

ルーツを明かす DNAの世界

斎藤成也

saito nariya

国立遺伝学研究所助教

生命をつかさどるもの

生命の進化は、三十五億年以上前の地球に生命が誕生して以来、連続として続いてきている。人間も蝶も花も、みな等しく気の遠くなるような長い進化の歴史を背負っているのである。

すべての生命の進化を貫いているのは、遺伝子の変化である。なぜなら、遺伝子が生命現象の中心に位置するからだ。生命の特徴は「自己複製」と「物質交代」とに要約することができる。自己複製とは自分のコピーを作り出すことだが、その根本は、遺伝子の本体であるDNAの複製である。

人間の細胞は、生殖細胞と体細胞とに分かれる。生殖細胞は精巣や卵巣の中にしか存在しないが、この生殖細胞が生み出す精子と卵子だけが次の世代に伝えられる遺伝子を含んでおり、生命の起源から連続と続いてきた遺伝子DNAの直接の子孫なのである。これら遺伝子の系統関係を「遺伝子の系図」と呼ぶ。

遺伝子の系図

ふつうに「系図」というと、江戸時代や戦国時代まで遡ればかなり立派なものだろう。しかし遺伝子の場合は、もつとずつと古くまでたどれるのである。たとえあかの他人同士であっても、遺伝子の祖先をたぐって世代を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。実はこれは、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なのである。したがって、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、今生きている人間のなかにある遺伝子の親類関係を表した図が「遺伝子の系図」なのである。

ヒトの細胞には、細胞核とは別に「ミトコンドリア」という細胞小器官がある。核内の染色体から独立して親から子に伝わるミトコンドリアDNAは、ヒトでは塩基総数が約一六五〇〇〇個で、核内のDNAに比べてずつと少なく、また進化速度（突然変異を蓄積する速度）が大きいという利点もあり、過去二十一年間に大きく研究が進んだ。ヒトのミトコンドリア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、Y染色体は男性のみをたどる遺伝子の系図を作り出す。Y染色体はX染色体とともに性染色体のひとつであり、XYタイプが男性、XXタイプが女性である。細胞核内の他の大部分のDNA（常に染色体上にある）は母親と父親から半分ずつ由来しているので、個体の系統と遺伝子の系統の対応関係は複雑になる。

ミトコンドリアDNAの遺伝子の系図を実際のデータからみて見よう。図1は、国立遺伝学研究所で運営されている日本DNAデータバンク（DDBJ）のデータベースから、人間のミトコンドリアDNA塩基配列七十六個を取り出し、それらの遺伝子の系図を作ったものである。私たちが開発した「近隣結合法」という方法を用いており、横の枝の長さは遺伝子の変化量に比例している。下にネアンデルタール人三個人のまとめ（クラスターと呼ぶ）があり、それ以外の現代人とは明確に分かれている。こ

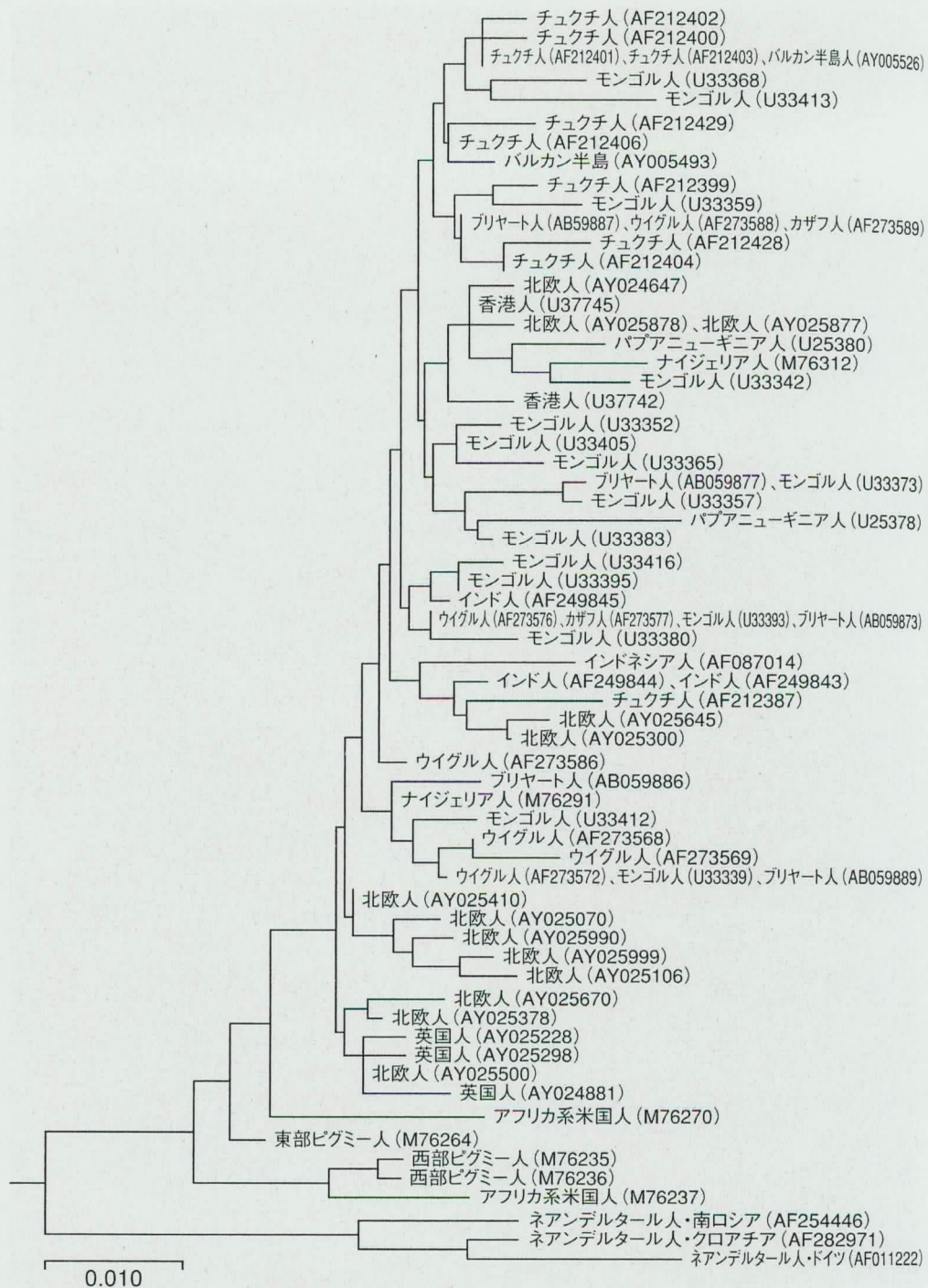


図1 ミトコンドリアDNAの遺伝子の系図 (DDBJのデータによる)

れは、ネアンデルタール人の遺伝子が現代人には伝わっていないことを意味する。また、現代人のクラスタで最初にアフリカ人が分かっているのは、現代人の祖先が最初はアフリカにいたと仮定すると自然なパターンである。現代人には、そのほかに主としてユーラシア北部の集団が含まれている。これらのうち、「ブリヤート人」は、バイカル湖の近くに住むブリヤート・モンゴル人のことである。ロシアとの共同研究で、私の研究室の嶋田誠さんが塩基配列を決定し、最近DNAデータベースに登録した。

日本DNAデータベース

ここで、図1の遺伝子の系図を作るのに用いた「DNAデータベース」について少し触れておきたい。静岡県三島市にある国立遺伝学研究所で運営されている日本DNAデータベース（DDBJ）は、米国のワシントンDCに近いベセスダ市にある国立バイオテクノロジー情報センター（NCBI）および英国ケンブリッジ市南方にある欧州生命情報学研究所（EBI）とともに、「DDBJ/EMBL/GenBank国際塩基配列データベース」（通称DNAデータベース）を日米欧共同で構築している。

この共同作業のために三データベースの間で大量のコンピュータファイルが毎日行き交っており、それらが次々と巨大なデータベースにのみ込まれ、wwwなどを使って公開されている。DDBJでは、インターネットサイトを通じた塩基配列データ登録用システム「SAKURA」などを使って、もっぱら日本の研究者からのデータ登録を受けつけている。これらの作業にともなって、データベースソフトウェアの開発や運営、サーバーコンピュータシステムの管理、利用者サービスなどが必要であり、現在七十名近い人間がDDBJの運営に関係している。DNAの塩基配列情報は、生物学の全分野への遺伝子研究の応用が進んだ結果、特にヒトゲノム計画をはじめとするいろいろな生物のゲノム配列決定が行われて、ここ数年は、一年に満たないうちに倍増するという急増ぶりである。今年（二〇〇一年）四月

現在の総データ量は総塩基数で一二〇億にのぼっている。これらのデータは、人類共通の財産として、インターネットを使えば誰でも見たり分析したりできる (<http://www.ddbj.nig.ac.jp>)。

ヒトゲノムに生い茂る遺伝子系図の森林

遺伝子の系図は、「ミトコンドリア・イブ」というキャッチフレーズのもとに、しばしば間違っ理解されてきた。現在地球上に生きているすべての人間のミトコンドリアDNAの共通祖先DNAはかならず存在する。ミトコンドリアDNAは母系遺伝をするので、その共通祖先DNAは、ひとりの女性が持っていたものである。しかし、この女性をユダヤ教やキリスト教の旧約聖書に登場する、エデンの園でアダムと暮らしていた全人間の先祖のイブになぞらえる比喩はただだけない。共通祖先DNAを持っていた個体が生きていた時代には、その他にも同様な遺伝子を持つ個体が多数存在していたはずだからである。たまたまひとつの遺伝子の子孫が増えていっただけにすぎない。

ミトコンドリアDNAは常にひとまとまりで遺伝するので、全世界の人間の共通祖先遺伝子是一个だけである。ところが他の遺伝子の大部分は、二十三対の染色体に分かれている細胞核内のDNAにある。これらの遺伝子は染色体上の特定の場所であり、その場所を「遺伝子座」と呼んでいる。そして両親から伝えられた遺伝子は、それぞれの遺伝子座ごとに祖先がいる。ある遺伝子座には、父親由来と母親由来のそれぞれの遺伝子がある。

しかもその祖先のいた時代は、遺伝子座によってばらばらである。これは染色体のなかで絶えず組換えが生じるので、同一の染色体の中でも少し離れたところに位置する遺伝子は、それぞれ独立に子孫遺伝子を増やしていると見なせるからである。全染色体を考えればこのようにセットで伝わる遺伝子の種類は三―四万個と推定されている。したがって、これらの遺伝子の祖先はさまざまな時代に散らばって

いるのである。ヒトゲノムのなかの遺伝子座にはそれぞれに枝分かれパターンが少しずつ異なる遺伝子の系図が存在するので、それらを描いてみたら、ゲノムに生い茂る森林のようにみえるだろう。

遺伝子頻度

細胞核内にはミトコンドリアDNAの約四十万倍もの核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一部の遺伝子についてのみ進められている。そのかわり、多数の遺伝子座を調べる方法が以前から行われている。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。遺伝子の系図は常に存在するが、進化時間が短いと突然変異の蓄積が少なくなるので、遺伝子の系図を作ることができなくなる。この場合、対立遺伝子頻度を用いるのである。図2は遺伝子の系図と遺伝子頻度のあいだの関係を示しており、黒丸の遺伝子がたまたま世代を追ってその頻度を上げてゆき、第十世代ですべての遺伝子がこの黒丸遺伝子の子孫になっている。遺伝子頻度は時間を経るにしたがって変化してゆくが、これは遺伝子の増え方の違いによる。ある遺伝子を持つことで子孫が増えたり減ったりする自然淘汰の効果があると増え方に違いが生じるが、対立遺伝子のあいだで増やす率に差がない「中立進化」の場合も、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。

集団が分かれた後は、それぞれの集団で独立的浮動が起こるために、分かれてからある程度経過した集団ではそれぞれの遺伝子座で対立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、さまざまな生物集団の対立遺伝子頻度を調べれば、それらのあいだ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たった二集団でも、偶然に対立遺伝子頻度の類似することがある。このようにひとつの遺伝子座の対立遺伝子の種類が少ない場合には、多数

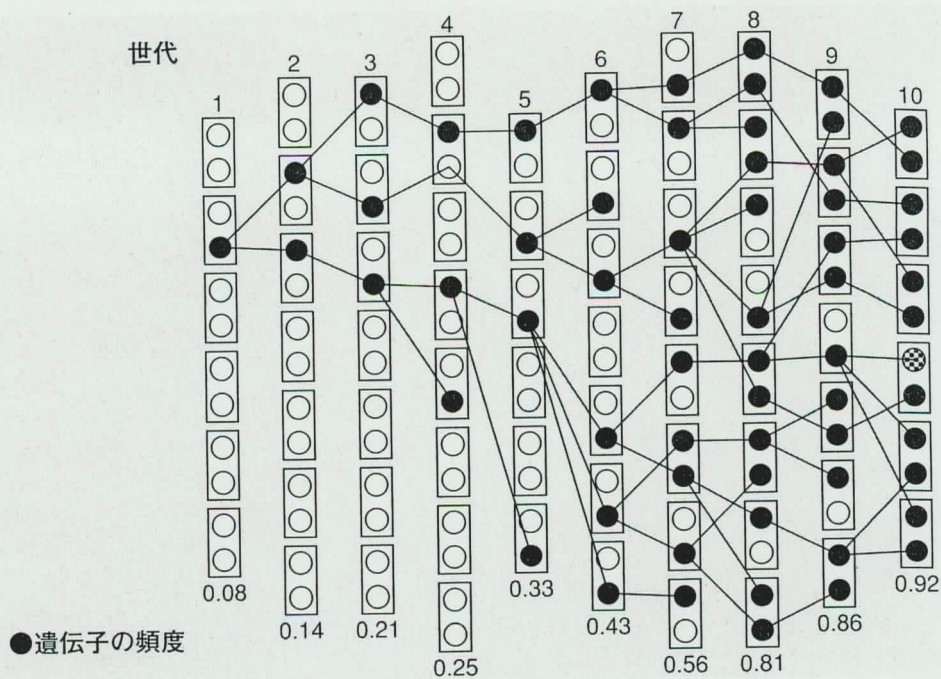


図2 遺伝子の系図と遺伝子頻度との関係

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補っている。

これまでに多種類の遺伝子座の対立遺伝子頻度が多く、ヒト集団において調べられているが、試料としては血液を用いることが多い。血液といえど ABO 式血液型がよく知られているが、ほかに Rh 式、MN 式などさまざまな種類があり、それらの遺伝子座の対立遺伝子頻度が多数の人類集団によって調べられてきた。そのほか、血液には多くの酵素タンパク質や血清タンパク質があり、これらの遺伝子座についても同様の研究の蓄積がある。図3は十二集団における ABO 式血液型遺伝子座の対立遺伝子頻度を円グラフで表したものである。日本人では O 型対立遺伝子の頻度がもっとも高く、○・五を超えている。A1、B、O の頻度の比率は韓国人や中国人とよく似ている。A2 対立遺伝子はこれら東アジアの人類集団にはないが、ネパール以西の集団では見いだされている。一方、南米アマゾン流域に住むインディオでは、すべて O 対立遺伝子となっている。つまり、これらの集団

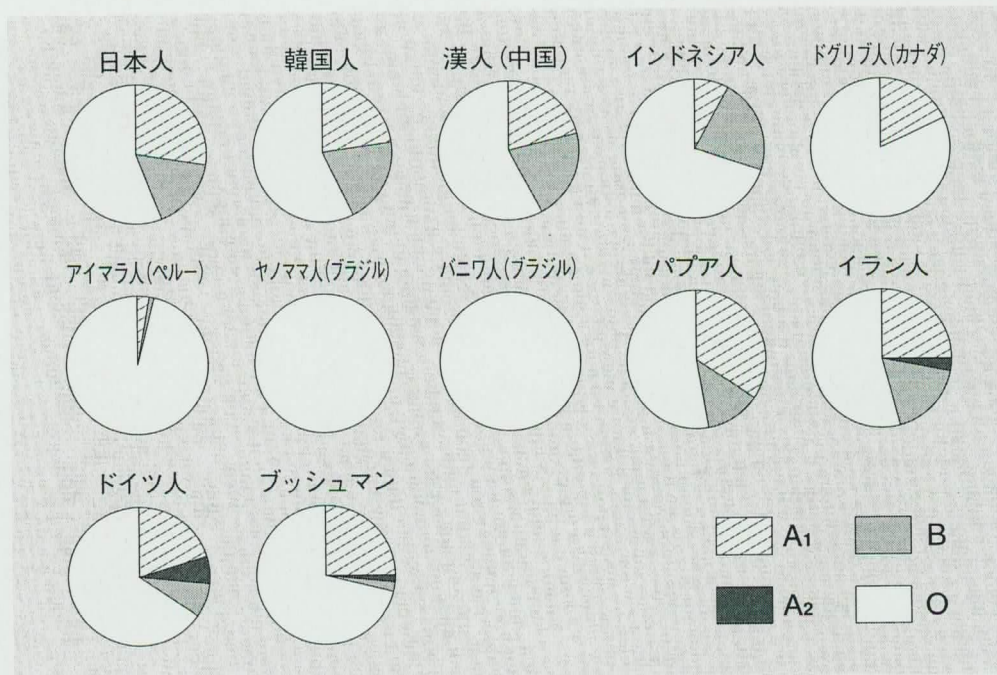


図3 ABO式血液型遺伝子座の対立遺伝子頻度

ではすべての人がO型なのである。このような対立遺伝子頻度のデータを総合して、集団間の遺伝的違いの程度を表す指標「遺伝距離」を推定できる。そこから今度は集団間の遺伝的な近縁関係を推定することができる。図4は、血液型や赤血球酵素二十遺伝子座の遺伝子頻度データから、世界の二十六集団間の遺伝的な近縁図を描いたものである（尾本恵市さんの共著論文より）。

この図では、遺伝子の近縁関係が集団の各大陸における地理的分布でほぼ説明できることがわかる。すなわち、サハラ砂漠以南のアフリカ大陸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、サファー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ァール人、およびアメリカ人に大きく分かれる。大陸間の関係では、アフリカ人が他集団から大きく離れているのが特徴である。これは、ミトコンドリアDNAの遺伝子の系図から主張された、現代人アフリ

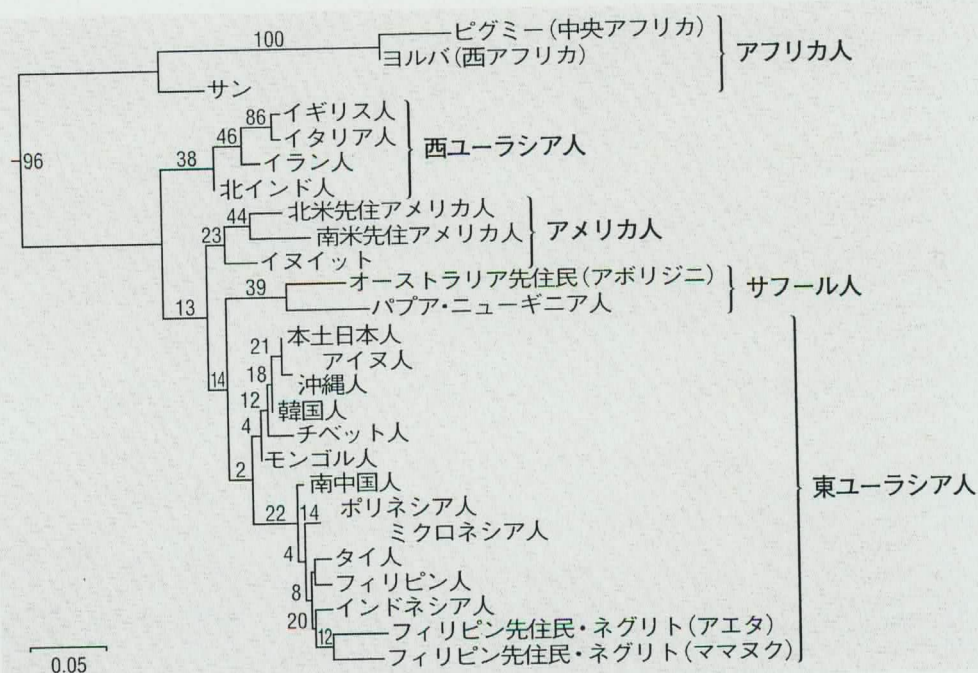


図4 遺伝子頻度からみた遺伝的な近縁関係

カ起源説を支持している。アフリカ以外では、まず西ユーラシアとその他の大陸の集団（私はこれらをまとめて「環太平洋集団」と呼ぶ）が分かれる。この環太平洋集団は、さらにアメリカ大陸の集団と東ユーラシア・サファールのクラスターに分かれる。東ユーラシアは、日本人を含む東アジアのグループと東南アジアのグループに分かれている。遺伝子のデータから浮かび上がったこれら大陸間の関係は、人類が地球上にひろがった過去十数万年の歴史を反映していると考えられる。

今度は日本列島の人類集団を考えてみよう。図5は、アイヌ人、沖縄人、本土日本人、韓国人の四集団についての遺伝的な近縁関係を示している。ここでは図4よりも少しデータを追加して、二十五遺伝子の遺伝子頻度データを用いて遺伝距離が計算された。アイヌ人が他から離れてはいるものの、沖縄人と結びつき、グループを形成している。この結びつきの強さを統計的に表す「ブーツストラップ確率」は八五パーセントである。これは、アイヌ人が独特な遺伝的特徴を濃く残しているの

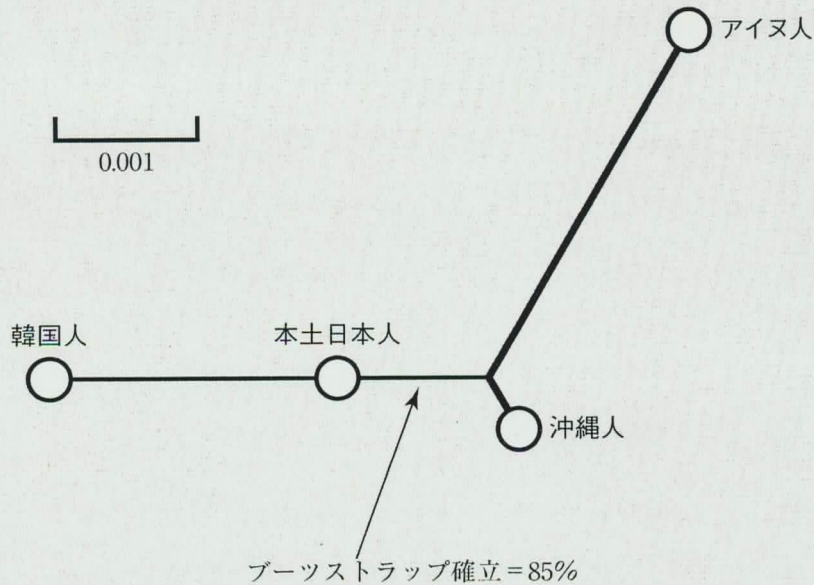


図5 本土日本人など4集団の遺伝的な近縁関係

に対して、遠い過去には共通性の高かった沖縄人が、弥生時代以降の九州からの移住によって、本土人と遺伝的にずっと近くなった、ということを示唆する。さらに本土人の位置そのものが、韓国人を代表とするアジアの人類集団からの影響を強く受けたことを示している。この結果は、明治時代にベルツが唱えたアイヌ⇨沖縄同系論に端を発し、埴原和郎さんが提唱された「二重構造説」を支持すると読みとることができる。沖縄人と本土人との遺伝距離が近いことから、沖縄人とアイヌ人の共通性を否定する見解もありえるが、それは図5の関係図をどう解釈するかによるだろう。

言語的にも沖縄の言葉は本土の一方言という位置づけであるのに対して、アイヌ語は日本語とはかなり異なった言語であるという認識が一般的である。しかし方言もどんどん離れてゆけばやがて異なる言語になってゆくはずであるから、アイヌ語と沖縄方言には、かすかな共通性が見つかるかもしれない。将来沖縄だけでなく、日本列島の各地域の集団について遺伝子の分布を詳しく調べる

ことができれば、二重構造説をめぐる論争により明快な解答を与えることができるだろう。

現在日本列島に住む人びとに、縄文時代、あるいはそれ以前の旧石器時代の人びとから伝わっている可能性のある遺伝子が知られている。ひとつは、Y染色体のYAP多型である。これは、A1u配列という三〇〇個ほど塩基がつながった配列が、過去にY染色体のある場所にゲノムの別の場所から飛び込んで来たという、挿入タイプの突然変異である。この遺伝子を発見したアリゾナ大学のマイケル・ハマーさんと総合研究大学院大学の宝来聡さんとの研究によると、不思議なことに、この突然変異の頻度が日本人で数パーセント見いだされる。それも、アイヌ人と沖縄人で頻度が高いのである。ところが、お隣の韓国ではほとんど見つかからない。韓国どころか、広いユーラシアでも、この突然変異が見つかるのはなんとチベット人だけなのである。数万年前のユーラシアのどこかで、縄文人とチベット人の共通祖先集団がいて、そこに生じたA1u配列挿入という突然変異が現代までに伝わってきた可能性がある。

A1u配列と似たパターンを示すのが、Se遺伝子座の融合遺伝子である。ABO式血液型物質の分泌型・非分泌型を決定するSe遺伝子とその偽遺伝子（かつて有していた遺伝子の機能が失われたが、塩基配列はもとの機能遺伝子とよく似通っているDNAの塩基配列）は、同じ染色体の上にあって、ヒトゲノム上で互いにきわめて近い距離にあるが、日本人でこの間が欠失して融合遺伝子ができた突然変異が、久留米大学医学部法医学教室の神田芳郎さんと木村博司さんらによって発見された。現在、沖縄から青森まで日本列島では広く五パーセント前後という頻度で見いだされているほかは、韓国で一パーセント弱の低頻度の発見があるのみである。久留米大学の木村研究室を経て私の研究室にしばらく滞在した劉玉華さんが中国南北のいろいろな漢民族集団を数百人調べたが、この融合遺伝子は発見できなかった。しかし、Y染色体のA1u配列と同様に、将来ユーラシアのどこかの人類集団から、この融合遺伝子が発見されるかもしれない。もっとも、この突然変異が日本列島で古い時代に生じた可能性もある。

古代DNA

ごく微量のDNAからねずみ算式にDNAを増幅する「PCR法（ポリメラーゼ連鎖反応法）」の普及によって、従来は考えられなかった生物遺体からDNA試料を得ることができるようになった。このような研究を、試料の古さにかかわらず「古代DNA」と呼ぶ。エジプトのミイラにはじまって、博物館にしか残っていない絶滅動物の毛など、これまでさまざまな生物の遺物が用いられてきたが、ヒトの場合大部分は遺跡から出土する骨や歯が用いられる。すでに図1で用いたが、一九九七年には、ネアンデルタール人の骨からミトコンドリアDNAの塩基配列が決定され、現代人とは明らかに異なる系統に早くから分岐していることがわかった。

日本でも、古代DNAの研究が十年以上前に宝来聡さんによってはじめられた。図6は縄文人のミトコンドリアDNAの遺伝子系図を示しているが、そのなかの配列2と5および14・15は宝来さんのグループが決定したものである。その後、佐賀医科大学の篠田謙一さんが古代DNA研究をスタートさせ、縄文人についても、関東平野の中妻貝塚から出土した二十九個体の骨からミトコンドリアDNAの塩基配列を決定している。図6には、そのうち、配列が同一だったものをまとめた九配列が含まれている。

縄文人から見いだされたこれら十五塩基配列について、DDBJのwwwを用いて他の塩基配列と同一なのはどれなのかを調べてみた。比較したのが二〇〇塩基弱と短かったので、DNAデータベースにすでに登録公開されている多数の塩基配列のどれかと一致するだろうと予想したが、そうでもないのである。配列5と8・11・13の六配列は、他の配列で一致するものはまったく存在しなかった。特に配列13は、縄文人で五人が同一配列である。配列1・10・14・15の四配列は、日本列島人と同一であった配列である。特に配列1は、アフリカ人にも同一の配列が発見され、その他の情報も含めると、これら十五配列のなかで、祖先配列と考えられる。一方配列4は、インドネシア人二個体とのみ同一であり、配

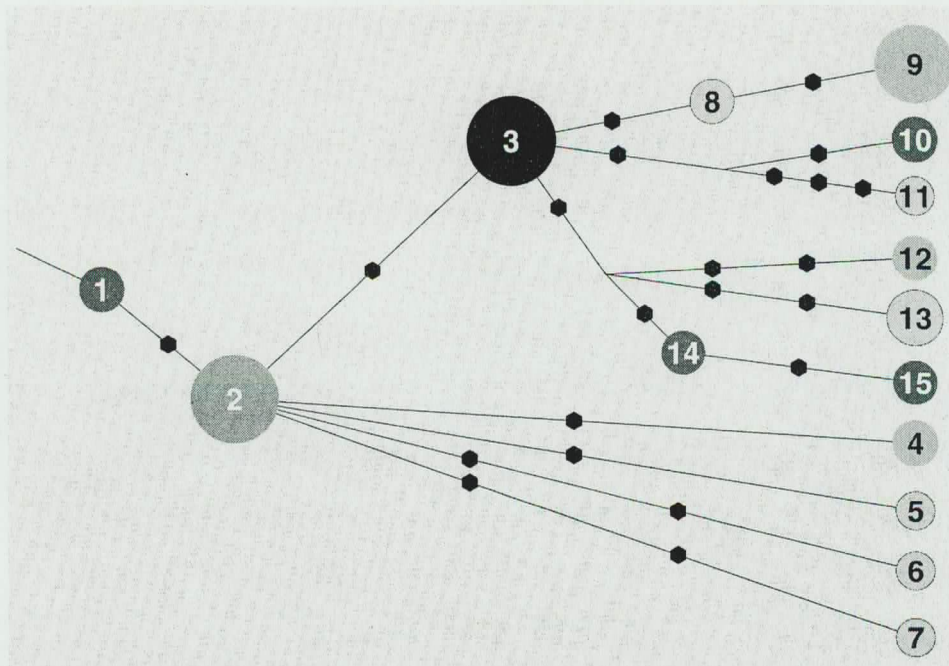


図6 縄文人のミトコンドリアDNAの遺伝子系図

列12は台湾の漢族一個体とだけ同一である。配列9は縄文人十七個体で見いだされており、縄文集団でもっとも頻度が高いが、ブリヤート・モンゴル人二個体とモンゴル人二個体のみがこの配列と同一であった。

配列2は本土日本人、韓国人、アイヌ人、沖縄人、カザフ人、ウイグル人、ブリヤート・モンゴル人、インド人など、東ユーラシアを中心に広く分布している。配列3も、沖縄人七個体、本土日本人一個体、アイヌ人一個体と同一だったが、そのほかに多数のヨーロッパ人に同一配列が見いだされた。これら二つの配列は、そこから複数の配列が放射状に出ていることから推測されるように、数万年前にユーラシアのどこかで生じた人口急増のあとを示している可能性がある。この遺伝子の系図だけからでは、縄文人の起源について明快な結論を得ることはむずかしいが、彼らが東ユーラシアに起源を持つだろうということは言えるだろう。また、大昔に東ユーラシアから縄文人に伝えられたが現代日本人には伝えられていない系

統もあつたようである。将来のさらなるデータの積み重ねが期待されるところだ。

日本人のルーツとは少し異なる視点だが、東京大学理学系研究科の植田信太郎さんと中国科学院遺伝研究所の王麗さんらの日中共同研究グループが、東アジアにおける古代DNAの研究で、最近興味深い結果を得ているので、最後に紹介しておきたい。彼らは、五〇〇年ほどへだたった中国の二つの歴史時代（春秋戦国時代中期と前漢末期）について、春秋戦国時代を通じての有力国のひとつ「斉」の都があつた臨淄（山東半島の付け根のあたりに位置する）という同じ地域の遺跡から人骨標本を得て、ミトコンドリアDNAの塩基配列を決定した。同じ地域から現代中国人のDNAサンプルも得て、同一地域の三時代（現代、約二〇〇〇年前、約二五〇〇年前）の比較という、古代DNAの研究ではじめての試みを行った。残念ながら、塩基配列を決定した領域がさきほどの縄文人の場合と少し異なるので、縄文人は分析には加えられていない。

図7に示した集団の系統樹は意外な結果を示している。実は私も共同研究者のひとりであり、この系統樹をコンピュータ上ではじめて描いたときには、正直言って「あつ」と驚いたものである。現代の臨淄集団は、現代の東アジアの集団と遺伝的に近い関係にあるが、これは期待された結果である。アイヌ人と沖縄人がひとまとまりになっているのも、図4や図5の結果と同様である。さらに、中央アジアの各集団がこれら東アジア集団とヨーロッパ集団との中間にくるのも、彼らの地理的位置とその歴史を考えると、混血がもたらしたものととして、納得がゆく。このように、現代の集団には不思議はない。問題は中国古代の二集団である。まず、前漢末期の臨淄集団が、現代東アジアから離れて、中央アジアの集団の中に入り込んでいる。さらに、春秋戦国時代中期の臨淄集団は、明確にヨーロッパ集団と近い関係となっている。この集団の遺伝的近縁図についても、いろいろな解釈がありうるだろうが、中国の古代には、現在とは遺伝的にかなり異なる人びとがあちこちに移り住んでいた可能性がある。そういえば、

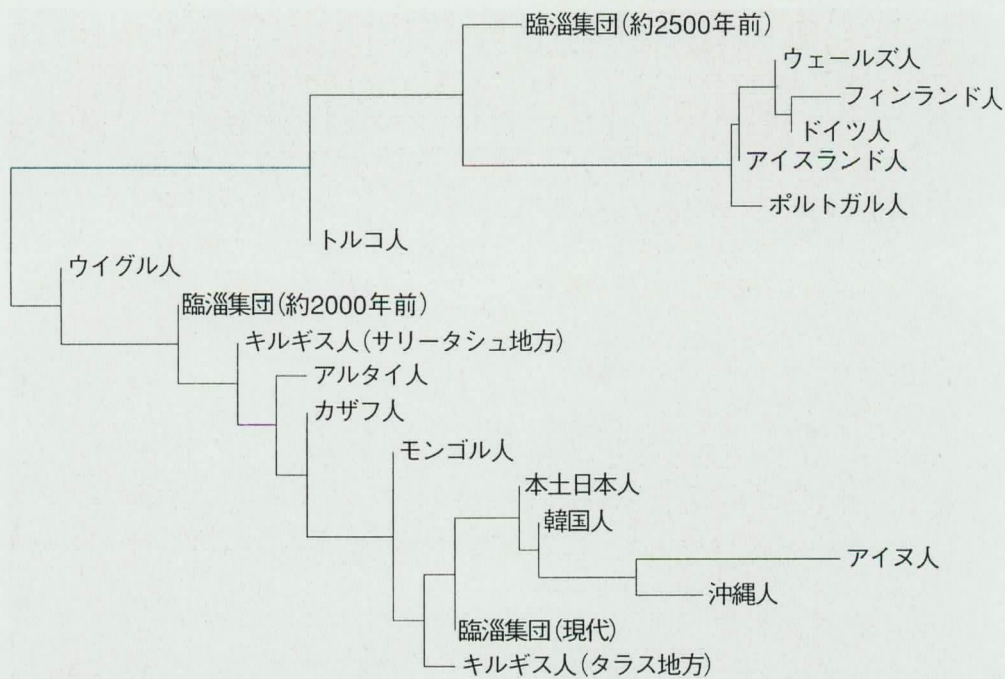


図7 集団の系統樹にみる3時代の臨淄集団

さらに時代が下った三国時代、呉の孫権は碧眼だ
ったそうである。

なにぶんミトコンドリアDNAだけからの結果
なのでまだ決定的なこととは言えないが、もしこの
結果が中国の他の地域や他の時代の集団でも確か
められたなら、今後中国の古代史に新解釈を迫る
大発見につながる可能性がある。すでに中国の共
同研究者である王麗さんは、中国の多数の考古学
者から強い反対にあっているとのことである。学
問が真に進展する時には、パラダイムの変換が生
じるために旧パラダイムにしがみついた勢力が強
く反発するものだ。しかし、自然科学における「真
理」とは多数決で決まるものではない。真理はひ
とつである。それが歴史という一回限りの事象で
あっても同じである。一回限りであっても、いろ
いろな側面からの分析が同じ仮説を支持してゆけ
ば、その仮説が真である蓋然性が高まるのであり、
これはあなたも従来物理学を範としてきた自然科
学が重んじてきた「繰り返し実験」に対応する。
日本人のルーツについても同様であろう。