

ヒト遺伝子の多様性と進化

ヒト遺伝子は、現在DNAレベルで解析が進められている。特に最近ではSNPの研究が大きく進展している。その多様性は、塩基多様度で0.001以下であり、現在の60億人という人口から考えるとときわめて小さい。これは、現代人の直接の祖先が20万年ほど前の比較的最近になって急速に分布を拡大して人口が増えていったことを意味している。これまでのミトコンドリアDNA、Y染色体、および常染色体の研究は、現代人の起源がアフリカであることを示唆している。また古代DNAの研究は最近数万年以内のヒトの移動と拡散について、重要な情報を与えてくれる。

1 遺伝子系図

細胞核のなかのDNAは、ヒトの場合46本の染色体に収められているが、それらは22対の常染色体と1対の性染色体（男性はXY、女性はXX）からなり立っている。このように常染色体はペアになっているので、遺伝子も皆ペアで存在する。例えば、ABO血液型がAB型の人はA型遺伝子とB型遺伝子を1個ずつ持っている。これら2個の遺伝子はどちらもABO血液型の遺伝子だが、少し違いがある。このような遺伝子を、「対立遺伝子」と呼び、対立遺伝子が乗っている染色体上の特定の位置を、「遺伝子座」と呼ぶ。

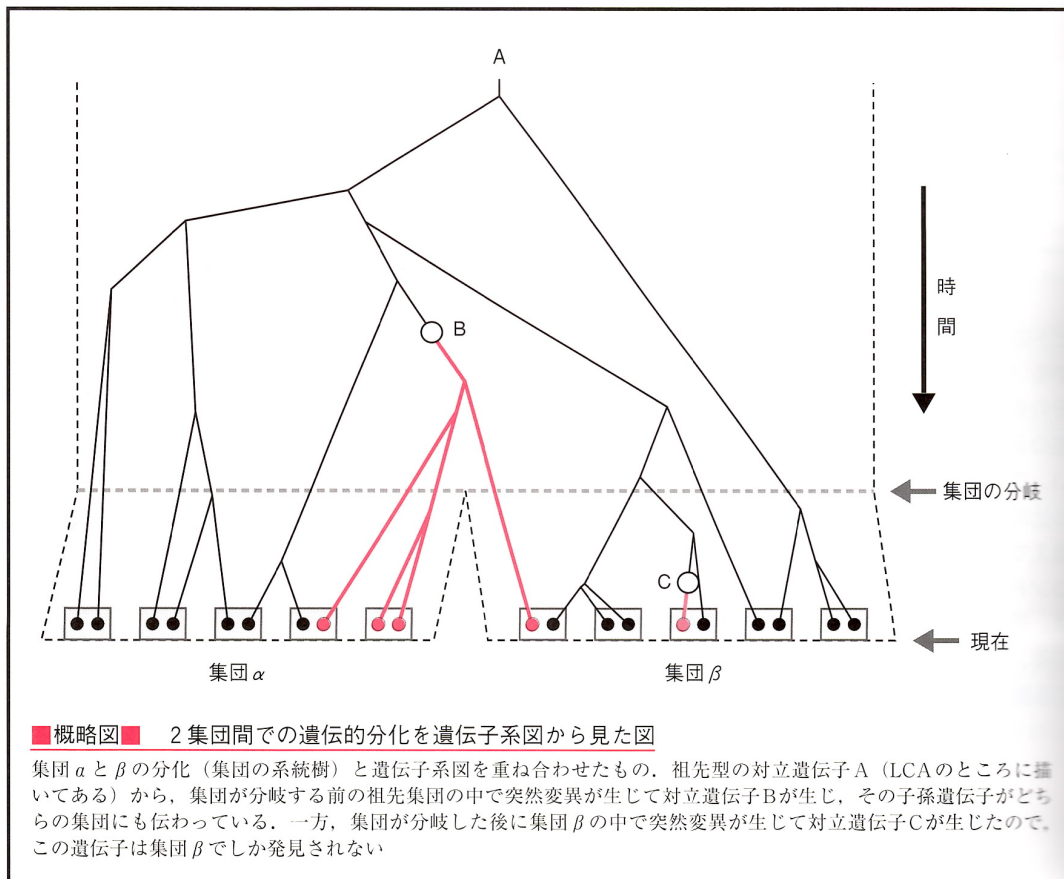
同じ遺伝子座に乗っている遺伝子を比べてみると、たとえ赤の他人同士であっても、それらの遺伝子の祖先をたぐって10世代、100世代とどんどん遡ってゆけば、いずれは共通の祖先遺伝子にたどりつく。これは遺伝子の本体であるDNAが自己複製を行っていることの当然の帰結である。したがって、世界中のヒトの共通祖先遺伝子が必ず存在する。多数のヒトの遺伝子を比べると、なかには近い関係もあれば遠い関係もあるので、全体の関係図は、生物の系統樹のようなものになる。これを「遺伝子系図[#]」と呼ぶ。図1は、常染色体、ミトコンドリアDNA、Y染色体における遺伝子系図を模式的に表したものである。よく知られているようにミトコンドリア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もできる。一方、Y染色体の塩基配列デー

【キーワード&略語】

塩基多様度、遺伝子系図、遺伝的浮動、対立遺伝子頻度、集団の近縁図、集団の有効な大きさ、古代DNA
 LCA：Last Common Ancestor（最近共通祖先）
 DDBJ：DNA Data Bank of Japan
 （日本DNAデータバンク）
 EMBL：European Molecular Biology Laboratory
 （欧州分子生物学研究所）

#メモ

遺伝子系図は、自然淘汰のある場合にはその枝の増やし方が変化する。正の自然淘汰がかかっている場合にはひしゃげた形になり、LCAの年代が新しくなる。逆に超優性淘汰の場合には、複数の系統が併存するので、LCAはずっと古くなる。また組換えがあると、系統樹ではなく、ループのある系統ネットワークとなる。



タからは男性のみを
 遺伝子の系図は必
 は、その上に生じた
 い。バイオテクノロ
 では塩基配列とい
 なった。ゲノムの
 なく、進化速度が速い
 の研究はここ20年間
 ヒトのミトコンドリア
 染色体もミトコンドリア
 数体)なので、ここ
 なっている。常染色
 体にある同じ遺伝子
 別しなければならぬ
 やY染色体に比べると
 トゲノムの大部分は常
 な研究の進展が待た

2 遺伝子頻度と

細胞核内にはミト
 DNA (核DNA) が有
 複雑さのために、遺
 りである。そのかわり
 が行われている。そ
 度を調べる研究であ
 立遺伝子頻度との関
 伝子座の遺伝子系図
 で示した系図)はA
 岐する以前の祖先集
 じ、一方、C対立遺
 に、集団 β において
 で生じたものである
 から図のように5人
 プルすると、集団 α
 は、A 8個、B 1個、
 遺伝子の個数の大小
 率であらわした量を
 ばA対立遺伝子の頻
 は0.8である。遺伝子
 は情報は少ないが、
 することによって、

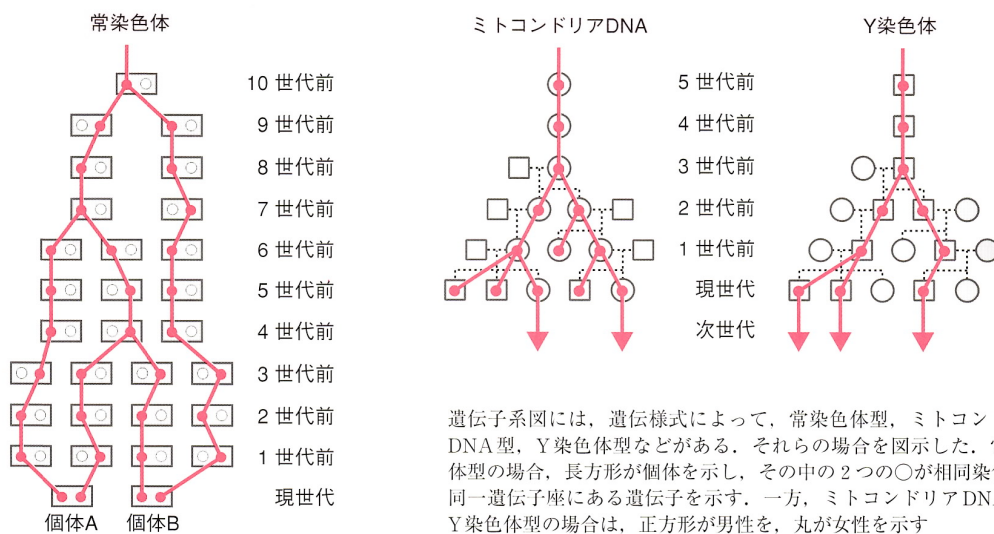


図1 ● 遺伝子系図からみた遺伝子伝達パターン

タからは男性のみをたどった系図が生じる。

遺伝子の系図は必ず存在するが、それを復元するには、その上に生じた突然変異を検出しなければならない。バイオテクノロジーの著しい発展によって、現在では塩基配列という究極の情報を知ることが可能となった。ゲノムの大きさが16,500塩基対程度と小さく、進化速度が速いこともあり、ミトコンドリアDNAの研究はここ20年間に大きく進んだ。すでに多数のヒトのミトコンドリアDNAが調べられている¹⁾。Y染色体もミトコンドリアDNAと同様にハプロイド（半数体）なので、ここ数年はY染色体の研究も盛んになっている²⁾。常染色体の場合には、2本の相同染色体にある同じ遺伝子座の遺伝子（ハプロタイプ）を区別しなければならないので³⁾、ミトコンドリアDNAやY染色体に比べると研究の進展が今ひとつだが、ヒトゲノムの大部分は常染色体にあるので、今後の大きな研究の進展が待たれる。

2 遺伝子頻度と遺伝的浮動

細胞核内にはミトコンドリアDNAの約40万倍ものDNA（核DNA）が存在するが、この巨大さからくる複雑さのために、遺伝子の系図分析は緒についたばかりである。そのかわり、多数の遺伝子座を調べる方法が行われている。それは、各遺伝子座の対立遺伝子頻度を調べる研究である。概略図は、遺伝子の系図と対立遺伝子頻度との関係を表わしたものである。ある遺伝子座の遺伝子系図を考えると、B対立遺伝子（赤線で示した系図）はA対立遺伝子から、2つの集団が分岐する以前の祖先集団において突然変異を起こして生じ、一方、C対立遺伝子は2つの集団が分岐した後、集団βにおいてやはりA対立遺伝子から突然変異で生じたものであることがわかる。これら2つの集団から図のように5人ずつ（遺伝子10個ずつ）をサンプルすると、集団αではA 7個、B 3個、集団βでは、A 8個、B 1個、C 1個となる。このような対立遺伝子の個数の大小を、0から1までの数値を取る比率であらわした量を「対立遺伝子頻度」と呼ぶ。例えばA対立遺伝子の頻度は、集団αでは0.7、集団βでは0.8である。遺伝子の系図と比べると、遺伝子頻度は情報量は少ないが、多数の遺伝子座のデータを総合することによって、個々の遺伝子座の情報量の少なさを

を補うことができる。

集団によって現在の遺伝子頻度が異なるのは、遺伝子の増え方の違いによる。人間がその遺伝子を持っていれば子孫が増えたり減ったりする効果（自然淘汰）があると、この違いが生じるが、増やす率に差がない場合も（中立進化）、偶然によって変動が生まれる。これは、親から子の世代へ遺伝子が伝えられる際に、遺伝子の無作為抽出を行っているからである。この現象を「遺伝的浮動」と呼ぶ。

集団が分岐した後には、それぞれの集団で独立に遺伝的浮動が起こるために、各人間集団によって遺伝子頻度が異なっており、一般に遠い関係になるほど違いが大きい。したがって、さまざまな人間集団の遺伝子頻度を調べれば、それらの間の遺伝的な近縁関係を推定することができる。しかし、分岐してから長期間経った2つの集団でも、偶然に遺伝子頻度の類似することがある。このためなるべく多数の遺伝子座を調べる必要がある。これまでに、多種類の遺伝子座の対立遺伝子頻度が多数の人間集団において調べられている。

3 集団の近縁図と古代DNA

上記のようなデータから、集団間の遺伝的違いの程度を表わす指標である、「遺伝距離」を推定することができる。遺伝距離が求められると、そこから今度は集団間の遺伝的な近縁関係を、系統樹の形で推定することができる。図2は、血液型や赤血球酵素など12遺伝子座の遺伝子頻度データから、筆者が30の人間集団間の近縁図を描いたものである⁴⁾。ここでは、形態的特徴および地理的分布を基にした従来の人間集団の分類が、遺伝子のデータから得られた結果とほぼ一致していることがわかる。すなわち、アフリカ大陸（厳密にはサハラ砂漠以南）に分布するアフリカ人、ヨーロッパからインドにかけて分布する西ユーラシア人、インド以東のアジア・ポリネシアに分布する東ユーラシア人、かつて陸続きで、サフル大陸とよばれていたオーストラリア・ニューギニアに分布するサフル人、南北アメリカ人が、明瞭なグループとして示される。アフリカ人が他集団から大きく離れているのが大きな特徴である。

この関係を系統樹と考えると、かつて1つだった人間の祖先集団が最初に分裂した後、片方はアフリカ

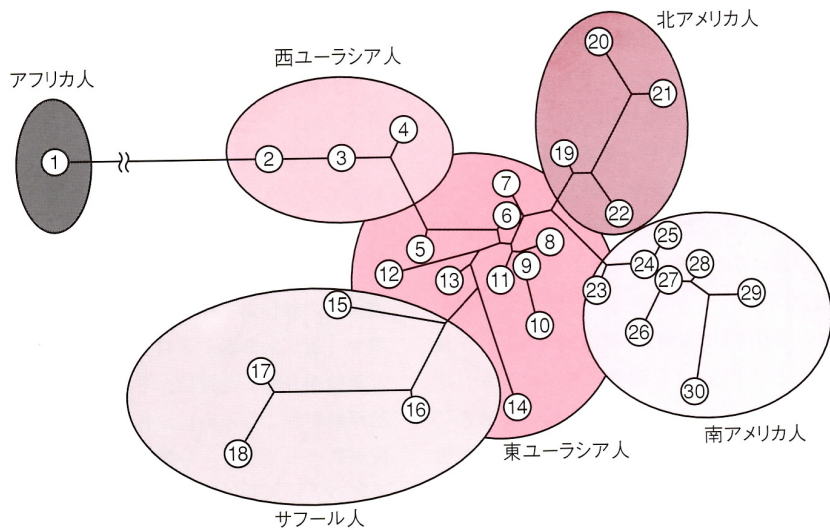


図2 ●現代人30集団の遺伝的近縁図

12遺伝子座のデータをもとに推定した集団間の遺伝距離行列から、近隣結合法*を用いて作成したもの。枝の長さは遺伝距離に比例している。30集団は次のとおり：1=ナイジェリア人、2=イギリス人、3=イラン人、4=南部インド人、5=ネパール人、6=タイ人、7=サモア人、8=韓国人、9=日本本土人、10=アイヌ人、11=北部中国人、12=インドネシアのバリ島人、13=フィリピンの平地人、14=フィリピンのネグリト人、15=オーストラリア先住民、16=ミクロネシア人、17=パプアニューギニア東部高地人、18=パプアニューギニア北部中央高地人、19=カナダエスキモー人、20=アサバスカ人、21=ドグリップ人、22=アラスカのエスキモー人、23=アイマラ人、24=ワビシヤナ人、25=マキタレ人、26=カヤボ人、27=パニワ人、28=マクシ人、29=ティクナ人、30=ヤノママ人

に、もう片方はユーラシアに移動したと解釈できる。したがって、この図は現生人は15万年～20万年前頃にアフリカで発生したという「人類アフリカ単一起源説」を支持するものと言えよう。一方、それに対立する「人類多地域進化説」では、百万年以上前にアフリカで起源したホモ・エレクトス（原人）がヨーロッパやアジアに広がった後、各地でかなり独立してホモ・サピエンス（現代人）に進化していったと考える。これは、アフリカ、ヨーロッパ、アジアの各地域で現在みられる形態上の地域性の一部分が、ホモ・エレクトスの時代から受け継がれているという主張に基づいている。ただしこの場合、ホモ・エレクトスと現代人のあいだの形態学的違いが、世界各地でどのように共通に進化してきたかを説明することが難しい。一方で地域的な特殊性を維持しながら、他方で人間全体に共通する特徴が進化するというのは、特殊な移住と自然淘汰のモデルを考えないかぎり、ありえないからである。

最近のネアンデルタール人骨を用いた古代DNA*研究も、「人類アフリカ単一起源説」を支持している。図3のミトコンドリアDNAを用いて作成した遺伝子系統樹では、ネアンデルタール人の系統が明らかに現代人のグループの外側に位置している。最近東ヨーロッパで発見されたネアンデルタール人の骨からも古

.....
*近隣結合法

系統樹を距離行列から作成する手法のひとつ。斎藤成也と横井正利（1987）が提唱した。多数のコンピュータシミュレーションによって、適切な進化距離が与えられれば、計算時間が非常に短いにもかかわらず正しい系統樹を復元する確率が高いことが知られているので、現在でも広く用いられている。

*古代DNA

はるか以前に死滅してしまっている生物遺体からDNAを抽出したとき、それを一般に「古代DNA」と呼ぶ。時代はさまざまであり、琥珀に閉じこめられた昆虫の場合、数千万年前の時代と推定される古代DNAが抽出される一方、数百年前の遺跡から発掘された人骨のなかから古代DNAを抽出することもある。

ミトコンドリアDNAのしているDループ領域は、実際塩基配列データベースで行った後、近隣結合法で系統樹、配列のラベル番号である。古代DNAが現代人のまともな現代人の中では、しており、アフリカで示唆している

図3 ●現代

代DNAが抽出され塩の傾向を示している。新しい手法は、ヒトの植田 信太郎た人骨の古代DNAを中国の集団が現代ヨーロッパ性を指摘している。

4 ヒト遺伝子の

これまで見てきたように生成される遺伝子多様性。これによって、多様性。特に集団の有効な大きさにどの程度分かれて対する自然淘汰のレベルにおけるDNAレベルにおける多様性*で測られる

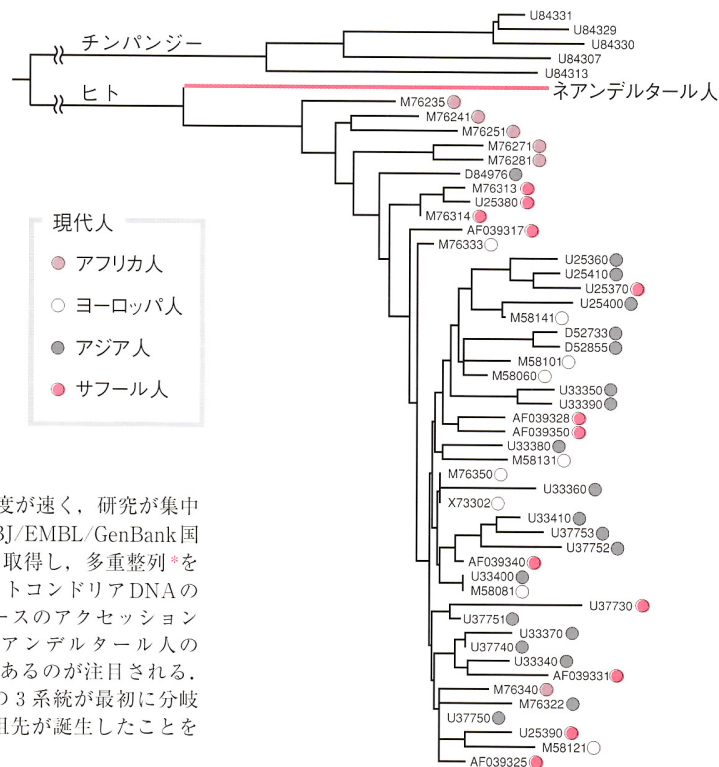


図3 ●現代人、ネアンデルタール人、チンパンジーを含むミトコンドリアDNAの系統樹

ミトコンドリアDNAの中で進化速度が速く、研究が集中しているDループ領域についてDDBJ/EMBL/GenBank国際塩基配列データベースから配列を取得し、多重整列*を行った後、近隣結合法で作成したミトコンドリアDNAの系統樹。配列のラベルはデータベースのアクセッション番号である。古代DNAであるネアンデルタール人のDNAが現代人のまとまりの外側にあるのが注目される。また現代人の中では、アフリカ人の3系統が最初に分岐しており、アフリカで現代人類の祖先が誕生したことを示唆している

代DNAが抽出され塩基配列が決定されたが⁵⁾、同様の傾向を示している。このように、古代DNAという新しい手法は、ヒトの進化研究に新しい光を投げかけている。植田 信太郎らは古代中国の遺跡から出土した人骨の古代DNAを現代人と比較したところ、古代中国の集団が現代ヨーロッパの集団と遺伝的に近い可能性を指摘している⁶⁾。

4 ヒト遺伝子の多様性

これまで見てきたように、DNAの自己複製によって生成される遺伝子系図の上に、突然変異が蓄積してゆく。これによって、個体間の遺伝子に多様性もたらされるのである。多様性の程度は、集団の個体数、特に集団の有効な大きさ*や、集団構造（地理的分集団にどの程度分かれているかどうかなど）、遺伝子に対する自然淘汰のパターンなどによって影響される。DNAレベルにおける遺伝子の多様性は、通常「塩基多様度*」で測られるが、ヒトゲノムの概要配列デー

*多重整列

複数の塩基配列やアミノ酸配列を、進化的に相同だと考えられる塩基サイトあるいはアミノ酸サイトの数が最大になるように並べること。コンピュータソフトを用いるときには、簡単な数学モデルを考え、ギャップに対して与えるギャップペナルティーと塩基サイトで異なる塩基があるときに与えるミスマッチペナルティーを適当に設定して最適解を捜す。進化的に近縁な配列の場合にはこれであまり問題がないが、進化的に遠い関係にある場合には、ギャップの入れ方によって、進化的に相同ではない塩基が同一サイトとされることがあり得るので、注意が必要である。

*集団の有効な大きさ

同一種内の遺伝的変化を主として扱う集団遺伝学では、集団の個体数を「集団の大きさ」と呼ぶ。ところが、実際の個体数に対して、その集団の振る舞いが単純化されたモデル（個体数が一定で任意交配をしている場合）ではどうなるかを考えた時、この単純モデルのもとで対応する集団の大きさをいろいろな方法で求めることができる。これを「集団の有効な大きさ」と呼ぶ。

*塩基多様度

集団内の遺伝的多様性をDNA塩基配列レベルで推定する場合に通常用いられる尺度。同じ遺伝子座より集団から任意に2個の遺伝子を選んで比較した時、それらの配列の間で異なっている塩基数の、1塩基あたりの期待値。

E-CELL
赤血球

E-CELL シミュレーションモデルは、解糖系、核酸代謝系から成る細胞体積の変化などを示唆した。水素酵素欠損症の再発の疾患の症状緩和に期待している可能性がある。

タを基にSNP（基本編-第2章，参照）を解析した国際SNP地図作成グループ⁷⁾は、14,200万個のSNPを発見し、ゲノム全体で0.000751という塩基多様度であると推定している。これは、SNPが仮定する「無限サイトモデル^{*}」で考えると、 $4Ne\mu$ の推定値であることになる。 μ は世代あたり塩基サイトあたりの突然変異率であるが、この値をおよそ 3×10^{-8} とすれば（年あたり塩基サイトあたりの突然変異率を 1.5×10^{-9} 、1世代を20年とした場合）、集団の有効な大きさ（ Ne ）は、6,258人となる。これはこれまで高畑尚之ら⁸⁾が推定した10,000人という値よりもさらに少し小さい。

現在の地球上の総人口は60億人以上と推定されているので、6千人ほどというのは恐ろしく小さな値になるが、ここでは、過去20万年近くにわたって人口が一定で、しかも集団構造が何もない、きわめて単純なモデルの場合に、塩基多様度がこれこれであれば期待される集団の大きさである。またヒトは過去1万年の間に特に急速に人口を増加したので、長い間の平均のようなものである「集団の有効な大きさ」にはあまり貢献しないのである。

ヒトの近縁種であるチンパンジーなどの類人猿についても、多様性を調べることは重要である。これは、類人猿の遺伝子を調べることによって、ヒト種内の遺

伝的多型となっている塩基サイト（つまりSNP）の祖先塩基を推定することができるという重要な応用面の効用もある。最近われわれは複数のチンパンジーとボノボのABO式血液型遺伝子の塩基配列を決定したが⁹⁾¹⁰⁾、その塩基多様度は0.2~0.4%程度であり、ヒトの平均値よりもずいぶん大きい。ただし、ABO式血液型遺伝子には超優性タイプの自然淘汰が働いている可能性があるため、中立進化の場合よりも、塩基多様度は大きくなる可能性がある。

参考文献

- 1) Torroni, A. et al.: mtDNA haplogroups and frequency patterns in Europe. *Amer. J. Hum. Genet.*, 66: 1173-1177, 2000
- 2) Underhill, P. A. et al.: Y chromosome sequence variation and the history of human populations. *Nature Genet.*, 26: 358-361, 2000
- 3) Labuda, D. et al.: Archaic lineages in the history of modern humans. *Genetics*, 156: 799-808, 2000
- 4) Saitou, N.: A genetic affinity analysis of human populations. *Hum. Evol.*, 10: 17-33, 1995
- 5) Ovchinnikov, I. V. et al.: Molecular analysis of Neanderthal DNA from the northern Caucasus. *Nature*, 404: 490-493, 2000
- 6) Wang, et al.: Genetic structure of a 2,500-year-old human population in China and its spatiotemporal changes. *Mol. Biol. Evol.*, 17: 1396-1400, 2000
- 7) The International SNP Map Working Group: A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*, 409: 928-933, 2001
- 8) Takahata, N. et al.: Divergence time and population size in the lineage leading to modern humans. *Theoretical Population Biol.* 48: 198-221, 1995
- 9) Kitano, T. et al.: Gene diversity of chimpanzee ABO blood group genes elucidated from intron 6 sequences. *J. Hered.*, 91: 211-214, 2000
- 10) Sumiyama, K. et al.: Gene diversity of chimpanzee ABO blood group genes elucidated from exon 7 sequences. *Gene*, 259: 75-79, 2000

参考図書

- 『人間史をたどる-自然人類学入門-』片山一道、斎藤成也/他（片山一道/編）：朝倉書店、1996

* 無限サイトモデル

集団の中の遺伝子の進化を考察するのに用いられるモデルの1つ。比較する塩基配列が十分長い場合、塩基サイト数が無限だと仮定するのでこの名前がある。木村資生が1969年に提唱した。他の重要な仮定としては、ある特定のサイトでは突然変異は1回しか生じないというものがある。これによって、1つのサイトでは2種類の塩基（祖先型と突然変異型）しか存在しないことになり、SNPが通常2対立遺伝子であるということのよい近似となっている。

* 塩基サイト

塩基配列のなかの塩基のある場所。染色体の上に並んでいる遺伝子座と似た概念なので、塩基座位と呼ぶこともある。複数の塩基配列を並べて多重整列（前ページ参照）した場合には、同じ位置に並んだ塩基サイトは進化的に相同だと考えられる。

【キーワード&略語】
細胞シミュレーション、
G6PD: glucose-6-phosphatase
(グルコース-6-リン酸脱水素酵素)
GSSG: glutathione disulfide
GSH: glutathione (還元型)