了, Ph.D. 東京大学理学部助手を経て1991年より現職。総合研究大学院大学遺伝学専攻助教授を併任。

### I. ABO式血液型遺伝子の進化

#### ●1. 霊長類におけるABO式血液型遺伝子の進化

##### 1) それぞれの血液型の特徴

ABO式血液型の遺伝子は、糖転移酵素をコードしている。A対立遺伝子を持つヒトは、多数の細胞表面にN-アセチルガラクトサミン (N-acetylgalactosamine; GalNAc) を末端に有する糖鎖 (A型物質) を持ち、B対立遺伝子を持つヒトはガラクトース (galactose) を末端に有するB型物質を持つ。一方、O対立遺伝子を2個持つホモ接合型のヒトは酵素活性がないために、A型・B型物質の前駆体であるH型物質を持つ。1990年、山本と箱守らのグループが、ヒトのA, B, O各対立遺伝子の塩基配列を決定した<sup>1)</sup>。その結果、A対立遺伝子とB対立遺伝子のコードするタンパク質はアミノ酸が4個異なっており、O対立遺伝子では1塩基の欠失突然変異によるフレームシフトが生じ、糖転移酵素の働きがなくなっていることがわかった。この研究が発表された後、ヒト類集団内におけるABO式血液型遺伝子の塩基配列が多数発表された。それらの関係を示した例を図1に示した<sup>2)</sup>。

##### 2) 系統ネットワークの導入

遺伝子の進化を調べる場合、通常は塩基配列やアミノ酸配列のデータをもとに、遺伝子の系統樹を作

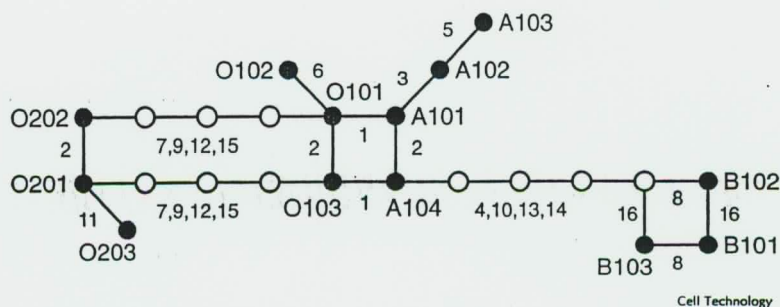


図1 ● ヒトABO式血液型遺伝子の系統ネットワーク

DNAの自己複製の履歴は二分岐系統樹を生成するが、その産物である現在の塩基配列を比較すると、平行置換や遺伝子変換、組換えなどのために、配列間の関係が系統樹モデルでは示すことができない場合がある。このとき、数学のグラフ理論において系統樹をより一般化したネットワークを用いると、複雑な配列間の関係をよりよく示すことができる。

●, ●, ●は実際に観察された対立遺伝子を, ○はそれらの中間タイプを示す。枝上の数字は多型塩基サイトのID番号。

成する。ところが、染色体上にずらっと並んでいる遺伝子は頻繁に組換えや遺伝子変換を行うので、そのたびに新しいハプロタイプが生成される。すると、個々の相同な塩基サイトについては、DNAの自己複製の履歴を反映した系統関係が常に存在するが、それらを並べた塩基配列が1つのまとまりとして子孫に伝わるとは必ずしも言えなくなる。この場合、系統樹の概念を拡張した“系統ネットワーク”を作成することが有用である。図1はこの方法を用いたもので、通常の遺伝子系統樹とは明らかに異なるが、これはABO式血液型遺伝子の中で過去に組換えなどが生じたためと思われる。

ヒト以外の霊長類でもABO式血液型は存在するが、不思議な分布をしている。チンパンジーではA型とO型しかなく、ゴリラはB型だけである。オランウータンや旧世界猿では、A対立遺伝子とB対立遺伝子のどちらも見つかっている。このため、これら2つの対立遺伝子は、霊長類の進化のかなり古い時代から共存してきたという仮説があった。そこで、山本ら<sup>3)</sup>とKleinら<sup>4)</sup>が相次いで霊長類におけるABO遺伝子座の塩基配列を決定した。筆者らは、これらのデータにも系統ネットワークを応用した<sup>5)</sup>(図2A)。全体として無根系統樹に似ているが、正方形がつながったり立方体が現れているのは通常の系統樹にない特徴である。これは、複数の塩基サイトが互いに矛盾する系統関係を支持する場合に生じる。

例えば、ゴリラ(すべてB型)とヒトのB型には、ヒトを含めた他のすべての塩基配列と共通に異なっているサイトがあるが、それらは別の塩基サイト(513番)でヒトのABO式血液型の遺伝子すべてが共通に持っている塩基の分布パターンと矛盾する。このようなことから、“田”の字のネットワーク構造が生じるのである。

### 3) 系統ネットワークによってわかること

この系統ネットワークには多数の系統樹が含まれている。その中で、最も現実的だと思われる系統樹が図2Bである<sup>5)</sup>。この系統樹から、ヒト、ゴリラ、ヒトのB型対立遺伝子は、それぞれ独立にA型対立遺伝子から生じたことが予想される(図2Bの破線)。つまり、ヒト、類人猿、旧世界猿の共通祖先での、ABO式血液型の共通祖先遺伝子は、A対立遺伝子タイプであったと考えられる。もっとも、オランウータンにもB型が存在するし、テナガザルにもA型とB型が存在する。またニホンザルも大部分の個体はB型である。このように、系統進化上のいくつかの種でA型とB型が存在すると、どちらが祖先遺伝子かはっきりしなくなる。そこで現在、筆者らは霊長類のいくつかの種におけるABO式血液型遺伝子の配列決定を進めている。

ABO式血液型の遺伝子は、通常の遺伝子が従う中立進化パターン<sup>6)</sup>には当てはまらないようである。第1に、糖転移酵素の活性がないにもかかわらず



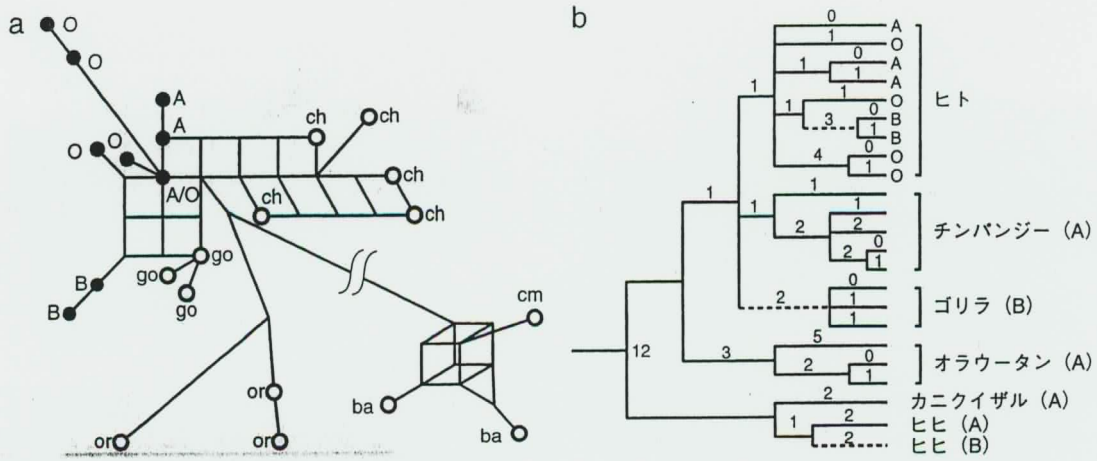


図2 ● 霊長類のABO式血液型遺伝子の進化的関係

a: 系統ネットワーク。●, ●, ●, ●はヒト, それ以外はヒト以外の遺伝子を表す。  
 ba; ヒヒ, ch; チンパンジー, cm; カニクイザル, go; ゴリラ, or; オランウータン。  
 b: 系統ネットワークから推定される系統樹。

図中の数字は, それぞれの進化の枝で生じた塩基置換数を表している。破線はB対立遺伝子のA対立遺伝子からの分岐を示す。

Saitou N, et al: Mol Biol Evol (1997) 14: 399-411 より改変。

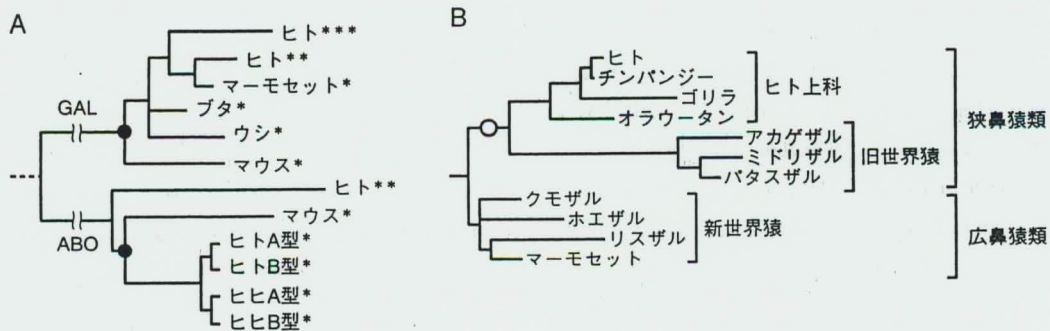


図3 ● ABO式血液型遺伝子と GAL 遺伝子の進化

A: ABO式血液型遺伝子と GAL 遺伝子の系統樹。●は哺乳類とゲッ歯類の分岐点を示す。\*は機能遺伝子, \*\*は偽遺伝子, \*\*\*はプロセス型偽遺伝子を示す。

B: 霊長類における GAL 遺伝子の系統樹。○は偽遺伝子化を示す。

Saitou N, et al: Mol Biol Evol (1997) 14: 399-411 より改変。

ず, O対立遺伝子の頻度がかなり高いことが挙げられる。重要な物質交代を担っている酵素遺伝子の場合, 酵素活性が失われるような突然変異は個体の生存にきわめて不利なので, 子孫を残しにくくなるはずである。したがって, ABO式血液型に關与する糖転移酵素は, ヒトの個体維持に必ずしも必要ではないと考えられる。だが, ABO式血液型の遺伝子は脊

椎動物が出現した5億年以上前から延々と生き残ってきたと筆者らは推定しており(後述), このことから, この遺伝子には弱いながらも何らかの存在意義があると考えられる。

第2に, 霊長類の多くの種でA型とB型の対立遺伝子の共存が見られることが挙げられる。この遺伝子がなぜこのような変異パターンを示すのかはまだ

よくわかっていない。バクテリアやウイルスなどの感染を防ぐのにある程度の効果があるのではないかと考えられている。しかし、これらは仮説にすぎず、将来の検証が待たれるところである。

## ●2. ABO式血液型遺伝子とGAL遺伝子の進化

遺伝子重複が起こると、2個の遺伝子コピーはそれぞれ独立に塩基置換などの突然変異を蓄積するが、その中には偽遺伝子となるものも多い。偽遺伝子は正常なタンパク質を作り出すことができないので、その意味では死んでいるが、遺伝子DNAそのものは、ゲノムの中に留まって親から子へと伝えられていく。

糖転移酵素の1つである $\alpha$ -1,3ガラクトース転移酵素( $\alpha$ -1,3-galactose transferase; GAL)は、直列遺伝子重複によってABO式血液型遺伝子と分岐したものである。ヒトゲノム中ではどちらの遺伝子も9番染色体長腕に位置している。図3Aは筆者らが近隣結合法<sup>2)</sup>を用いて作成したABO式血液型遺伝子とGAL遺伝子の系統樹である<sup>5)</sup>。どちらの遺伝子もヒトとマウスにあり、哺乳類とゲッ歯類の分岐はおよそ1億年前であると推定される。これら2種類の遺伝子が遺伝子重複を起こして誕生したのはそれよりずっと以前なので、脊椎動物の共通祖先がいたおよそ5億年前まで遡るようである。

GAL遺伝子は、ヒトでは偽遺伝子になっており、イントロン部分のないプロセス型のGAL偽遺伝子も存在する。一方、マウス、ブタ、ウシなどの哺乳類はGAL機能遺伝子を持っており、新世界猿であるマーモセットでも機能遺伝子のままである。霊長類の中でさらに詳しく見たのが図3Bである<sup>5)</sup>。GAL遺伝子は狭鼻猿類(旧世界猿とヒト上科の総称、ヒト上科にはヒトと類人猿が含まれる)が広鼻猿類(新世界猿)と分岐した後に偽遺伝子化していることがわかる。偽遺伝子化した後は、機能を保ったままでいる新世界猿のGAL遺伝子よりも枝が長くなっており、進化速度が速くなっていることがわかる。これは、偽遺伝子の通常の中立進化<sup>1)</sup>パターンからの予想と一致している。

ウシやマウスなどの哺乳類および新世界猿などの霊長類ではGAL遺伝子が機能しているのに、ヒトを含む狭鼻猿の霊長類でGAL遺伝子が偽遺伝子化した

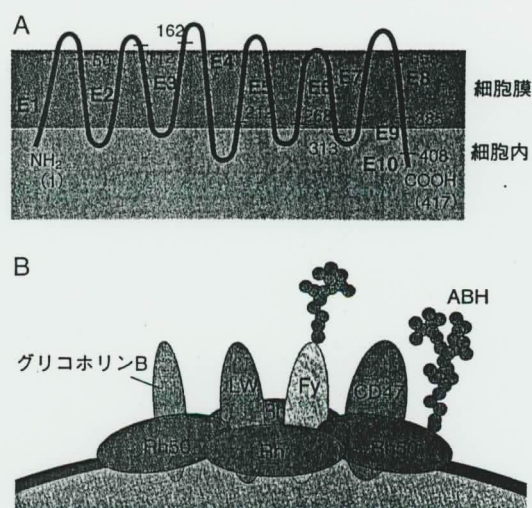


図4 ● Rh式血液型遺伝子産物の構造

A: アミノ酸の水性から予測されたヒトのRhタンパク質の構造。横棒はエクソンの区切りで、数字はそのアミノ酸の位置を示しており、各エクソンはEで示す。

B: 赤血球膜上でのRhタンパク質を含んだ複合体のモデル。この複合体にはRh, Rh50のほか、MN式血液型のグリコホリンB抗原タンパク質や、ダフィー式血液型のFy抗原タンパク質などが付加されていると予想される。

Blancher A, et al eds: Molecular Biology and Evolution of Blood Group and MHC Antigens in Primates (Springer, New York): 1997より転載。

のはなぜだろう。いくつかの可能性が考えられるが、中立進化を仮定すると、これらの霊長類の系統では何らかの理由でGAL遺伝子が働く必要がなくなったということになる。

ところが、偽遺伝子化した後の進化パターンは中立であっても、細胞表面の糖鎖構造の違いを考えると、次のような仮説が考えられる。狭鼻猿類の祖先が新世界猿の系統と分かれた後、この酵素の作り出す糖鎖構造とよく似た糖鎖を持つ悪性のバクテリアやウイルスに感染されてしまった。このような状況になると、GAL遺伝子が偽遺伝子化した個体のほうがGALが作り出していた糖鎖に対する抗体を作れるので、このバクテリアを攻撃することができ、より強い免疫力が生じる。GALを作る個体は、自分と似た糖鎖抗原を持つバクテリアは攻撃しにくく、この仮説が正しければ、GAL遺伝子が偽遺伝子化した個体のほうが生存に有利だったことになる。

もちろんこれは1つの仮説である。もしかしたら、



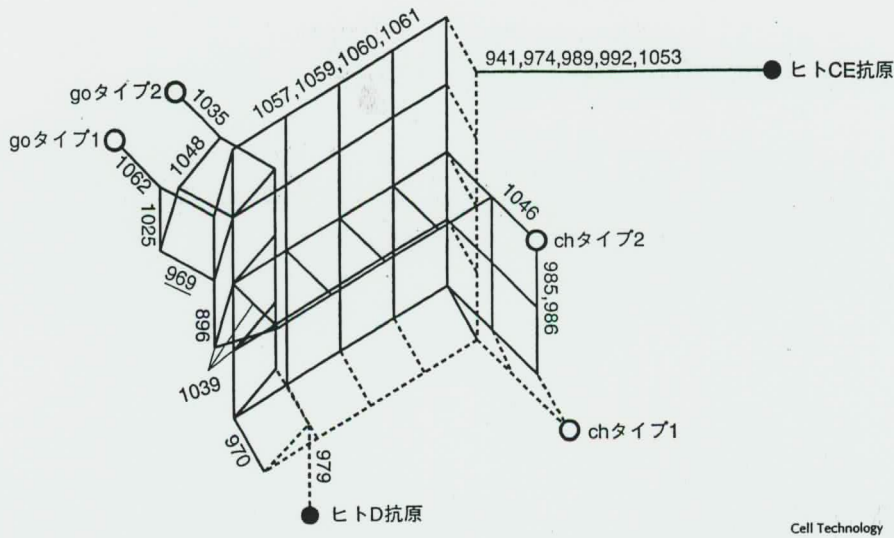


図5 ● ヒト上科のRh式血液型遺伝子の系統ネットワーク

エクソン7の塩基配列を用いて作成した。チンパンジーとゴリラの2つの遺伝子は、ヒトのD、CE遺伝子のどちらと順系相同（オルソログ, orthologue）であるか、明らかではない。そのため、仮にタイプ1、タイプ2と呼ばれている。なお、チンパンジーにおいては3つの遺伝子座の存在が示唆されているが、現時点では、2つのタイプしか報告されていない。

各枝の数字は変化のあった塩基サイトを示している。破線は第四次元を表す。

GAL遺伝子はまったく必要がないというわけではな  
いがあればあったほうがよい、という程度のものな  
のかもしれない。生物は膨大な進化の歴史を引き  
ずっており、きちんとした設計に基づいて組み立て  
られているわけではない。したがって、今後このよ  
うなあいまいな機能を持った遺伝子が、ゲノム中か  
ら多数発見されるだろう<sup>8)</sup>。

## ■ II. Rh式血液型遺伝子の進化

### ● 1. Rh式血液型抗原の本体は膜貫通タンパク質

Rh式血液型の抗原は、ABO式血液型の抗原が糖鎖  
であるのと異なり、赤血球膜上に存在するタンパク  
質である。1990年、ヒトのRh式血液型遺伝子の  
cDNA配列が決定され<sup>9), 10)</sup>、従来の2学説（Wiener  
の1遺伝子座説とFisherの3遺伝子座説）で主張さ  
れていたような1遺伝子座でも3遺伝子座でもなく、  
D遺伝子座とCE遺伝子座という2遺伝子座から構成  
されていることが明らかになった。さらに、Rh(+)と  
Rh(-)はD遺伝子座からのD抗原の有無によっ  
て、一方C/cとE/eの抗原はそれぞれ対立的に発現す  
るCE遺伝子座からの産物の4つまたは1つのアミノ

酸の変化によって決められているということが示さ  
れた<sup>11)</sup>。それぞれの遺伝子は10個のエクソンから構  
成されており、遺伝子座は1番染色体短腕に位置し  
ている。これらの遺伝子産物（Rhタンパク質）は、ア  
ミノ酸配列の特性から12回貫通の膜タンパク質であ  
ると予測された（図4A）<sup>12)</sup>。さらに、Rhタンパク質  
は相同性のある50kDaの糖タンパク質（Rh50）と共  
に四量体を形成し、赤血球細胞膜表面上に存在すると  
考えられている（図4B）。Rh50遺伝子は、6番染色体  
短腕に位置しており、Rh式血液型遺伝子と同様に10個  
のエクソンから構成されている<sup>13), 14)</sup>。

その後、ヒト以外の霊長類においてもRh式血液型  
遺伝子のcDNA配列が決定された<sup>15)~17)</sup>。Rh式血液  
型遺伝子は、旧世界猿では遺伝子座は1個、ヒト上科  
では遺伝子重複により2個（チンパンジーでは3個）  
になっている。筆者らは、これらの塩基配列を用い  
て分子進化学的分析を行っている。各エクソンごと  
に系統ネットワークを作成し、塩基変化のパターン  
を見た。図5はヒト上科のRh式血液型遺伝子の第7  
エクソンの塩基配列を用いて作成した系統ネット  
ワークであり、かなり複雑な構造が見られる。他の

表1 ● 1塩基サイト当たりの同義置換数 ( $d_s$ ) と非同義置換数 ( $d_n$ ) の比較

	ヒト対カニクイザル	マウス対ラット
<i>Rh</i> 遺伝子の $d_s$	$0.071 \pm 0.016$	$0.226 \pm 0.030$
<i>Rh</i> 遺伝子の $d_n$	$0.115 \pm 0.011$	$0.098 \pm 0.011$
<i>Rh50</i> 遺伝子の $d_s$	$0.049 \pm 0.013$	$0.200 \pm 0.028$
<i>Rh50</i> 遺伝子の $d_n$	$0.057 \pm 0.008$	$0.058 \pm 0.008$

Kitano T, et al: Biochem Biophys Res Commun (1998) 249: 78-85 より改変.

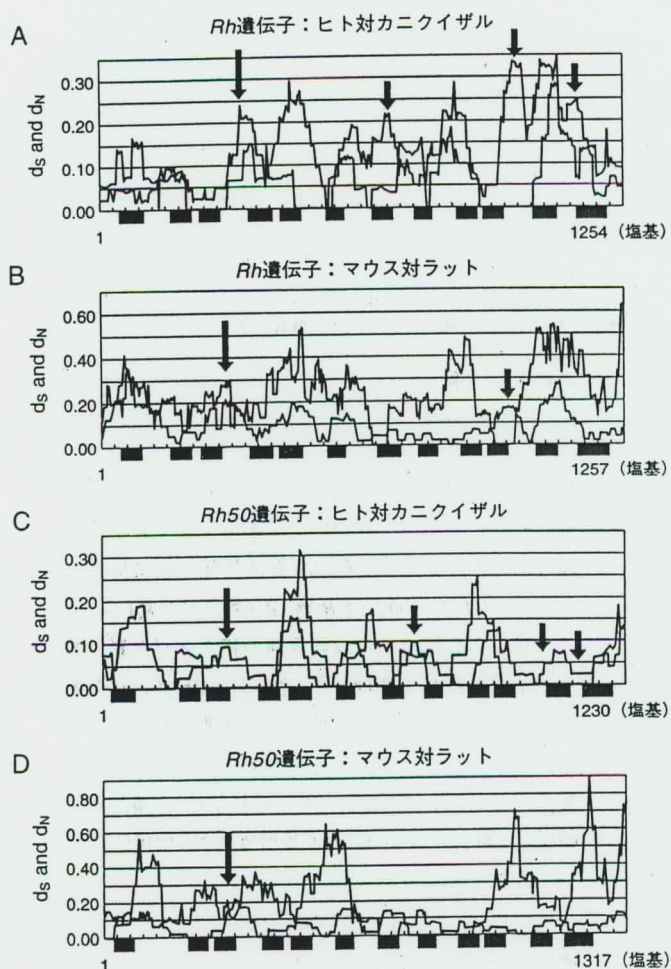


図6 ● ウィンドウ解析による塩基の同義置換と非同義置換の分布

それぞれのグラフの縦軸は同義置換(紫)と非同義置換(青)を示し、横軸は塩基サイトを示す。また、横軸の四角は膜貫通領域を示す。

図中の矢印はすべて同義置換よりも非同義置換のほうが高くなっている領域を示している。

→ (第3と第4の膜貫通領域の間): 細胞表面に位置しており、これはA~Dの4つの比較すべてにおいて観察された。

→ (第7と第8の膜貫通領域の間): 細胞表面側に位置しており、AとCで観察された。

→ (第11と第12の膜貫通領域の間): 細胞表面側に位置しており、AとCで観察された。

→ (第10と第11の膜貫通領域の間): 細胞内側に位置し、Dを除いたすべてで観察された。

Kitano T, et al: Biochem Biophys Res Commun (1998) 249: 78-85 より転載.

エクソンも同様に複雑なネットワーク構造を示している。平行四辺形が多いなど、複雑で明確な系統樹構造を形成していないということは、2個のRh式血液型遺伝子座間で遺伝子変換などが生じたために、配列全体の系統関係が壊されたことを強く示唆する。これらの配列解析から、霊長類のRh式血液型遺伝子

において正の自然淘汰が生じていた可能性も示唆されている(北野ら;未発表)。

## ● 2. 哺乳類におけるRh式血液型遺伝子とRh50遺伝子の進化

筆者らは、霊長類以外でのRh式血液型遺伝子の進化を考察するために、マウスとラットにおけるRh式



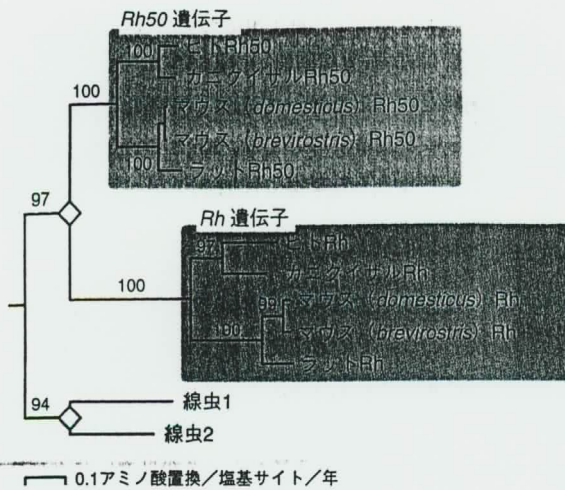


図7 ● Rh式血液型遺伝子, Rh50遺伝子およびそれらの関連遺伝子の系統樹

アミノ酸配列を用いて近隣結合法により作成した。樹根は海綿動物の相同遺伝子を用いて決定した。各枝の数字はブートストラップ値を、◇は遺伝子重複を示す。  
Kitano T, et al: Biochem Biophys Res Commun (1998) 249: 78-85 より転載。

血液型遺伝子に相当する遺伝子のcDNAの全コード領域を決定した<sup>18)</sup>。大腿骨の骨髓細胞からRNAを抽出し、degenerate PCRによって遺伝子配列の一部を決めた後、5'および3'RACE-PCR (rapid amplification of cDNA ends-PCR) を行った。さらに、Rh50遺伝子のcDNAの全コード領域をマウス、ラット、カンクイザルにおいても同様の方法で決定し、哺乳類におけるRh式血液型遺伝子とRh50遺伝子の進化パターンについて分析した<sup>18)</sup>。

表1に霊長類とゲッ歯類におけるRh式血液型遺伝子とRh50遺伝子の、1塩基サイト当たりの同義置換数 ( $d_s$ ) と非同義置換数 ( $d_n$ ) を示した<sup>18)</sup>。ヒトとカンクイザルの間では、両方の遺伝子でアミノ酸を変化させる非同義置換数のほうが同義置換数よりも高く観察されたのに対して、マウスとラットの間では、両方とも同義置換数のほうが高い値を示した。このことは、霊長類ではRh式血液型遺伝子の正の自然淘汰が起こるのに対し、ゲッ歯類では起こっていないことを示唆しているが、その原因や機構についてはまだよくわかっていない。

図6は、霊長類とゲッ歯類におけるRh式血液型遺伝子とRh50遺伝子の塩基の同義置換と非同義置換の分布をウィンドウ解析<sup>注3)</sup>したものである<sup>18)</sup>。図中の矢印で示したように、同義置換よりも非同義置換のほうが高くなっている(正の自然淘汰を示唆する)領域がいくつか観察された。赤い矢印で示した第3と第4の膜貫通領域の間にある非同義置換のピーク

は細胞表面に位置しており、これは図6A~Dの4つの比較すべてにおいて観察された。緑色の矢印で示した第7と第8の膜貫通領域の間にある非同義置換のピークは細胞表面側に位置しており、霊長類のRh式血液型遺伝子(図6A)とRh50遺伝子(図6C)の両方で観察された。青色の矢印で示した第11と第12の膜貫通領域の間にある非同義置換のピークは細胞表面側に位置しており、霊長類のRh式血液型遺伝子(図6A)とRh50遺伝子(図6C)の両方で観察された。ヒトでは以上の領域にRhの抗原性を決定するアミノ酸サイトが含まれており、明らかに細胞膜表面に位置すると考えられる。一方、橙色の矢印で示した第10と第11の膜貫通領域の間にある非同義置換のピークは、ゲッ歯類のRh50遺伝子(図6D)を除いたすべてで観察されたが、この領域は細胞内側に位置していた。

以上のことから、Rh式血液型抗原タンパク質は、細胞表面側に位置するアミノ酸の変化が大きいという傾向が、特に霊長類で見られることがわかる。これは、Rh式血液型タンパク質が、細胞表面で生じる何らかの相互作用により進化している可能性を示唆するものである。

● 3. Rh式血液型遺伝子に至る進化

図7に、Rh式血液型遺伝子とRh50遺伝子のアミノ酸配列を用いて、近隣結合法によって作成した系統樹を示した<sup>18)</sup>。各枝の数字は、各枝の信頼度を統計的に評価するブートストラップ値を示している。

哺乳類の遺伝子以外では、線虫のゲノム塩基配列から予測された2個の遺伝子、および外群として海綿動物から発見された相同遺伝子が含まれている。

この系統樹の枝の長さを比べて見ると、*Rh50*遺伝子の各枝のほうがRh式血液型遺伝子の各枝よりも短く、およそ1/3ほどである。このことから、*Rh50*遺伝子のほうがRh式血液型遺伝子よりも進化速度が遅く、より重要な機能を保持していると推測される。また、これらの遺伝子の祖先型は*Rh50*遺伝子に類似したもので、それからRh式血液型遺伝子が分化してきたと考えられる。なお筆者らは、アフリカツメガエルとメダカからも*Rh50*遺伝子と順系相同(オルソログ, orthologue)と考えられるcDNA配列を得ている(北野ら;未発表)。

Rh式血液型遺伝子と*Rh50*遺伝子は、どのような遺伝子から進化してきたのかを分析するため、相同性検索を行った。その結果、いくつかのアンモニウムトランスポーター遺伝子が得られた。これらも12回貫通の膜タンパク質と予測されている。アンモニウムトランスポーター遺伝子がアンモニウムイオンを細胞内に取り込む働きを持つことから、Rh式血液型遺伝子と*Rh50*遺伝子の機能は、単細胞生物においてエネルギー供給に必要なアンモニウムトランスポー

ターから分化し、哺乳類において発現場所が血球系細胞(特に赤血球細胞)に限定され、おそらく何らかの機能の変化を伴って進化してきたと考えられる。さらに霊長類においては、Rhという抗原性がRh式血液型遺伝子の産物に付加されたと考えられる。

## おわりに

以上はABO式・Rh式血液型遺伝子という2つの遺伝子についての進化史を推定したのだが、血液系で発現する多数の遺伝子について同様の解析を行い、それらを重ね合わせれば、血液系全体がどのように進化してきたかを考察することが可能になるだろう。実際、斎藤と太田<sup>19)</sup>は筋肉系に発現する遺伝子の系統樹を重ね合わせることによって、筋肉組織の進化を推定している。

血液系は、脊椎動物だけに存在する本来の免疫系よりも分布が広く、かなりの動物に存在している。本稿で論じた血液型は赤血球で発見されたものだが、その起源は、赤血球以外の細胞で発現している分子にたどりつくはずである。さらに今後は、血液型の遺伝子に留まらず、物質輸送系や抗凝固系など他の血液系の遺伝子も総合的に比較することが重要であろう。

注1 正の自然淘汰と中立進化  
遺伝子進化の中で長期間残っていく突然変異の大多数は、生存に有利でも不利でもない中立進化に従っているが、少数の生存に有利な突然変異は自然淘汰を受けて残っていく。通常、自然淘汰は生存に不利な突然変異遺伝子をつまみ出す負の方向に働き(負の自然淘汰)、この結果これまでの遺伝子が残っていく。しかし、生存に有利な突然変異遺伝子を選ぶという正の方向に働くと(正の自然淘汰)、塩基やアミノ酸の変化が中立進化の場合よりも加速される。

注2 近隣結合法 (neighbor-joining method)  
1987年に斎藤と根井によって発表された方法で<sup>7)</sup>、距離行列から無根系統樹を効率よく、しかも高速に作成する方法。日本語の解説は、文献20)をご覧ください。斎藤の作成したプログラム群は

<ftp://ftp.nig.ac.jp/pub/mac/TreeTree/> から取得できる。そのほか、MEGA, ClustalW, PHYLIP, MOLPHY, PAUP\* など、多数のパッケージにこの方法がある。

注3 ウィンドウ解析 (window analysis)  
1996年に遠藤と五條堀によって発表された方法で<sup>21)</sup>、対象となる遺伝子の多重整列を部分的に区切って、塩基の置換率を解析する方法。最初の20コドン(60塩基)をウィンドウとして、その中で塩基の同義置換と非同義置換を計算する。次に、ウィンドウを1コドンずらしてから同様に計算する。これを最後まで繰り返すことによって、遺伝子配列のどの領域に同義置換または非同義置換が蓄積しているかを解析する。解析プログラムは <ftp://ftp.nig.ac.jp/pub/Bio/wina/> から取得できる。