

# 遺伝子系統樹

斎藤 成也

国立遺伝学研究所進化遺伝研究部門 助教授



遺伝子系図、遺伝子系統樹、遺伝子重複、順系相同、傍系相同、分子進化、分子系統学、ABO式血液型遺伝子、Rh式血液型遺伝子。

## ■はじめに—進化学における遺伝子の重要性

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、言うまでもなく長大な期間に蓄積した遺伝子の進化が基礎となって生じてきたのである。遺伝子の本体であるDNAは自己複製分子であり、DNA1個から2個、4個とねずみ算式に増えてゆく。DNA分子のこれらの関係は人間の親子関係に似ているので、「遺伝子系図」と呼ぶ。と言うよりも、DNAの自己複製こそが個体の親子関係の根底なのである。長い時間が経つと、一つのDNA分子から多数の子孫分子が出現するが、その中には突然変異を生じる系統も出てくるだろう。それらの突然変異は、DNAの自己複製とともに子孫DNAに継承されてゆくので、分子が枝別れしていく履歴を与えてくれる。したがって、現存する生物の持つDNAを比較すれば、過去の進化のパターンを復元することが可能である。このように、生命現象の根元であるDNAの自己複製の履歴と直結し、また進化の原動力である突然変異がそこに表わされていることから、遺伝子の進化を表わすのにもっとも適切なのは、遺伝子の系図であり、後述する遺伝子の系統樹である。分子生物学が発展するにつれて、遺伝子の持っている情報を体现しているタ

ンパク質や、遺伝子本体であるDNAをくわしく調べることが可能になり、遺伝子レベルでの進化である「分子進化」の研究が1960年代に始まった。現在では分子生物学の論文で遺伝子の進化を系統樹を用いて論じるのが当たり前になっている。

## I. 遺伝子系図と種系統樹

では、遺伝子系図とは、どのようなものなのだろうか？ここで、ヒトゲノムの中の多数の遺伝子のうちのある特定のものに注目し、そのかわりに自分を含めた地球上の人間全体を考え、時間の流れを遡ってみよう。すると、すべての人類が親類関係であることが明確にわかる。遺伝子を比べてみると、たとえあかの他人同士であっても、それらの遺伝子の祖先をたどってどんどん遡ってゆけば、いずれは共通の祖先遺伝子にたどりつく。これは遺伝子の本体であるDNAが自己複製を行なっていることの当然の帰結である。従って、世界中の人間の共通祖先遺伝子が必ず存在する。このように、よく似通っている遺伝子の系統関係を表わした図を「遺伝子系図」と呼ぶ。

図①は、常染色体上のある遺伝子座における遺伝子の系図を模式的に示したものである。四角は個体を、その中の2個の丸はその遺伝子座の一対の対立遺伝子を表わす。個体1と個体2は、3世代前の祖父母の一人

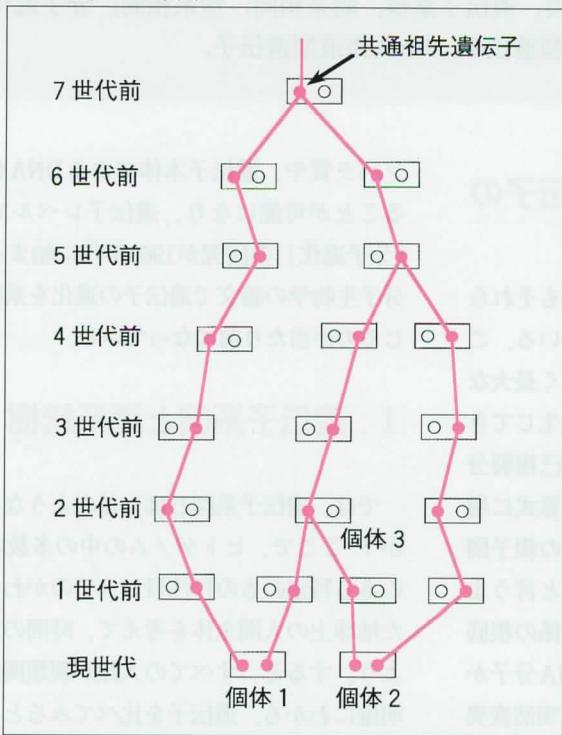
Naruya Saitou

Laboratory of Evolutionary Genetics, National Institute of Genetics, Associate Professor

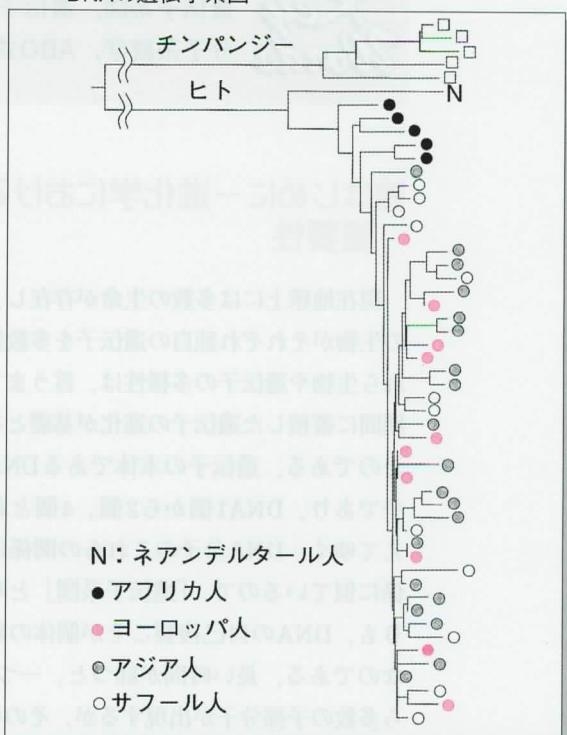
E-mail: nsaitou@genes.nig.ac.jp

: Gene Phylogeny

図① 常染色体上のある遺伝子座における2個体4個の遺伝子の系図



図② ヒトとチンパンジーの系統関係を示すミトコンドリアDNAの遺伝子系図



(個体3)が同一なので、またいとこ関係にある。この遺伝子座では、7世代遡ると現世代における4個の対立遺伝子の共通祖先遺伝子が現われるが、血縁関係にない人間同士をくらべると、共通祖先遺伝子に到達するには何百世代も遡らなければならないことが多い。

真核生物の細胞で、核内の染色体と独立に親から子に伝わるミトコンドリアDNAは、ヒトの場合塩基総数が約16,500個で、核内のDNAに比べてずっと少なく、しかも組み換えを起こさない。ヒトを含む脊椎動物では、ミトコンドリアDNAは母性遺伝をするので、この遺伝子の系図は女性のみをたどった系図と考えることができる。一方、男性の持つY染色体は必ず父親から伝えられるので、Y染色体は男性のみをたどる遺伝子の系図を作り出す。遺伝様式にこのような性質があるので、男性と女性で子どもの残し方に大きな違い

がある時には、核内のDNAとは異なるパターンを示すはずである。

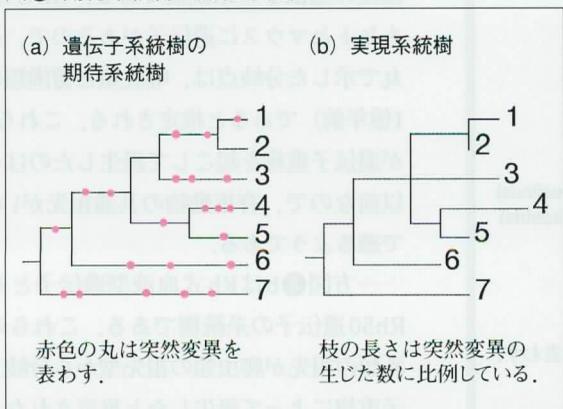
進化の過程で生じた突然変異は、現在生きている生物のDNAの中に蓄積しているので、現生生物の遺伝子を比較することによって、進化の道筋を復元することが可能になる。現生生物の系統関係を推定するのに遺伝子を用いるのは強力な方法であり、この研究分野を「分子系統学」と呼ぶ。もっとも、系統樹と言うと、従来は生物種の系統関係（種系統樹）のことだったが、実は遺伝子の自己複製を直接反映する遺伝子の系図の方が基本なのである。具体例をあげよう。図②は、ヒトとチンパンジーの、ミトコンドリアDNAのDループと呼ばれる塩基配列をDDBJ/EMBL/GenBank国際塩基配列データベースからとってきた配列を用いて、近隣結合法を用いて作成したものである。それぞれの

生物種の遺伝子系図が合体して、種系統樹を構成している様子がわかる。ヒトの中にはネアンデルタル人の配列データも含めてあるが、現代人全体のまとまりの外側に位置していることがわかる。現代人は居住域で4大陸に分類されており、このうち、サフル人（オーストラリア大陸とニューギニア島の先住民）は氷河期にこれらが合体していたサフル大陸にちなんでいる。

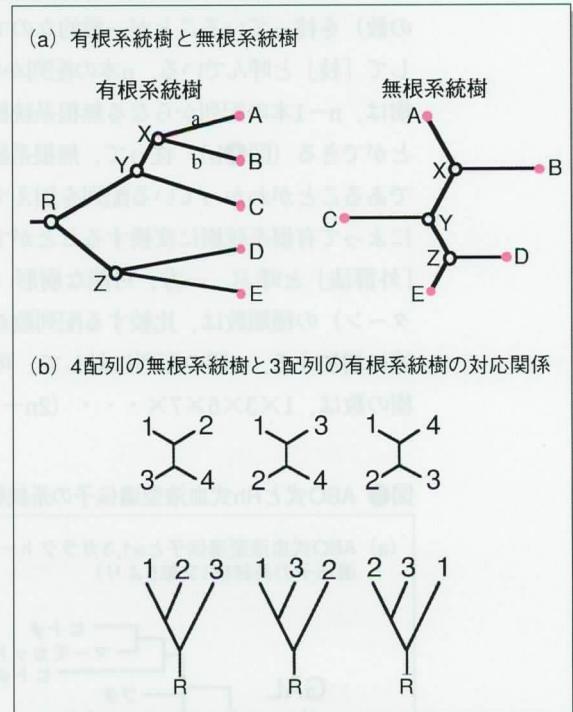
## II. 遺伝子系統樹

遺伝子の系図は、DNAの自己複製の結果として常に存在する。しかしそれを復元しようとしても、突然変異なしではどの遺伝子配列も同一のものになってしまふ。つまり、われわれは、遺伝子の系統関係を突然変異の履歴があってはじめて知ることができるのである。このことを示したのが図③である。図③aは7個の遺伝子の系図を示すが、横軸は時間に比例している。このような関係こそが遺伝子の系統関係で期待されるものなので、「期待系統樹」と呼ぶことがある。この上に生じた突然変異を黒丸で示してあるが、図③bは、これら突然変異の情報だけから遺伝子の系図を復元したものである。このような図を「実現系統樹」と呼ぶ。

図③ 期待系統樹と実現系統樹



図④ 有根系統樹と無根系統樹



DNAの塩基配列やアミノ酸配列を用いて復元される遺伝子の系統樹は、通常このような実現系統樹である。これを単に「遺伝子系統樹」と呼ぶことが多い。生物種の種分化（生殖隔離）は段階的に生じることが多いので、種系統樹が生物種内の多数個体の系統関係をおおざっぱに示す、曖昧性を持つのに対して、遺伝子系統樹は明確である。

遺伝子系統樹は、数学的にはグラフ理論で言う「木」に対応する。木（系統樹）は節と線から構成されるグラフの一つであり、大きく有根系統樹と無根系統樹に二分される（図④a）。遺伝子系統樹の場合、根（図④aのR）とは比較したすべての遺伝子の共通祖先の位置である。また赤色の丸は系統樹外部の節（実際に観察できる塩基配列やアミノ酸配列に対応する）、白色の丸は系統樹内部の節（枝分かれした時点の祖先配列に対応する）、と呼ぶ。遺伝子系統樹では節と節を

つなげる線が長さの情報（進化時間や生じた突然変異の数）を持っていることが一般的なので、線とは区別して「枝」と呼んでいる。n本の配列からなる有根系統樹は、n-1本の配列からなる無根系統樹に対応することができる（図4b）。従って、無根系統樹の中に外群であることがわかっている配列を加えておけば、それによって有根系統樹に変換することができる。これを「外群法」と呼ぶ。一方、可能な樹形（枝分かれのパターン）の種類数は、比較する配列数が増加すると急速に増加する。n個の配列に対して、可能な有根系統樹の数は、 $1 \times 3 \times 5 \times 7 \times \dots (2n-3)$ と、奇数を

掛け合わせたものであり、わずか10個の配列でも3,400万通り以上の樹形が存在する。

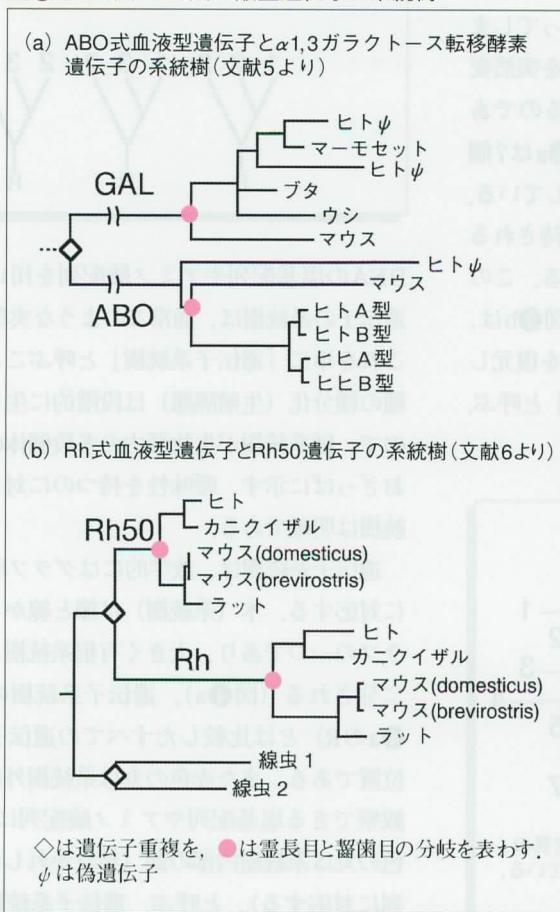
### III. 遺伝子系統樹における順系相同と傍系相同の関係

遺伝子重複によって遺伝子のコピーが生じると、その後突然変異が蓄積することによって各コピーの違いが増えてゆく。この場合、遺伝子の系統関係は少しこみいってくる。それは、生物種が枝分かれしてゆくに連れて遺伝子の系統が枝分かれする場合と、遺伝子重複が生じて枝分かれする場合を区別することが簡単にはできないからである。従って遺伝子系統樹の場合、遺伝子重複と種分化の関係が常に問題となる。このため、種分化に順じて分岐していく相同遺伝子の関係を順系相同（orthologous）と呼び、それ以外の相同な遺伝子間の関係を傍系相同（paralogous）と呼ぶ。以下に、これらの関係の入り交じった典型的な遺伝子系統樹を二つ紹介しよう。どちらも私の研究室で行なった研究結果の一部である。

ABO式血液型遺伝子（以下ABOと略称）と、直列遺伝子重複によって分岐したその相同遺伝子である $\alpha 1\cdot3$ ガラクトース転位酵素（以下GALと略称）は、ヒトゲノム中ではどちらも第9番染色体長腕に位置している。図5aは近隣結合法を用いて作成したこれら2種類の遺伝子の系統樹である。ABOとGALのどちらもヒトとマウスに遺伝子があるので、系統樹の中で黒丸で示した分岐点は、哺乳類と齧歯類の分岐（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5億年前頃まで遡るようである。

一方図5bはRh式血液型遺伝子とその相同遺伝子Rh50遺伝子の系統樹である。これらの遺伝子は、哺乳類の祖先が爬虫類の祖先型から分岐した前後に遺伝子重複によって誕生したと推定された。もともとは同

図5 ABO式とRh式血液型遺伝子の系統樹



# 遺伝子進化の解明

## 第一回 第三

題題 卒大細胞学へ遺傳子学 卒大克東・遺傳子学 遺傳子学研究会

じ染色体の上に並んでいたのだろうが、長い進化の間に染色体の位置が変化していった。現在ヒトゲノム中には、Rh式血液型遺伝子族は2個の遺伝子（DとCE）が第1番染色体短腕に、Rh50遺伝子族は1個の遺伝子が第6番染色体短腕にある。およそ1億年ほど前に、それぞれの遺伝子が靈長目と齧歯目の祖先種の種分化に従って分岐し（図5bの●）、さらにそれぞれの目の中で種分化が生じた様子がよくわかる。なお、エレガンス線虫の系統でも独立に遺伝子重複が生じたらしい。また、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い（共通祖先からの枝の長さが短い）ので、より重要な機能を持っていることが示唆される。

### ■おわりに

このように、相同な遺伝子配列の間の遺伝子系統樹を作成することによって、生物種の進化だけでなく、遺伝子重複によって多様化していった遺伝子のグループ（遺伝子族）の進化を探ることができる。また、進化速度の推定から、その遺伝子産物が生体の中で重要な機能を持っているかどうかを類推することができる。

現在はゲノム計画をはじめとして、多数の生物の塩基配列が猛スピードで決定されている。これらの遺伝子を比較して遺伝子系統樹を作成することは、生物学研究の必須の1ステップになりつつあると言えよう。国立遺伝学研究所にある日本DNAデータバンク（DDBJ）では、WWW (<http://www.ddbj.nig.ac.jp/>) を通して、相同性検索、多重整列、遺伝子系統樹作成などを行なえるシステムを提供しているので、興味のある方は使ってみてほしい。

### 参考文献

- 1) 根井正利著、五條堀孝・斎藤成也訳：分子進化遺伝学、培風館、1990。
- 2) Saitou N.: Methods in Enzymology, 266, 427-449, 1996.
- 3) 斎藤成也：遺伝子は35億年の夢を見る—バクテリアからヒトの進化まで—、大和書房、1997。
- 4) R. Lewin著、斎藤成也監訳：DNAから見た生物進化、別冊日経サイエンス、1998。
- 5) Saitou N. and Yamamoto F.: Mol. Biol. Evol., 14, 399-411, 1997.
- 6) Kitano T., Saitou N. et al.: Biochem. Biophys. Res. Comm., 249, 78-85, 1998.
- 7) 斎藤成也、北野善：ABO式およびRh式血液型遺伝子の進化、細胞工学、1999、18巻7号、1039-1047頁。