

ポストシークエンズのゲノム科学④

ゲノムから個体へ

生命システムの理解に向けて pp180-192

第3章 高次機能・高次生命現象へのゲノム科学からのアプローチ

ヒトにいたるゲノム進化

斎藤成也

中山書店

2001年6月30日刊行

ヒトにいたるゲノム進化

高藤成也

国立遺伝学研究所進化遺伝研究部門

3

ポイント▶

ヒトにいたる進化をゲノムから眺めてみた。類人猿とヒトの遺伝的違いを考察し、遺伝子進化の例として血液型遺伝子の進化を紹介、最後に意識について論じた。

① はじめに

地球上には莫大な数の生命が存在し、しかもそれぞれ独自の遺伝子を多数もっている。これら生物や遺伝子の多様性は、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。遺伝子はその名のとおり親から子に遺伝していく。その間に突然変異が起きて、ゆっくりと生物が変化してきたことが生物進化の核心である。現在に至るまでこの変化は続いており、ヒトの進化も例外ではない。現在“ゲノム”という一つの生物もっているすべての塩基配列が次々に明らかにされつつある。生物進化の研究でも、ゲノム全体を常に考える“進化ゲノム学”（evolutionary genomics）が誕生しつつあるといえよう。本稿は、ヒトにいたる進化をゲノムからとらえる試みである。

ゲノムの大きさを増大させるためには、塩基数が大きく変化する突然変異の生じる必要がある。それには、遺伝子全体のコピーが生ずる“遺伝子重

木原 均

ゲノム概念が誕生した1930年代には、光学顕微鏡で染色体の種類や数を調べる研究がさかんに行われた。小麦の染色体を調べる“ゲノム解析”を行った木原均氏（1883～1986）は、「地球の歴史は地層に、生命の歴史は染色体に刻まれている」という言葉を残している。遺伝子の物質的本体であるDNAを直接調べることができるようになった現在、この言葉はますます輝いている。

複”，DNA配列のなか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”などがある。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。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。

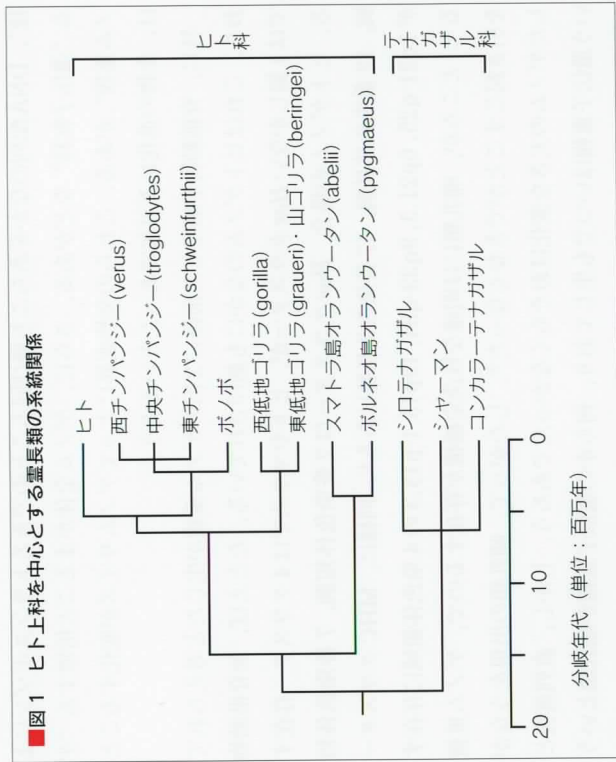
特に，脊椎動物が誕生した前後に2回のゲノム重複が生じたと考えられており，これはヒトゲノムのなかにも刻印されている。たとえば，無脊椎動物では1個しかない*Hox*クラスターが，ヒトやマウスでは4クラスター存在する。ヒトゲノムの場合，*Hox*クラスターは2番染色体短腕，7番染色体短腕，12番染色体長腕，17番染色体長腕にある¹⁾。同様に，MHCクラスターが1q21-q25，6p21.3，9q33-q34，19p13.1-p13.3の4染色体領域に存在する²⁾。ところが，哺乳類には明確な性決定機構が存在するので，ゲノム重複を引き起こすことができなくなった³⁾。したがって，哺乳類の出現をうながしたゲノムの大きな変化はおそろくなかったであろう。しかし，直列重複という遺伝子重複はいつでも生じており，何らかの遺伝子重複が哺乳類という生物群を生み出した可能性は十分ある。

さらにヒトに近づいて，哺乳類のなかの1つの目（order）である霊長類を考えてみよう。霊長類のゲノムには，ほかの哺乳類ゲノムにはないある明確な特異性がある。それは，ゲノム中に散在するAlu配列である⁴⁾。このような散在配列は，がらくたDNAの一種と考えられるが，機能遺伝子の中に飛び込んでその機能を破壊することがある。大部分の場合，それは生存上有害であるが，なかには生存に特に不利でも有利でもない中立の場合，あるいはむしろある機能遺伝子がなくなることによって，その生物の環境下では生存に有利になることもある⁵⁾。したがって，Aluなどの配列がゲノムを飛び回ることには，それなりの進化的意味をもっているといえるかもしれない。

② 類人猿とヒトの比較

1 系統関係

図1は，化石や解剖学的研究と分子人類学の成果を総合して，ヒト科（ヒトと類人猿）の系統を示したものである。（ ）内は亜種名である。分子



時計を利用して、およそ500～600万年前ごろヒトの系統とチンパンジーの系統が分かれたと推定されている。現在のところ、ヒトへの系統で最も古いとされている化石は、ケニアの約600万年前の地層から発見された、直立二足歩行をしていたと考えられている化石 (*Orrorin tugenensis*) である⁶⁾。ゴリラの系統はそれより少し古く、600～700万年前ごろにヒトとチンパンジーの共通祖先から分かれたようである。ただし、これらの分岐年代については目安程度に考えてほしい。

従来、類人猿はオランウータン科 (大型類人猿) とテナガザル科 (小型類人猿) に分類されており、ヒト科が加わってヒト上科を構成していたが、最近ではヒトを特別扱いするのをやめて、オランウータン科とヒト科を合体し、それをヒト科とする分類が主流となりつつある。テナガザル科のすべての種とオランウータンは東南アジアに分布するが、ゴリラとチンパンジーはアフリカに分布する。ヒトは現在世界中の大陸に分布しているが、ヒトの祖先が類人猿の系統と分かれるまでは、アフリカに分布していただろうと推測することができる。

チンパンジーの系統と分かれてから、この系統樹には記していないが、ヒトの系統はアウストラロピテクスやパラントロプスなどいくつかの種類を生み出してきた。ところが、チンパンジーの系統がボノボ（ビグミーチンパンジーとも呼ぶ）とチンパンジーに分かれ、ゴリラも同じ種とはいえ東西の低地ゴリラおよび山ゴリラに分かれたのに対して、ヒトの系統の現存種はヒト (*Homo sapiens*) だけである。系統は離れるものの、テナガザルでも同じく500万年ほどの間に少なくとも5種が誕生している。数百万年の間にこのような数の種が形成されるのは、哺乳類ではごく普通のことである。ウマ属の場合を例にあげると、ウマ、ロバ、シマウマなど、数種類がアフリカとユーラシアを舞台に種形成を行った。かつてはいくつかの種が存在していたヒトの系統がなぜ現在1種だけしか存在しないのかについてはいろいろな説があるが、まだよくわかっていない。

2 類人猿とヒトの遺伝的違い

一人の人間を構成する細胞は非常に数が多いが、それらはすべてただ1つの受精卵という細胞に起源をもち、その全遺伝子は精子と卵に由来する2セットで構成される。このようなセットがヒトでは“ゲノム”に対応する。これら2セットのゲノムは22対の常染色体と1対の性染色体に分かれて収められている。ヒトの染色体数を46本ということが多いが、これは常染色体44本 (22×2) と性染色体2本 (女性にはXX, 男性はXY) を合計した数である。

類人猿のゲノムも、全体の大きさはヒトゲノムとほぼ同じである。ところが、染色体の本数が異なっている。チンパンジー、ゴリラ、オランウータンという大型類人猿では、48本である。これは、ヒトの系統で、これら大型

ダーウィンの直観

チャールズ・ダーウィンは1871年に発表した「人間の由来」のなかで人類アフリカ起源説を示唆しており、類人猿のなかでもチンパンジーやゴリラがヒトに近いと考えていたようである。1960年代以降にタンパク質やDNAの違いを調べた研究の結果、ヒトとオランウータンの違いは、チンパンジーやゴリラとの違いよりも大きいことがわかった。人類進化に関するチャールズ・ダーウィンの直観は正しかったことになる。

類人猿の12番と13番染色体が融合して、2番染色体という長いものになったためである⁷⁾。

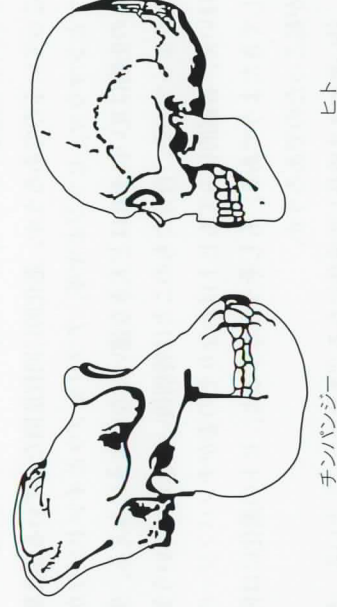
ヒトの特異性を決めている遺伝子は、ヒトの祖先がチンパンジーの祖先と分かれた後から現在までの間にどれくらいの変化があったのだろうか。ヒトとチンパンジーを比べると、ゲノム全体では1.0～1.4%の違いがある⁸⁾⁹⁾。これはヒトへの進化系統と、チンパンジーへの進化系統のそれぞれで蓄積した変化の合計であり、両者の共通祖先からヒトまでの道筋だけの変化を考えると、その半分(0.5～0.7%)になる。いかにも少ないようにみえる。しかしわれわれが考慮すべきなのは、変化の割合ではなく、変化の総数である。ヒトもチンパンジーもゲノムの大きさはだいたい同じ(総塩基数にしておよそ3,000Mb)であり、その0.5%は15Mbになる。

ところが、ヒトゲノムのなかの大部分はまともな遺伝子の情報を担っておらず、“がらくたDNA”と呼ばれるあそびの領域なのである。この広大なDNA領域を除いた全体の4%、塩基数の約120Mb以下の部分に、遺伝子の情報が入っている。ヒトの遺伝子の総数は3～4万個程度だと推定されているので、イントロン部分を除いた1つの遺伝子は、平均して3～4kbからなると考えられる。しかし、これら“遺伝子”の塩基の変化のなかには、アミノ酸配列を変化させない同義置換も存在する。また、アミノ酸が変化するにしても、化学的性質の似かよったものに変わった場合には、タンパク質の機能が大きく変化しない可能性がある。このほか、アミノ酸をコードしていないDNA領域でも、プロモーターやエンハンサーなど、遺伝子発現に重要な役割を果たすものがある。これらのすべてを考えた場合、大きな変化をもたらしたのは、ざっと見積もって全体のせいぜい1/10であろう。すると、人類進化で意味のあるようなタンパク質の総アミノ酸変化は、12,000万個×0.005×0.1＝約6万個程度となる。このなかこそ、直立二足歩行、大脳の巨大化、薄い体毛といった、“人間性”の基礎をもたらした遺伝子の変化があるはずである。

3 ヒト骨格の特異性とネオテニー進化の可能性

これまで人類の進化は、骨の形を調べることが一般的だった。ヒトは直立二足歩行をするが、チンパンジーやゴリラはナックル歩行と呼ばれる、手の

■ 図2 ヒトとチンパンジーの頭骨の違い



甲を地面につけて四つ足で歩く方法をとる。歩行様式にこのような違いがあるために、ヒトの骨盤は内臓を支える必要が生じてお椀のような形に変形した。ヒトの骨格を細かく観察すると、骨盤や足の骨のほかにも直立二足歩行に適していると思われる骨の形態があちこちにみられる。腕に対して脚が長くなり、脊椎はゆるやかにS字状に彎曲している。しかし、ヒトの明確な特徴は何といっても頭骨にある。図2にヒトとチンパンジーの頭骨を横から見ただ図を並べた。ふつくとふくらんだヒトの頭骨は類人猿よりもずっと大きな脳を格納している。このふくらみがヒトの額を形作っている。またチンパンジーは全体的に顎ががちりちりとしているが、大きな顎骨から生じる強大な咀嚼圧を逃がす構造として眼窩上隆起がある。また咀嚼力を実際に出すのは側頭筋の収縮だが、この筋肉はチンパンジーの場合、頭のとっぺんあたりから下顎骨まで頭の側面にべったりくっついている。このため、頭頂に隆起が存在する。これによって筋肉の付着する面積が増大するのである。歯の形もヒトとチンパンジーではかなり違っている。チンパンジーでは犬歯がほかの歯に比べて大きいのに対して、ヒトでは前後の切歯・小臼歯とあまり変わらない。このように、ヒトと系統的に最も近いチンパンジーですら、骨に限ってみても多数の違いがある。これらの差は骨の形態を決定する遺伝子の違いに

よるものであるが、まだその全貌はわかっていない。

ヒトとチンパンジーの系統が枝分かれしたあと、特にヒトの系統でからの形のかなり大きな変化が生じたようにみえる。このような変化はほかの生物でも起こっているのだろうか。進化的に同程度隔たっている哺乳類という、ウマとシマウマ、ヒツジとヤギ、アフリカゾウとインドゾウがいるが、これらの生物は互いにそれほど大きな違いはないようにみえる。生活環境もほぼ似かよっている。自分たちのことは特別扱いにしたいという気持ちがあるとはいえ、客観的にみてもヒトはかなりその姿がチンパンジーの祖先から変化してきたようである。もしそうだとすると、ヒトの進化には何か特別なことが起こったのであろうか。

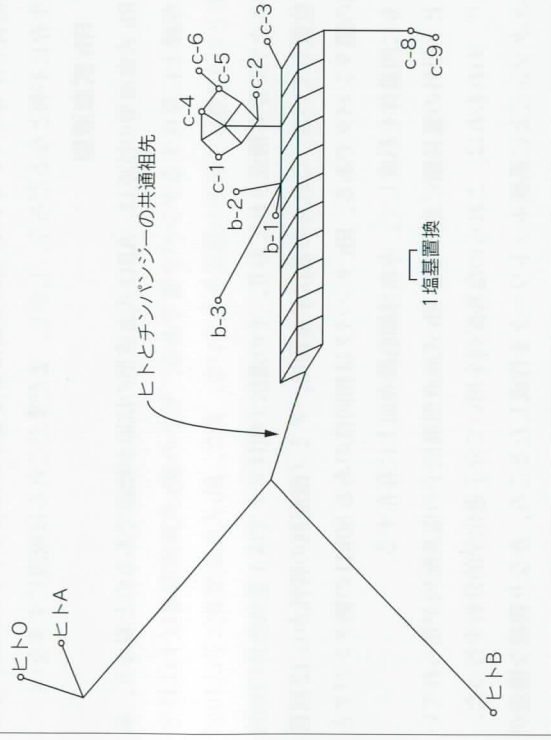
ここに、幼い形のまま成長して成体になる“ネオテニー”という、古くからの進化仮説がある¹⁰⁾。ヒトの頭の形が丸いこと、顔が平坦であること、体毛が少ないこと、脳容量が大きいこと、骨盤の形態まで、さまざまな身体特徴が、幼児のときのまま成人に持ちこざれると考えると、ネオテニーという一見ばかばかしい考え方がとたんに現実味を帯びてくる。ネオテニーが人類進化にどのくらい寄与したかについてはさまざまな考え方があがるが、遺伝子からみるとこれはなかなか魅力的な考え方である。受精卵から胎児、新生児、幼児というように個体の一生が進むにつれて、それら各段階を制御する遺伝子群の働きも移り変わっていくはずである。このような形態形成を制御する遺伝子ネットワークからみると、ある段階から次の段階に進めなくなる突然変異が生じれば、比較的簡単にネオテニーが起こる。偽遺伝子になるような変異はその候補である。しかしこれは一連の仮定を積み上げた仮説にすぎないので、将来の研究が待たれるところである。

③ 血液型遺伝子の進化

1 ABO式血液型

ABO式血液型の遺伝子は、糖鎖に糖をくっつける糖転移酵素をコードしている¹¹⁾。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。チンパンジーにはB型遺伝子がなく、逆にゴリラにはA型遺伝子がなく、一方、もっとう人間から遠いオランウータンや旧世界猿では、A

■ 図3 ヒトとチンパンジーにおける ABO 式血液型遺伝子の系統ネットワーク



対立遺伝子と B 対立遺伝子のどちらもみつかった。このため、ABO 式血液型遺伝子座では、霊長類の進化のかなり古い時代から A・B 対立遺伝子が共存してきたのではないかとこの仮説があった。図3は、ヒト、チンパンジー (c) およびボノボ (b) における ABO 式血液型遺伝子の塩基配列^{12,13)}をもとにして作成した系統ネットワークである¹⁴⁾。この図から、ヒトの A 対立遺伝子と B 対立遺伝子は、チンパンジーとの共通祖先から分かれてしばらくしてから分岐したことが予想される。それに対して、チンパンジーとボノボの遺伝子は互いにずっと近い関係にある。ヒトのなかのこのような大きな違いは、ABO 式血液型の遺伝子が非中立進化をしてきたことを示唆している。

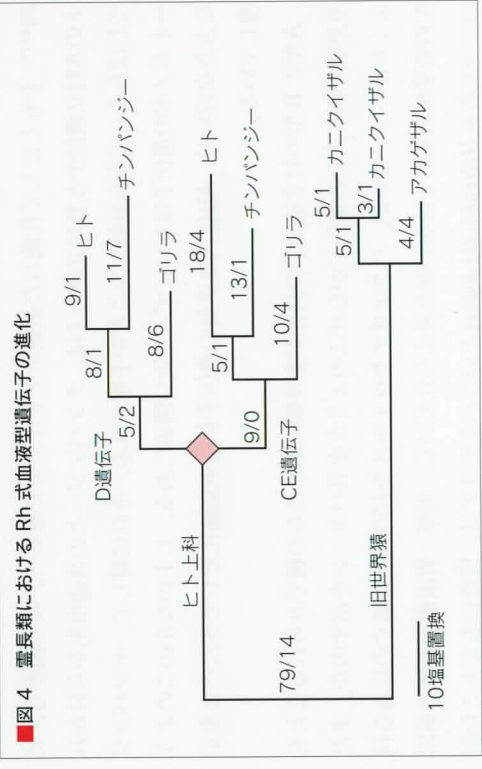
A 型と B 型の対立遺伝子の共存が霊長類のあちこちの種で見られることも不思議である。この遺伝子がなぜこのような変異パターンを示すのか、まだよくわかっていないが、バクテリアやウイルスなどの感染を防ぐのにある程度の効果があるのではないかと考えられている。実際、胃潰瘍や胃癌の原因の一つである *Helicobacter pylori* というバクテリアは、胃壁にもぐりこも際

にABO式血液型物質の前駆体であるH型物質を足場に行っている。するとH型物質しかもっていないO型の人間は胃潰瘍などになりやすいため、多少は生存に不利となるだろう。しかし、まだまだこれらは仮説にすぎない。

2 Rh式血液型

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。ヒトのRh式血液型遺伝子はDとCEという2遺伝子座から構成されている。また、Rh式血液型遺伝子は10個のエクソンから構成されており、その遺伝子座はヒトでは1番染色体の短腕に位置している。これらの遺伝子産物は、アミノ酸配列の特性から12回貫通の膜タンパクである。Rhタンパクは相同性のある50kDの糖タンパクとともに四量体を形成して、赤血球細胞膜表面上に存在する。

ヒト以外の霊長類においてもRh式血液型遺伝子の塩基配列が知られている¹¹⁾。われわれは、これらの塩基配列を用いて分子進化的分析を行った。各エクソンごとに系統ネットワークを作成したところ、かなり複雑な構造がみられた。このことは、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てしまったことを示唆するものである。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が高いことを示した¹⁵⁾。図4は、遺伝子変換の



■表 1 Rh 遺伝子と Rh50 遺伝子におけるサイトあたりの非同義置換/同義置換数

| | Rh 遺伝子 | Rh50 遺伝子 |
|-----------|-----------------------|-----------------------|
| ヒト・カニクイザル | 0.115/0.071 (1.62) | 0.057/0.049 (1.16) |
| マウス・ラット | 0.098/0.226 (0.43) | 0.058/0.200 (0.29) |

(Kitano T et al. *Biochem Biophys Res Commun* 249, 78, 1998¹⁶⁾ より)

影響を取り除いてから作成した，ヒト上科と旧世界猿の Rh 式血液型遺伝子系統樹である．それぞれの枝で生じた非同義置換数と同義置換数が示してあるが，特にヒト上科と旧世界猿をつなぐ枝では，非同義置換数（79 個）が同義置換数（14 個）よりも圧倒的に多く生じており，ここでは何らかの正の自然淘汰が生じた可能性が高い．

われわれは，マウスとラットにおいても Rh 式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，さらに Rh50 遺伝子の cDNA の全コード領域をマウス，ラット，カニクイザルにおいても決定し，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¹⁶⁾．

表 1 に霊長類と齧歯類における Rh 式血液型遺伝子と Rh50 遺伝子の塩基サイトあたりの同義置換数と非同義置換数を示した．ヒトとカニクイザルのあいだでは，両方の遺伝子でアミノ酸を変化させる非同義置換数の方が同義置換数よりも高く観察されたのに対して，マウスとラットのあいだでは，両方も同義置換数の方が高い値を示した．このことは，霊長類でみられた Rh 式血液型遺伝子の正の自然淘汰が，齧歯類では起こっていないということを示唆している．このような異なる生物種の比較をすることによって，生物群ごとの進化パターンをより詳しく調べていくことができる．

4 言語と意識

1 言語

ヒトだけがもっている能力でまさききあげられることの多いのは，明確な文法構造を有する真性言語であろう．ヒトの大脳皮質は，解剖学的に見分けのつく 50 近い“領野”に分類される．これらのなかで，言語中枢である Broca の言語野（言葉の構造化と言葉の出力制御）は 44 野に，Wernicke の

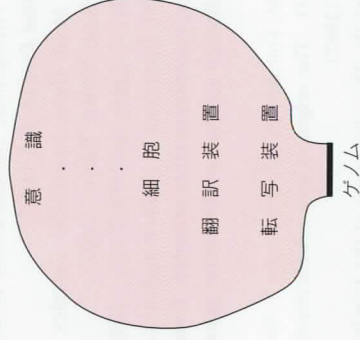
言語野（言葉の理解と記憶）は39野、40野、21野と22野の後方、および37野の一部を含む。ところがオランウータンの大脳皮質では、21野と22野の後方部、および40野という小さい領域がWernickeの言語野に相当するが、Brocaの言語野に相当するところははっきりしない。Wernickeの言語野に相当する部分は、旧世界猿でも見つかっている。

言語能力はヒト特有なものだと考えられている。類人猿とヒトとでは喉の構造が少し異なっているもので、少なくとも類人猿は“音声言語”はもつことができない。そこで、言語能力の本質はシンボル操作だとして、記号を用いる研究が行われた。プラスチック片や手話が話し言葉の代わりに使われた結果、数百個の単語を使うことができるチンパンジーやゴリラが現れた。しかし、単語の並び方に意味のある厳密な意味での“文法”を会得した類人猿は、現在でもないようである。文法が備わらなければ、膨大な生成能力をもつ文を生み出すことはできない。しかし言語としてではなく概念操作ならば、ニホンザルでも多数の鳴き声が群の個体間でシグナルとして使われている。さらに霊長類以外の動物でもこのようなことは行われている。このような初歩的な概念操作能力に関して、ヒトと他の動物は連続しているのである。このような概念操作能力がある特定のニューロンネットワークに依存しているとすれば、それらを構築する基礎となっている遺伝子群が存在するはずである。

2 意識

人間を生物学的に論じるときに、最も問題となるのが「心とは何か」であろう。現代の生物学者の大部分は生氣論ではなく、生命と無生命に明確な境界はないとする機械論の立場にあると思うが、心の問題になると、機械論の延長といえる「心身一元論」ではなく、「心身二元論」に傾く人もかなりいるようである。しかし、生物進化を考えれば、無生命から生命へ、さらにもつ生物へと連続的であることは自明であり、その意味において「生氣論」や「心身二元論」に与えることはできない^{17,18)}。となれば、言語について考察したときと同じ論理が働く。つまり、意識にも遺伝的基礎があるはずである。図5は、それらの関係を戯画にしたものである。遺伝情報はゲノムのなかに書き込まれており、それらはデジタルであり、明確に記述すること

■ 図5 ゲノムと意識をつなぐバルーン構造



ができる。このデジタル情報が転写装置によって読みとられてさまざまなRNA分子が生成され、そのうちmRNAに乗っている情報から、翻訳装置によってタンパク質が生成される。さらにこれらのタンパク質やRNAから多数種類の高分子が生成され、細胞が構成される。ここまでくると、初めのデジタルゲノム情報は霧散してしまい、摩訶不思議な“細胞”というものを記述するには、簡単なデジタル論理ではなかなか難しくなる。しかしそれを行っているのが現代生物学である。細胞の上の段階には組織があり、器官があり、個体がある。そうして、少なくともヒトの場合、意識あるいは心が存在している。

この階層構造を“ゲノムバルーン”と呼ぼう。原理的には、ヒトゲノムというせいぜい30億個の文字列で記述できるファイルがある。しかしそこから立ち昇っている生命ははるかに複雑な様相を示している。したがって、ゲノム配列がわかったからといって、生命のすべてがたちどころにわかっまわわけではない。それでも、機械論と心身一元論は、ゲノム情報が意識にまでも連なっていることを明示している。私の楽観的な直観からすると、両者のつながりは21世紀中に解き明かすことができるだろう。この大目標に向かって、現在「類人猿ゲノム計画 Silver」¹⁹⁾を進めている。

文献

- 1) Bailey WJ et al. Phylogenetic reconstruction of vertebrate Hox cluster duplications. *Mol Biol Evol* **14**, 843 (1997)
- 2) Kasahara M (ed). Major Histocompatibility Complex-Evolution, Structure, and Function. Springer-Verlag, Tokyo (2000)
- 3) 大野 乾. 遺伝子重複による進化 (山岸秀夫ほか訳). 岩波書店 (1977)
- 4) Schmitz J et al. SINE insertions in cladistic analyses and the phylogenetic affiliations of *Tarsius bancanus* to other primates. *Genetics* **157**, 777 (2001)
- 5) Li WH et al. Evolutionary analyses of the human genome. *Nature* **409**, 847 (2001)
- 6) Aiello LC, Collard M. Our newest oldest ancestor? *Nature* **410**, 526 (2001)
- 7) Yunis JJ, Prakash O. The origin of man: A chromosomal pictorial legacy. *Science* **215**, 1523 (1982)
- 8) Sibley CG, Ahlquist JE. The phylogeny of the hominoid primates, as indicated by DNA-DNA hybridization. *J Mol Evol* **20**, 2 (1984)
- 9) Saitou N. Reconstruction of molecular phylogeny of extant hominoids from DNA sequence data. *Am J Phys Anthropol* **84**, 75 (1991)
- 10) アシユレー・モンターギユ. ネオテニー—新しい人間進化論 (尾本恵市ほか訳). どうぶつ社 (1986)
- 11) 斎藤成也, 北野 誉. ABO式およびRh式血液型遺伝子の進化. 細胞工学 **18**, 1039 (1999)
- 12) Kitano T et al. Gene diversity of chimpanzee ABO blood group genes elucidated from intron 6 sequences. *J Hered* **9**, 211 (2000)
- 13) Sumiyama K et al. Sequence variation in the ABO blood group gene exon 7 of chimpanzee and bonobo. *Gene* **259**, 75 (2000)
- 14) 野田令子, 斎藤成也. チンパンジーとニホンザルにおけるABO式血液型遺伝子の進化. 霊長類研究 **16**, 157 (2000)
- 15) Kitano T, Saitou N. Evolution of the Rh blood group genes has experienced gene conversions and positive selection. *J Mol Evol* **49**, 615 (1999)
- 16) Kitano T et al. Conserved evolution of the Rh50 gene compared to its homologous Rh blood group gene. *Biochem Biophys Res Commun* **249**, 78 (1998)
- 17) 斎藤成也. 遺伝子は35億年の夢を見る. 大和書房 (1997)
- 18) 松本修文編. 脳と心のバイオフィジックス. 共立出版 (1997)
- 19) Project Silver Home Page.
<http://sayer.lab.nig.ac.jp/~silver/>