



古代ゲノムでたどる人類史

監修 植田信太郎 東京大学大学院理学系研究科

第2回



遺伝情報からアウト・オブ・アフリカをたどる

斎藤成也



分子人類学の歩みと「アウト・オブ・アフリカ」モデル

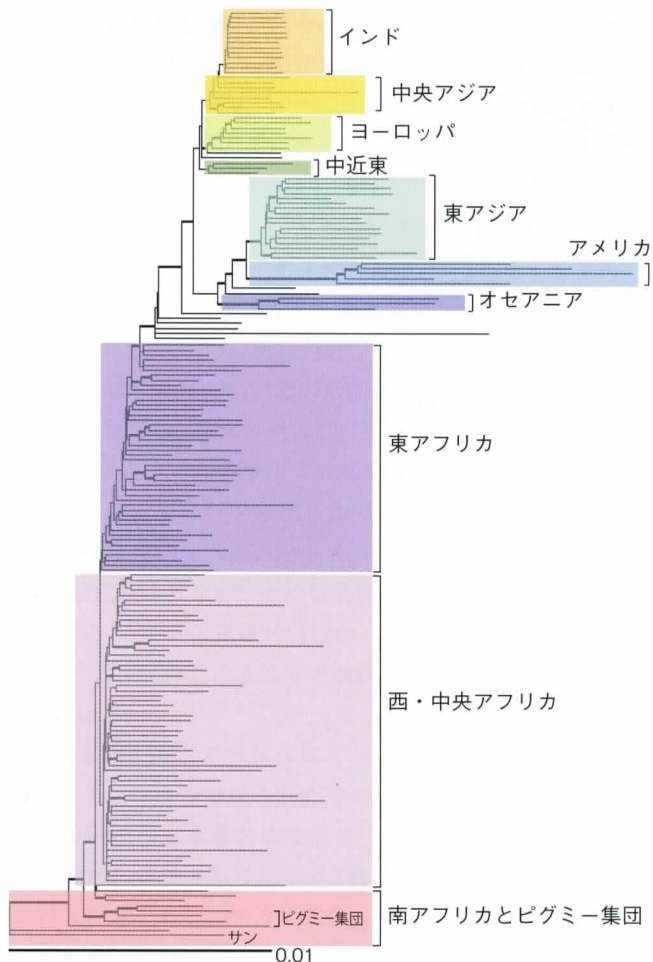
タンパク質やDNAなどの分子情報から人類進化を研究する分野を「分子人類学」と呼ぶが、DNAの塩基配列で現代人の進化を探る研究は、1970年代から始まった¹⁾。当時はまだ現在のように塩基配列を容易に決定する技術が普及しておらず、調べたいDNAを簡単に増幅できるPCR法も発明される前だった。このため、細胞核内のゲノムDNAに比べて進化速度が10倍以上高い、ミトコンドリアDNAを調べることが主として行われた。簡便な塩基配列決定法を開発したフレデリック・サンガーら自身がヒトのミトコンドリアゲノム配列を1981年に決定した²⁾ことも重要な基盤となった。

当初は胎盤などから大量のミトコンドリアDNAを精製し、それらを制限酵素で切断して比較する方法がとられた。制限酵素は認識部位が4塩基のものや6塩基のものが大部分を占めるが、塩基の4種類の頻度が仮に1/4ずつであり、ゲノムの塩基配列がランダムに並んでいるという単純な仮定をすると、ある特定の4塩基の配列を認識する制限酵素の場合、その認識配列がゲノム中に存在する確率は $(1/4)^4$ 、およそ0.004となる。ヒトのミトコンドリアDNAゲノムは16500塩基ほどの長さなので、1ゲノム中に66個の認識配列が期待される。一方、6塩基の配列を認識する制限酵素の場合、ゲノム中に認識配列が存在する確率は $(1/4)^6$ 、およそ0.0002となり、ミトコンドリア1ゲノム中の期待数は4個となる。米国スタンフォード大学で長年人類進化の研究を進めてきたキャバリ・スフォルザのグループは、おもに6塩基認識の制限酵素を用いたが、米国カリフォルニア州立大学バークレイ校の生化学科アラン・ウィルソン研究室では、4塩基認識の

制限酵素を用いた。どちらのグループもアフリカ人にきわめて多様性が高いことを見いだしたが、スタンフォードグループはそれを突然変異率が高いためと、誤って解釈してしまった³⁾。一方、4塩基認識の制限酵素のほうがずっと制限サイト数が多かったこともあって、ウィルソングループはアフリカ人におけるミトコンドリアの遺伝的多様性を明確に見いだすことができた。

その後、ミトコンドリアDNAの塩基配列データをはじめとして、Y染色体や常染色体の多様性など、多くの研究が進められた結果、現在では、ウィルソンらが示した、アフリカで現代人が出現し、そのずっと後にアフリカ以外に広がっていったという「アウト・オブ・アフリカ(出アフリカ)」モデル⁴⁾が支持されている。図1は、2009年に米国の研究者らが発表した、アフリカを中心とした多数の人類集団の系統樹⁵⁾の概略を示したものである。アフリカ以外の集団は、東アフリカの集団から分岐したように見える。なお、この系統樹の作成には、筆者らが開発した近隣結合法⁶⁾が使われている。

日本でも、宝来 聰らを中心として、ミトコンドリアDNAやY染色体の多様性が調べられた⁷⁾。特に、アフリカ人のミトコンドリアDNAゲノムを決定し、すでに決定されていたヨーロッパ人のミトコンドリアDNAゲノムと比較した研究⁸⁾は、人類における集団ゲノム学の嚆矢となった。ただ、ヒトのミトコンドリアDNAゲノムの全配列を決定しても、16500塩基あまりというかなり短いものにとどまってしまう。さらに、環状のミトコンドリアDNAはいつもひとまとまりとなって子孫に伝わる(組換えを生じない)ため、1個の遺伝子座の情報のみが得られるにすぎない。このため、近縁な人類集団間の系統関係を議論するには、あまり多くの情報をもたらすことができないという欠点がある。Y染色体につ



【図1】 アフリカを中心とした人類集団の系統樹の概略
Tishkoff SA, et al: Science (2009) 324: 1035-1044 より改変.

いても同様である。

この状況は、ヒトの細胞核内の全ゲノム配列として、不完全とはいえ30億個近い塩基配列が21世紀になって決定されたことにより、大きく変化した。HAPMAP計画により、アフリカ人(ナイジェリアの Yoruba 族)、ヨーロッパ人(欧州系米国人)、アジア人(東京の日本人と北京の漢族)の3集団について、リシーケンシング(すでに決定されたゲノム配列の情報を参考にした塩基配列の決定)が行われ、常染色体上の数百万カ所に及ぶSNP(単一塩基多型)が同定された⁹⁾。この膨大な情報基盤をもとにして、世界の多くの人類集団について、常染色体上の数万個から数十万個のSNPを調べて、集団だけでなく、個体を単位とした大規模解析をする研究が急速に始まった。例えば欧州の集団を調べると、SNPデータを主成分分析で二次元に展開した際の個人個人の位置が、各

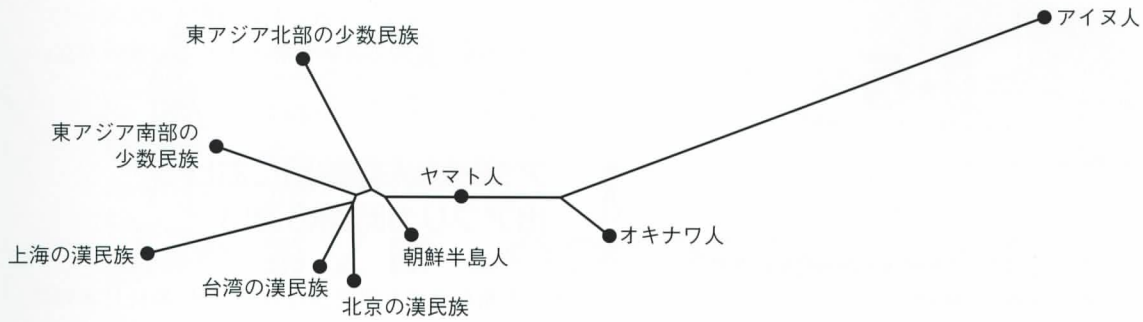
個人の居住している地理的位置と高い相関を示していた¹⁰⁾。これは、遺伝子の交流が近隣の地域と生じる可能性が高いことを示唆している。

アジアの人類集団における 出アフリカ時期の違い

アジアの人類集団でも研究が行われたが、特に日本列島人については、2008年に理化学研究所のグループが7000人について多数のSNP座位の遺伝子型を決定し解析した結果を発表した¹¹⁾。7地域(北海道、東北、関東甲信越、東海北陸、近畿、九州、沖縄)の間では、沖縄が他の地域と大きく異なっており、個人を単位とした主成分分析では、日本列島人は本土クラスターと琉球クラスターに分かれていた。筆者らのグループは、1980年代に血液の提供を受けた北海道のアイヌ系住民のDNAについて、90万個のSNP座位を調べ、それらを他の集団と比較解析した。その結果、図2に示したように、アイヌ人とオキナワ人が共通性を持っており、ヤマト人(本土の日本人)とあわせて日本列島の3人類集団は、東ユーラシアの他集団と比較しても明確な違いのあることが明らかになった¹²⁾。

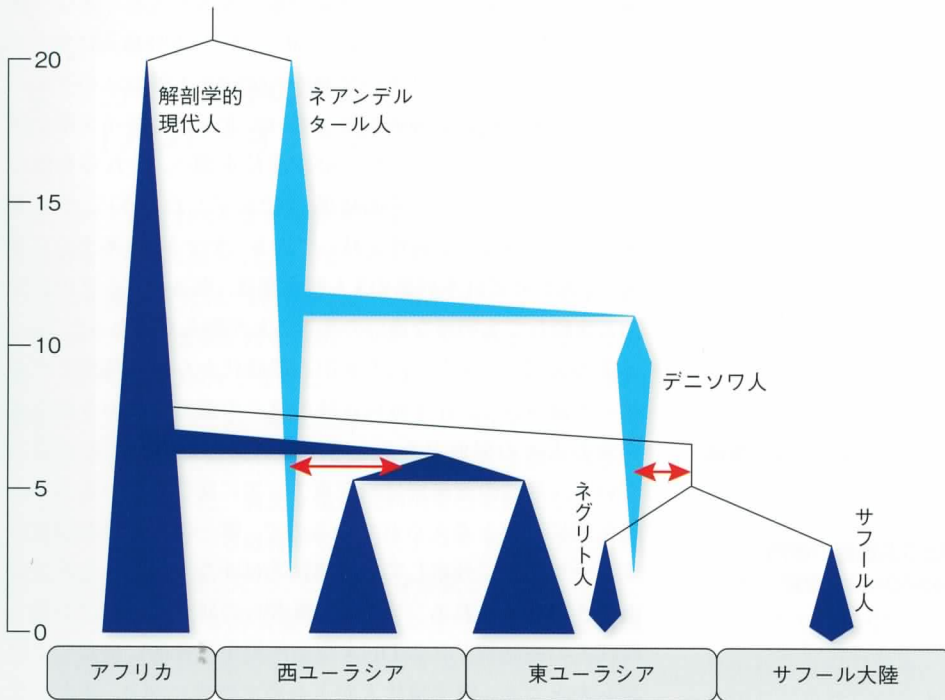
この結果は、日本列島人が旧石器時代から縄文時代までの第一の渡来民と、弥生時代以降の第二の渡来民という異なる由来の人々の混血であるとするこれまでの定説¹³⁾と適合している。第二の渡来民は現在東アジアに居住している人々と遺伝的に近いと考えられているので、第一の渡来民が現在の東ユーラシアに分布している集団とはかなり異なった系統であろうと推測される。実際に、筆者らの研究グループが縄文時代人の細胞核ゲノムDNA塩基配列を部分的に決定して解析したところ、縄文時代人がきわめて特異であり、また現代日本列島人が縄文人と大陸集団との中間に位置することがわかった(神澤秀明ら、投稿中)。これは、日本列島への第一の渡来民が、古い時代にアフリカを出てユーラシアに拡散した集団の子孫であることを示唆している。

東南アジアには、縄文時代人の系統と同じくらいか、あるいはもっと古い時代に出アフリカした系統の子孫であろうと考えられている「ネグリト」と呼ばれる集団がいる。ルソン島、ミンダナオ島、パラワン島、マレーシア半島、アンダマン諸島と、散在的な分布をしていることも、彼らの祖先がきわめて古い時代に拡散移住をしたことをうかがわせる。筆者らのグループが、すでに発表されていたアジア集団の5万個のSNP座位データ¹⁴⁾を解析したところ、フィリピン諸島のネグリトとマレーシア半島のネグリトは、地理的および遺伝的



【図2】 SNP座位の遺伝子データに基づくアジアの人類集団の系統樹

Japanese Archipelago Human Population Genetics Consortium: J Hum Genet (2012) 57: 787-795 より改変.



【図3】 過去20万年におけるホモ属の系統進化と地理的拡散の想定図

紺色は新人の系統を、水色は旧人の系統をそれぞれ示し、矢印は両者の間に混血があったことを表す。なお、サフィール大陸とは現在のオセアニア地域のことで、サフィール人はそこに住む集団のことを指す。

な距離は遠いものの、近隣ネット法¹⁵⁾を用いると、これら2集団とメラネシア人およびインドネシア東部のアロレス島人が共通性を持っていることが示された¹⁶⁾。この共通性は、遠い過去に祖先集団を共有していた可能性を示唆している。



出アフリカ後の人類進化

現代人の祖先が出アフリカした以降の進化には、いわゆる「旧人」との混血がからんでいることが、ネアンデルタール人とデニソワ人のゲノム解析から推定されている^{17), 18)}。ネアンデルタール人はヨーロッパから中東にかけての地域に20

万年ほど前から3万年ほど前まで住んでいた人々であり、多くの骨が発見されている。デニソワ人は、シベリア南部のデニソワ洞窟から発見された骨から抽出されたDNAのゲノム配列を決定した結果、ネアンデルタール人に遺伝的に似ていることがわかった人々である。両者をあわせて、広義のネアンデルタール人と考えることがある。我々東ユーラシア人にも彼らのゲノムが1~4%ほど伝わっているという推定がされた。これはいろいろな仮定に基づいているが、少ないながらもすでに絶滅した人類のゲノムが、現代アフリカ人を除く現代人に伝わっているという結果だった。この推定が正しいとすれば、現代人の祖先がアフリカを出てユーラシアに移動した時に、当時ユーラシアに分布していたネアンデルタール人

と混血を繰り返したことになる。

南シベリアのデニソワ洞窟から発見された手指の骨から決定されたゲノム配列は、ヨーロッパのネアンデルタール人と近縁であることを示していた。デニソワ人とネアンデルタール人の遺伝的違いは、現代人におけるアフリカ人とユーラシア人の違い程度だった。また、デニソワ人は、メラネシア人(パプアニューギニアとブーゲンビル島の人々)とネグリティ人の一部にだけ数%のゲノムを伝えたと推定された。これらの知見をもとにして、図3に新人(現代人の主たる祖先)と旧人(広義のネアンデルタール人)との系統進化の想像図を示した。

人類進化には、新人と旧人だけでなく、原人と猿人が登場する。原人はヒトと同属とされており、アフリカとユーラシアのあちこちで化石が発見されている。スペイン北部から発見された *Homo heidelbergensis* の骨からミトコンドリアDNAが決定されたが、その塩基配列は、デニソワ人のミトコンドリアDNAと系統的に近かった¹⁹⁾。これは、彼らとデニソワ人との間に、なんらかの遺伝的交流があった可能性を示している。

本連載第1回²⁰⁾で触れられているように、インドネシアのフローレス島で発見されたフローレス原人は、成人の身長が100cm程度ときわめて低く、2万年前以降まで存続していた²¹⁾。また今年になって、台湾の海底から発見された顎骨が、これまで知られていなかったホモ・エレクトスの系統である可能性があることを、海部陽介らが発表した²²⁾。これら発掘された骨から古代DNAが抽出できれば、人類進化に新たな展開を期待することができるだろう。



アフリカにとどまった人々

本稿では、アフリカを出た後の人間の遺伝的道筋を考察したが、アフリカにとどまった人々はどうなったのだろうか。現代人の祖先がアフリカに出現したということは、アフリカでまずいろいろな集団に分かれて、その中の一部の系統だけがアフリカを出てユーラシアなどに拡散したのである。これは図1に示してあるように、現在南アフリカに居住しているサン(いわゆるブッシュマン)および中央アフリカに居住しているピグミー集団がまず枝分かれをして、その後そこから西・中央アフリカと東アフリカの集団に大きく分かれ、さらに東アフリカの系統から出アフリカしたと考えられている。なお、ここで「アフリカ」と呼んでいるのは、ほとんどがサハ

ラ砂漠以南の集団であり、北アフリカの現在の集団は地中海に面しているため、出アフリカ後の集団との混血がきわめて高くなっている。現代人の拡散については、筆者らのDNA研究を含めた日本語での総説^{23), 24)}を参考にされたい。

文献

- 1) 尾本恵市: 分子人類学と日本人の起源(裳華房): 1996
- 2) Anderson S, et al: Nature (1981) 290: 457-465
- 3) Johnson MJ, et al: J Mol Evol (1983) 19: 255-271
- 4) Cann RL, et al: Nature (1987) 325: 31-36
- 5) Tishkoff SA, et al: Science (2009) 324: 1035-1044
- 6) Saitou N, et al: Mol Biol Evol (1987) 4: 406-425
- 7) 宝来 聡: DNA人類進化学(岩波科学ライブラリー): 1997
- 8) Horai S, et al: Proc Natl Acad Sci USA (1995) 92: 532-536
- 9) International HapMap Consortium: Nature (2005) 437: 1299-1320
- 10) Novembre J, et al: Nature (2008) 456: 98-101
- 11) Yamaguchi-Kabata Y, et al: Am J Hum Genet (2008) 83: 445-456
- 12) Japanese Archipelago Human Population Genetics Consortium: J Hum Genet (2012) 57: 787-795
- 13) 斎藤成也: DNAから見た日本人(ちくま新書): 2005
- 14) HUGO Pan-Asian SNP Consortium: Science (2009) 326: 1541-1545
- 15) Bryant D, et al: Mol Biol Evol (2004) 21: 255-265
- 16) Jinam TA, et al: Mol Biol Evol (2012) 29: 3513-3527
- 17) Green RE: Science (2010) 328: 710-722
- 18) Reich D, et al: Nature (2010) 468: 1053-1060
- 19) Meyer M, et al: Nature (2014) 505: 403-406
- 20) 馬場悠男: 細胞工学 (2015) 34: 521-527
- 21) Morwood Mら 著, 馬場悠男 監訳: ホモ・フロレシエンシス(上・下)(NHKブックス): 2008
- 22) Chang CH, et al: Nat Commun (2015) 6037
- 23) 印東道子 編: 人類大移動(朝日新聞出版): 2012
- 24) 印東道子 編: 人類の移動誌(臨川書店): 2013

Profile

斎藤成也 Naruya Saitou

- 国立遺伝学研究所 集団遺伝研究部門
- E-mail : saitou@nig.ac.jp

1979年東京大学理学部生物学科卒業。1986年テキサス大学ヒューストン校生物学医学大学院修了。東京大学理学部生物学科助手。国立遺伝学研究所進化遺伝研究部門助教授を経て、2002年より国立遺伝学研究所集団遺伝研究部門教授。総合研究大学院大学遺伝学専攻と東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻の教授を兼任。