

第四章

遺伝子の多様性

斎藤成也

生命の自己複製と

物質交代を支える遺伝子

生

命とは生物であり、モノである。このような生命観を機械論とよぶが、現代生物学はまさにこの機械論に依拠している。生命が非生命と異なった原理を有するという生氣論は完全に否定されている。本章では、生命がどのような物質であるのかを、遺伝子の多様性を軸として考えてゆくことにする。

生命の二大特徴は、「自己複製」と「物質交代」である。自己複製とは自分のコピーをつくりだすことだが、その基本は、大多数の生物の基本単位である細胞が分裂して、二個の細胞に増える「細胞分裂」である。細胞分裂には、遺伝子の物質的本体であるDNA（デオキシリボ核酸の略称）の複製が必須である。有性生殖をおこなう生物における個体レベルの自己複製は、両親から子どもが生まれることだが、母親の卵と父親の精子が合体した受精卵からだんだんと胎児が育つてゆくのは、細胞分裂がつきつぎに生じるからであり、その根本にはDNAの複製がある。

多細胞生物は、大きく分けると生殖細胞と体細胞に分かれる。私たちのからだの大部分を構成する体細胞にも遺伝子はある、その働きは重要だが、それらは個体の死とともにすべて消滅してしまう。一方生殖細胞は精巣や卵巣のなかにしか存在しないが、この生殖細胞が生み出す精子と卵だけが次の世代（子ども）に伝えられる遺伝子を含んでいる。この「生殖質連続説」の重要性を唱えたのは、二〇世紀の初頭に活躍したA・ヴァイスマンである。この考え方を突きつめると、多細胞生物の肉体は、次世代に生殖細胞の子孫を残すための装置にすぎない。ここには、後年「社会生物学」として発展する考え方がすでに芽生えているといえよう。

生命のもう一方の特徴である「物質交代」（代謝）は、生物のからだのなかでタンパク質、糖質、脂質などのさまざまな分子が生み出されたり分解されたりすることをくりかえす過程である。物質交代にはあらゆる種類の生命活動が含まれている。息を吸うと、空気中の酸素が肺の中にとりこまれて肺まで伸びている毛細血管中の赤血球に移動し、それが血液を通して体中に運ばれる。足を動かそうと考えると、脳から神経細胞を通して命令が筋肉に届き、脚の筋肉が伸び縮みする。食事をすると、胃や腸の中にさまざまな消化酵素が分泌され、食べた物質が分解されていく。体内にウイルスが侵入すると、リンパ球や白血球などの免疫系が攻撃する。これらすべてが物質交代である。

その中心的役割を果たしているのは、酵素をはじめとする多種多様なタンパク質であり、それらは遺伝子の情報をDNAからRNAへの転写を通して翻訳することによって作りだされる。つまり物質交代全体の根底には、それらを制御する遺伝子が位置するのである。

タンパク質の多様性



タンパク質の多様性は、遺伝子の多様性である。まず生物のからだを形づくるのに関係するタンパク質がある。たとえば、髪の毛や爪の構成成分であるケラチン、皮膚組織に強靱性を与えるコラーゲン、筋肉中に含まれて運動を引き起こすアクチン、ミオシン、トロポニンなどだ。また、RH式血液型の型物質は赤血球の膜表面に存在する膜タンパク質であるし、アセチルコリンやセロトニン、ドーパミンなどの神経伝達物質の受容体はみな膜タンパク質である。それに対して、酵素は、微量な量でも化学反応を効率的におこなう触媒の働きをもっている。体内にとりこんだタンパク質、脂質、糖、アルコールなどの物質を分解するのに用いられるさまざまな分解酵素がある一方で、生物が必要とする物質を合成する酵素がある。たとえば、ABO式血液型の型物質である糖鎖は、一連の糖転移酵素によって形づくられる。

これら多種多様な機能をもつタンパク質のアミノ酸配列に情報を与えるのは、遺伝子DNAの塩基配列である。アミノ酸配列と塩基配列はどちらも一列に並んでいるので、簡単な対応がつく。現在みられる生命の多様性は、三〇億年以上の期間にわたって各遺伝子が段階ずつ変化してきた膨大な蓄積の結果なのである。

タンパク質を構成するアミノ酸は、グリシン、グルタミン酸、アスパラギン酸、システインをはじめとして、二〇種類ある。一〇〇個のアミノ酸からなる仮想的なタンパク質のアミノ酸配列を考えてみよう。一番目から一〇〇番目まで、どの位置のアミノ酸も、可能な二〇種類のどれかになるはずで

ある。すると、順列組み合わせの考え方を使って、すべての可能なアミノ酸配列は、 $20 \times 20 \times 20 \times \dots$ と、20を一〇〇回かけあわせた数になる。これは一〇の一三〇乗という巨大な値である。実際に存在しているタンパク質はそのごく一部だけであるが、とにかくタンパク質が多様性を生じる可能性はこれで保証されているといえよう。

● 遺伝子の共和国としてのゲノム

DNAは、デオキシリボースという糖、リン酸、および塩基から構成されるヌクレオチド分子が長くつながった構造をしている。塩基にはアデニン(A)、シトシン(C)、グアニン(G)、チミン(T)がある。これら四種類の塩基の並び方が遺伝子の情報としてもつとも重要なので、それを「塩基配列」とよんでいる。一つの生物をつくりあげるには、多数の遺伝子が必要であり、このために巨大なDNAが細胞中に存在する。たとえば、バクテリアの一種である大腸菌は、三〇〇万対のヌクレオチドから成り立つ環状のDNAをもっている。このようなまとまりを「ゲノム」とよぶ。ヒトのように有性生殖をする生物では、両親からそれぞれ一セットのゲノムを受け取って個体が生じるので、二セットのゲノムをもつ「二倍体」である。ヒトゲノムの大きさは大腸菌ゲノムのおよそ一〇〇〇倍にあたる、三〇億対のヌクレオチドからなり、これらは二本の常染色体と性染色体(XとYの二種類)にわかれて格納されている。

「遺伝子」は、大きくわけてタンパク質の発現に関係するタイプと、RNAの発現に関するタイプ

がある。前者の場合でも、DNAからまずメッセンジャーRNAに転写され、その塩基配列情報をもとにして、タンパク質のアミノ酸配列に翻訳する。後者は、RNA分子のまま働くタイプであり、トランスファーRNAやリボソームRNAは以前から知られているが、最近はいま一つ別のタイプのRNA分子が細胞の中で重要な働きをすることがわかってきた。今後あらたな発展が期待される分野である。

このような遺伝子は、ゲノム中に多数存在する。大腸菌では約四〇〇〇個である。ただ、ゲノムが大きい場合には遺伝子を発見することがそれほど簡単ではないので、ヒトゲノムの遺伝子個数は、三万個から一〇万個までいろいろな推定がされている。動物、植物、真菌類という多細胞生物の場合には個体発生によって、いろいろな細胞組織にわかれてゆくので、その実現のためにこれらの遺伝子は複雑な発現コントロールを受けている。しかし、ゲノムの中に皇帝のような遺伝子があつて、それ以外の遺伝子を階層構造のもとにコントロールしているわけではないだろう。むしろ、遺伝子と遺伝子のあいだには網目状の関係があり、ゲノムの中はあたかも共和国のように、遺伝子が互いに影響し合つて生物の活動を生じさせているのである。

● 遺伝子の多様性を生じる原因

C・ダーウインは、生物の進化が実際に起こつた証拠を多数示した。さらに、現在生きている生物が進化してきた要因として、「自然淘汰」を提唱し

た。現在の考え方でも、自然淘汰は進化の要因として重要なものの一つであるが、遺伝子の多様性という観点からゆくと、自然淘汰よりも本質的なのは、突然変異である。突然変異は、今までに存在している遺伝子とは異なったものが生じる、という意味である。DNAの四種類の塩基の並び方が少し変わるだけだ。

一般には、突然変異といえば、変わりもの、失敗作というイメージのほうが強いのではないだろうか。たしかに突然変異のなかには、酵素の重要な働きが損なわれてしまうようなものが多数存在する。しかし、生きてゆくうえでとくに問題を生じない「中立」な突然変異もたくさんあるのだ(81頁)。突然変異の発生率は塩基一億個あたり数個程度という低さだが、塩基数にして三〇億個というヒトゲノムの大きさを考えると、人間はだれでも一〇〇個前後の突然変異(両親から受け継いだDNAの塩基配列とは異なるもの)を抱えているのである。突然変異はじつは身近な現象なのだ。

突然変異にはいろいろな種類がある。まず、塩基配列のなかのある塩基が別の塩基に変化する「塩基置換」がある。たとえば、A A A G T Cという、六個の塩基からなる配列において、四番目のGがAに置換されると、A A A A T Cという新しい配列が生じる。また、いろいろな長さの塩基が欠失したり、挿入したりすることがある。挿入の特別な種類として、「遺伝子重複」がある。これは、かなり長いDNAの領域がコピーされて、もとのDNAの近くに挿入される現象を指す。倍数体化あるいは「ゲノム重複」といって、ゲノム全体がコピーされてしまうこともある。くわしくは、「遺伝子重複とゲノム重複」の項を参照されたい。このほか、DNAの配列が変化する現象を広く突然変異ととらえれば、組み換え、遺伝子変換、逆位、転座なども含まれるが、やや専門的になるので、興味のある

る読者は、詳細については遺伝学の教科書を参照されたい。

● 遺伝子のあいだの多様性と
遺伝子のなかの多様性

遺

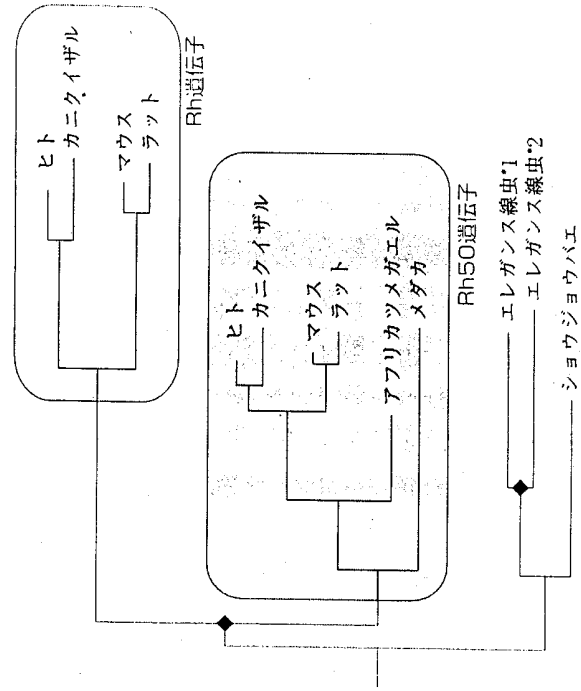
伝子の多様性は、遺伝子間と遺伝子内の二つの

段階にわけて考えたほうがわかりやすい。前者は、機能がまったく異なる遺伝子間の多様性であり、起源はきわめて古い。生命の誕生にまでたどる場合がある。たとえば、DNAの複製にたずさわる酵素の遺伝子とタンパク質合成にかかわるリボソームの遺伝子は、どちらも生命の起源のころから存在していたと思われるが、塩基配列としてはまったく異なっている。

似たような動きをする遺伝子の場合には、比較的最近にわかれて多様化してきている。たとえば、酸素を運ぶヘモグロビンには大きく α 族と β 族があるが、これらは脊椎動物が誕生した五億年ほど前に遺伝子重複で誕生した。さらにさかのぼると、筋肉中に存在するミオグロビンとの共通祖先にたどりつく。逆にいえば、脊椎動物ならばたいの動物が α 型、 β 型のヘモグロビンとミオグロビンを有している。ただし、生物の系統によっては、遺伝子の機能が多少変化することがある。図(次頁)は、Rh式血液型遺伝子と、その仲間であるRh50タンパク質の遺伝子が進化してきた様子を示した「遺伝子系統樹」である。脊椎動物が誕生したころに、遺伝子重複によってこれら二種類の遺伝子が誕生し、その後どの脊椎動物のゲノム中にも、これら二個の遺伝子が伝わっていったのである。

同一遺伝子内の多様性は遺伝子間の多様性よりもはるかに小さい。これは、同じ生物種の中の個体

の違いにあたるからである。ヒトの場合、あかの他人との間でも、遺伝子の違っている割合は、わずかに0.07%である。くわしくは、八三頁「ヒトゲノムの多様性」を参照されたい。



図/Rh式血液型遺伝子およびそれと相同な遺伝子の系統樹

突然変異は進化を生じる原動力であるが、機械に故障がおこるように、無秩序に生ずるので、多くの突然変異は生物にとって有害である。これら有害な突然変異は短時間のうちに消えてゆくので、長期的な進化には寄与しない。ただし、生物の生存に有利に働くはずの突然変異でも、その大部分は「遺伝的浮動」の力によって消えてしまう。この過程を、良いものが選ばれてゆく場合と区別するために、負の淘汰あるいは純化淘汰とよぶ。

進化で重要なのは、長く生き残って子孫遺伝子をたくさん増やす突然変異である。従来の考え方(進化の総合説とか、ネオ・ダーウィニズムとよぶ)では、このためには、生存に有利な突然変異を残しやすくする「正の自然淘汰」が必要だとされていた。しかし生物は、すべて無駄なくつくられているわけではない。突然変異が生じても生物が生きてゆくうえであまり影響がないこともある。これらを「中立突然変異」とよぶ。このような中立突然変異をもつ個体が子孫を殖やせるかどうかは、遺伝的浮動に支配される。生物体に「あそび」を生むこのタイプ

【進化の中立論】

しんかのちゅうりつろん

の突然変異は、生物の生存に有利となる突然変異よりもずっと多いことが、DNAレベルの研究によってあきらかになった。この意味で、DNAレベルでは、従来の進化論ではなく、中立論の主張が正しいことが確かめられている。もともと、中立論は少数ながら生存に有利な突然変異が生き残っていることも認めている。

現在争点になっているのは、より自然淘汰を受けやすいと考えられる、タンパク質レベル、あるいはさらに高次の、肉眼でみえる生物の形のレベルでも、中立突然変異が進化に寄与しているかどうかである。従来のネオ・ダーウィニズム信奉者は、このようなレベルでは正の自然淘汰が決定的に重要だと主張する。しかし、皮肉なことにダーウインの時代から、生物の形態の中には生存に有利でも不利でもない形質があることが認識されてきた。タンパク質レベルにおいても、アミノ酸が変化したからといって、そのタンパク質の機能に影響をほとんど与えなければ、中立突然変異といつていいだろう。筆者は、タンパク質レベルや形態レベルでも、中立進化がきわめて重要であると考えている。

遺伝子DNAが親分子から子分子に自己複製して伝えられるとき、細胞をもつふつうの生物では二つの娘細胞に一個ずつ子分子DNAが分配される。しかし時には二個の子分子が同じ細胞にいつてしまうことがある。これが遺伝子重複である。DNAは染色体の中の長いひも状の分子として存在しているので、重複をした子分子は隣り合わせになる。この状態を「直列重複」とよぶ。一方、ゲノムの中でまったく異なる領域に重複を生じることがある。一つは、それ自身が飛び回る能力のあるDNAの場合であり、トランスポゾンとよぶ。もう一つは、いったんDNAが転写されてメッセンジャーRNAになったあと、再び逆転写酵素の働きでDNAの形にもとることがある。このとき、このDNA断片が本来の位置ではなく、まったく別の染色体に組み込まれることがある。

このようにいろいろな原因があるが、遺伝子重複は遺伝子間の多様性を生じるための重要なきっかけである。遺伝子重複の最初こそ、二つの重複遺伝子は同一のコピーであるが、その後、それぞれ独立に突然変異が蓄積していくので、

【遺伝子重複とゲノム重複】

いでんしちようふくとうけのむちようふく



長いあいだには遺伝子の機能が変化してしまうことがある。「概説」で述べたヘモグロビンとミオグロビンがよい例である。ヒトのRh式血液型の遺伝子では、二段階の遺伝子重複がある。一つは、CEとDというペアになった重複遺伝子であり、およそ一五〇〇万年ほど前に生じた。どちらの遺伝子も、ヒトの第一番染色体に並んで存在する。もうひとつは五億年ほど前に生じて、現在ではRh式血液型の遺伝子と、それに似たRh50という遺伝子になっている。

植物で以前から「倍数体化」ということばで知られているのが、ゲノム全体が倍増する「ゲノム重複」である。有性生殖の生物では、通常は二倍体(ゲノムを二セットもっている)である。ところが、トロロイモの仲間では、トコロが二倍体、ヤマノイモが四倍体、ナガイモにいたっては四倍体である。動物でも、脊椎動物が出現したころに、ゲノムが倍になるのが二回生じたという考え方が有力である。

遺伝子からみたととき、具体的にどの程度の個人差があるのだろうか。もちろん、ヒトにもっとも近いチンパンジーとのゲノムDNAの違い(一・二〜一・四%)よりも、ヒトのなかの違いはずっと小さく、約〇・〇七%である。遺伝子のレベルでは、「個人差」といったところでこの程度のものである。しかし、見方を変えて三〇億個の塩基からなるヒトゲノムの全体を考えれば、自分とあかの他人との違いは二一〇万個もあるのだ。ここに、遺伝的な個人差の基礎がある。

遺伝的個人差は、人間の集まりである「集団」全体でみたととき、いろいろなタイプが共存するので、「遺伝的多型」とよぶ。その本質はDNAの違いである。DNAには四種類の塩基(A、G、T、C)があるが、それら一個ずつが塩基置換によって違っている場合、SNP(単一塩基多型)とよぶ。このほかにも、塩基の挿入や欠失タイプの突然変異によってDNA多型が生じていることもある。この場合の特別な種類として、マイクロサテライト多型がある。これは、二〜五塩基程度の短いくりかえしがゲノム中に

【ヒトゲノムの多様性—個人間の遺伝的違い】

ひとげのむのたようせい—こじんかんのいでんきてきちがい

存在し、そのくりかえしの回数がDNAによって異なるというものである。きわめて個人差に富むので、法医学における個人識別に応用されている。

DNAの違いが、タンパク質のアミノ酸の違いの原因となる場合がある。すると、個人によってもつタンパク質の性質が微妙に異なってくる。たとえば、赤色の光を捉える「赤オプシン」には、ヒトでは二種類のタンパク質が遺伝的多型となっていることが知られている。この場合、物理的には同じ赤色の波長であっても、それぞれ個人のもつタンパク質によって微妙に異なる赤色として認識している可能性がある。さらに、まだどのような遺伝子であるのかはよくわかっていないが、耳垢に存在する乾・湿の二タイプは遺伝的多型の一つであり、日本人に多い乾型対立遺伝子は、ヨーロッパやアフリカではほとんど存在しない。

タンパク質は二〇種類のアミノ酸が多数一列に連なったものである。しかしタンパク質は実際にはアミノ酸がひものようにひよろひよろしているわけではなく、らせん状(αヘリックス構造)になったりジグザグ(βシート構造)になったりして、それらのパーツがさらに折り畳まれて、全体としてまとまった形を取っている。この折り畳み構造は進化的にかなり安定であり、あるタンパク質のアミノ酸がいろいろ突然変異で変化しても、大きな変化はしない。折り畳み構造としては、ヘモグロビンのグ

【タンパク質の折り畳み構造】

たんぱく質の折り畳み構造

ロビンのような、その名のとおり丸っこい形のものもあれば、光合成で重要な役割をするルビスコというタンパク質では中央に孔のあいた構造をしていたり、多種多様である。このように長い進化時間にわたる安定な折り畳み構造の起源は、生命の誕生のころまで遡るかもしれない。この折り畳み構造を調べるには、タンパク質の結晶に強力なX線を照射してその回折パターンを分析したり、NMR(核磁気共鳴)法を用いたりする。

血液型は、赤血球表面のタンパク質や糖鎖などの個体差である。ABO式血液型では、A型、B型、O型という三種類の糖鎖がある。O型の糖鎖が基本形であり、それにNアセチルガラクトサミンという糖をつけたのがA型、ガラクトースをつけたのがB型だ。ヒトでは第九番染色体に位置しているABO式血液型の遺伝子産物である酵素が、基本形のO型糖鎖にA型やB型の糖をくっつける。AB型の人はA型とB型の遺伝子を一個ずつもつので、A型とB型二種類の糖鎖をもっている。O型遺伝子は

【ABO式血液型】

えーびーおーしきけつえきぎた

A・B遺伝子に対して劣性なので、AとOをもつ人も、Aを二個もつ人と同じく、A型の糖鎖だけをもつ。O型遺伝子は、糖をくっつける酵素をつくることができないからだ。

日本では、A型、O型、B型、A B型の頻度がおおよそ四対三対二対一であるが、遺伝学の研究ではこのような個人の型ではなく、A・B・O型遺伝子の種類ごとの頻度(対立遺伝子頻度)を用いる。こちらの場合、日本人で一番頻度が高いのはO型遺伝子である。

ヒトゲノムの半分近くは、ごみのようなDNAから成り立っているといわれたら、あなたは驚くだろうか、それとも、「さもありなん」と思うだろうか。そもそも生命自身が地球表面のごみみたいなものだから、そのゲノムにごみがたくさんあつたところで、じつは驚くにあたらないのである。これらゲノム中のゴミを「がらくたDNA」とよぶ。いろいろな種類があるが、最大のグループはA-T配列である。約三〇〇塩基程度の短い配列が単位であり、それがヒトゲノム中には一〇〇万コピー以上存在

【がらくたDNA】

がらくたDNA

している。したがって、このA-T配列だけでヒトゲノムの一〇%を占めているのである。A-T配列はトランスポゾンの親戚であり、レトロポゾンとよばれる仲間である。哺乳類の中でも霊長類にしか存在しない。このほかにもヒトゲノムにはいろいろな種類のがらくたDNAがあるが、どれもまともな遺伝子と同じように、きちんとDNAの自己複製がおこなわれて、親から子へと受け継がれていく。

生物進化の基本は遺伝子であるが、遺伝子をたくさんかかえたゲノムは個体を生み出すもとである。個体がたくさんあつまって集団をつくり、それらが単位として生殖をくりかえしている。このような集団あるいは生物種の分化によつて生物の多様性が生じるが、その根本には遺伝子の分化がある。この二種類の分化はきちんと区別する必要がある。たとえば、どの霊長類のゲノムにも、α型とβ型のクロビン遺伝子族が存在するが、これら二つの遺伝子族は霊長類の出現よりずっと前の、脊椎動物の祖

【遺伝子の分化と種分化】

いでのんしのぶんかとしゅぶんか

先ゲノムで遺伝子重複を生じて分化したのである。この年代に比べれば、霊長類の進化はごく最近のことである。ここで、ヒトゲノム中のαとβクロビン遺伝子の関係を「傍系相同」、ヒトとチンパンジーのαクロビン同士の間を「順系相同」(種分化に順じて相同であるという意味)とよぶ。順系相同である遺伝子だけを比較すれば、生物種の進化を推定することができる。このようにして生物の系統を調べる分野を「分子系統学」とよぶ。

有 脊椎動物のミトコンドリアDNAは、母親からだけ伝わるという性質がある。このため、ミトコンドリアDNAは母系をたどるのに有効である。一方ヒトを含む哺乳類では、性染色体がXYタイプであり、XXがメス、XYがオスである。つまり、Y染色体はオスにだけ伝わるので、父系をたどるのに有効である。人類進化の研究では、これら二種類のDNAがさかんに用いられている。ミトコンドリアDNAの塩基配列を調べた研究から、およそ一五万年前にアフリカから現代人の祖先が全世界に広が

【遺伝子の母系と父系をたどる】

いでんしのほけいとふけいをたどる

つていったと推定された。これを「単一起源説」とぶことが多いが、起源が一つなのは当然である。大事なポイントは、ホモ・エレクトス（北京原人やジャワ原人など）がアフリカを出発した一〇〇万年以上前よりもずっと最近になって、現代人は再びアフリカから広がったとする点だ。したがって、「第二の出アフリカ説」とでもいうべきものである。Y染色体でも、アフリカを比較的最近に出発したという、ミトコンドリアDNAと同様のパターンが見出されている。

人 間の細胞には、例外なく「ミトコンドリア」という名前の細胞内小器官が存在する。細胞内での機能としては、クエン酸回路（TCA回路）をもち、その中で代謝産物を効率よく分解して、生物エネルギーの貨幣ともいわれるATPをつくりだす。不思議なことに、このミトコンドリアには小さいながら自身のDNAがある。この事実などから、この細胞内小器官は、太古にわれわれの祖先細胞にもぐりこんで「細胞内共生」をはじめたバクテリアのなれの果てだと考えられている。現在では、共生

【細胞内共生】

さいぼうないききょうせい

がはじまつたのは、われわれの祖先である真核生物がバクテリア（原核生物）とわかれた直後であると推定されている。植物にあるクロロプラスト（葉緑体）も、光合成をおこなうラン藻というバクテリアが細胞内共生をおこなったものである。このほかにも、アブラムシ（アリマキ）の仲間には、大腸菌に似たブフネラというバクテリアを菌細胞という特殊な細胞中にもっているものがあるなど、細胞内共生が広く存在することがわかってきた。

■参考文献■

木村資生著、向井輝美、日下部真一訳『分子進化の中立説』（紀伊國屋書店、一九八六年）

中立論の提唱者が一九八三年に発表した英語の本の翻訳。中立論に興味を持った人はぜひ読んでほしい。

木村資生著『生物進化を考える』（岩波新書、一九八八年）

分子進化を中心に、生物進化についてコンパクトに紹介した本。

斎藤成也著『遺伝子は三五億年の夢を見る』（大和書房、一九九七年）

本章の著者が書いたもの。「バクテリアからヒトの進化まで」という副題が示すように、進化の広範な話題に触れている。

榎佳之、小原雄治編『ゲノムから個体へ』（中山書店、二〇〇二年）

日本を代表する多細胞生物ゲノムの研究者が各章を分担して書いたもの。

R・ルーウイン著、斎藤成也監訳『DNAから見た生物進化』（別冊日経サイエンス、一九九八年）

科学ジャーナリストが書いたものであるが、分子進化研究について、遺伝子重複から古代DNAなどまで、全体のバランスがよくとれた内容となっている。