総説

ミトコンドリア(mt)DNAと

主要組織適合性抗原(MHC)遺伝子の系図から人類の起源を探る

国立遺伝学研究所 高畑 尚之
颯田 葉子

Life, it seems, really is a lottery. ...Once we grasp how improbable our existence is, once we realize that we have won the jackpot in the lottery of life, and once we sense how precarious this precious existence is when nature does not care whether our imaginations and feelings survive or not, perhaps we shall learn to cherish human life more carefully ourselves. (Nigel Calder)¹⁾

Human evolution/MHC/mtDNA

人類の歴史²⁾

遺伝子の祖先関係とその時間スケールはDNAレベルの進化機構と生物集団の歴史を反映する。逆に進化の機構と塩基配列の情報から集団の歴史を推測することができる。特に興味あることは、ヒトの進化の過程における種分化の過程や、地理的に分布した個体が一つの種としてどのように統合されてきたかを推測することである。

他の哺乳類と同様に、ヒトが属する霊長類は7千万年の長い歴史を持つ(図1)。霊長類は今から6千万年ほど前に適応放散し、3・5千万年前に類人猿が旧世界猿から分岐した。その後類人猿はさらに適応放散し

たが、気候の変化とともに類人猿の時代は終わりを遂げる。現存する類人猿はギボン、オランウータン、ゴリラ、チンパンジーとヒトのわずか5種である。

最近の遺伝情報を用いた解析から、霊長類の進化に関して2つの大きな変革があった。かつてヒトの直接の祖先であると考えられてきたラマピテクスは、現在ではヒトとアフリカの類人猿に共通な祖先種と考えられるようになった。また、ヒト化への道がわずか5百万年という短い時間であったことである。(現存する最もヒトに近い種はチンパンジーである。)ヒトのこの5百万年の歴史のうちにもいくつかの重要な進化的出来事があった。今から4百万年前には、類人猿様のドリオピテクスが棲息しそれからオーストラロピテクス・アファレンシスが派生した。2・5百万年前になるとホモ・ハビリスが出現し、1・6百万年前にはハビリスからホモ・エレクトスが進化した。エレクトスが棲息地であったアフリカから最初に旧大陸へ移動を始めたのは約百万年前のことと考えられている。ホモ・サピエンスの最初の出現は30万年前で、それから現代人が進化したのは10万年前のことである。現代人の起源に関する謎は、人類学の最大の争点であり多くの仮説が提案されている(図2)。「カンデラブラ」と呼ばれる1つの仮説は、約百万年前に旧世界に広がったエレクトスが様々な地域でほぼ同時に、独立に現代人に進化したことを主張する。対立仮説である「ノアの箱船」は、アフリカで出現した現代人が旧世界に急速に拡散し、このとき在住の集団は完全に駆逐されたとする。現代人における人類の分化は、「カンデラブラ」

図1. 霊長類の系統樹
縦軸は時間スケール(単位は百万年:Ma)

Human evolution revealed by mtDNA and MHC
Naoyuke TAKAHATA, Yoko SATTA
National Institute of Genetics

図2. 現代人の起源に関する三つの仮説（カンデラブラ、ノアの箱船、多発的仮説）
縦軸は時間スケール（単位は百万年：Ma）

に従えば百万年程とかなり古いことになり得るし、「ノアの箱船」に従えば10万年程度古さと考えられる。この2つの他に多発的仮説と呼ぶ説がある。この説は、「カンデラブラ」の変形で世界各地に拡散したエレクトスの分集団間に遺伝的な交雑を仮定する。いずれにしても現代人の起源に関しては、ここ百万年の間にヒト集団がどのような地理的構造をとり各分集団間でどの程度の遺伝的な交流があったかが争点である。

ヒトの進化には様々な謎がある。ダーウィン以来自然界におけるヒトの位置は最も大きな疑問であった。近年の分子系統学はこの疑問に客観的な解答を与えつつある。しかしながら、私達がこの小論で述べようとしていることは別の点にある。それは「適当」な遺伝的システムと集団遺伝学を結びつけることによって初めて答えることができる疑問である。現代人に至る長い進化の歴史では数多くの種分化が起こり新しい種が広い地域に拡散していった過程がある。私達の興味はこうした過程におけるヒト集団のダイナミクスを明らかにすることである。

mtDNA と MHC

図3はヒト mtDNA と MHC クラス II 遺伝子座である *DRB1* の遺伝子の祖先関係を同じ時間スケールで表す。時間スケールを与えるにはそれぞれの遺伝子の進化速度を正確に推定することが必要であり、現在でもいくつかの問題点が残っている。しかし、細かい点を除けば mtDNA の系図が20万年を超え、逆に *DRB1* 遺伝子の系図が2百万年より短い可能性は少ない。つまり、両者の系図には少なくとも1桁の時間スケールの違いがある。集団のダイナミクスを探るとき、時間スケールの違いに注意することが大切である。

図3. ヒトミトコンドリア DNA と MHC (*DRB1*) 遺伝子座の系図

縦軸は時間スケール（単位は百万年：Ma）

MHC 遺伝子のコードするタンパク質は、免疫系において自己と非自己の認識に関与し、非自己の抗原のみを T 細胞に提示する。MHC 分子上で抗原が結合する部位は結晶構造から決定され、この部位を構成するアミノ酸の変化には平衡選択が働いていることがあきらかになった。

mtDNA の系図は百万年以前のヒトの集団を研究するとき役に立たない。20万年前に遡ると現存する全ての mtDNA が一つの共通の祖先 DNA から由来することになり、それ以前の集団のダイナミクスを探る手がかりがなくなる。更に古いヒトの歴史は時間スケールの大きな遺伝子の系図から研究する必要がある、この点で MHC は有効な情報を提供している。

なぜ同じ種に存在する異なる遺伝子でこのような大きな違いがあるのだろうか。突然変異率や集団構造などの違いでこのことは説明できない。可能性のある説明は、自然選択の異なる作用に基づく。mtDNA はエネルギー代謝に必須なタンパク質をコードし、進化的には保守的である。しかし、非翻訳領域や同義的座位は自然選択に中立な進化をしている。2つの中立的な対立遺伝子の分岐時間は繁殖個体数 (N) に依存し N 世代の長さである。これまで様々な方法で推定されたようにヒト集団の大きさ N が1万程度であるとすると、中立遺伝子の分岐時間は1万世代程度となる。もしヒトの一世代（繁殖年齢に至る時間）が20年とすると、これは20万年に対応する。中立遺伝子の分岐時間が百万年を超える可能性は低い。

MHC 遺伝子座で観測される数千万年におよぶ遺伝子の分岐時間は異なる対立遺伝子を積極的に保持する

型の自然選択が作用した結果である。MHC 遺伝子の進化機構についてはこれまで様々な仮説が提案されてきた。その中には遺伝子変換や遺伝子内組み換えを重視したものがある。しかし、これらの分子機構はもとも遺伝的多様性があるときに初めて効果が現れるもので、もとの多様性の存在を説明することができない。MHC 遺伝子の進化機構には異なる対立遺伝子を保持する頻度依存的自然選択や超優性的自然選択（ヘテロ接合体の生存上における有利性）が本質的である。このような自然選択が作用すると、多数の異なる対立遺伝子が種内に存在し且つそれらの間の分岐時間が中立遺伝子の場合と比べて何十倍にもなる。mtDNA がもたらし得る情報はここ百万年以内のことであり現代人の進化を知るには有用である。一方、MHC 遺伝子がもたらし得る情報はヒトの系統というより類人猿あるいは霊長類全体の進化過程に関与する。この時 MHC の多型は祖先種から子孫種へと種分化の過程を通じて伝達されている。

MHC の系図理論^{3), 4)}

MHC の進化を理解する上では、自然選択の作用を考慮した集団遺伝学の理論を発展させることが大切である。前に述べたように頻度依存的であるか超優性であるかを区別することは MHC の系図理論を作る上で大切ではないが、多型に寄与する変異がどのように生成されるかをはっきりする必要がある。多型に大きな寄与をする突然変異は、適応度という点から見ればお互いにはほぼ同等でなければならない。これは超優性の場合、様々な対立遺伝子から作られる全てのヘテロ接合体が同じように適応的であることを意味する。もしそうでないとより適応的なヘテロ接合体を構成する二つの対立遺伝子の頻度が高くなり他の対立遺伝子の消失をきたす。その結果、集団中に存在する多型的遺伝子の数が減少し MHC 遺伝子座に見られる多数の多型

的遺伝子の存在と矛盾する。

平衡選択にある程度の対称性があり、ヒトの集団が長い間はほぼ一定の大きさに保たれてきたとすると MHC の遺伝子の系図を予測するいくつかの結果を得ることができる。集団が長い間同じ大きさを保持してきたかどうかについての仮定は後に考察する。定常集団において対称的な平衡選択を受ける遺伝子の系図の特徴は次のようになる。(1) 遺伝子の分岐関係は、対立遺伝子の同等性によって二分岐の原理に従う。つまり、ある時点で存在する n 個の対立遺伝子は、同等に次の時点に生じる新しい対立遺伝子の親であり得る。この時定常集団では一つの親遺伝子の消失が起こり新しい遺伝子がこれにとって代わる。このことを繰り返すと現存する対立遺伝子の分岐関係は二分岐の原理でつくられたものと同じになる。(2) しかし、ある対立遺伝子の系統は必ずしも短くない。これは対立遺伝子の寿命が長くなるばかりではなく子孫遺伝子が集団中に生き残る確率が高くなるためである。その結果、現存する対立遺伝子間の分岐時間は中立遺伝子の場合に比べて長くなる。それと同時に蓄積する突然変異の数 (D) も大きくなる。(3) $n=D$ 。つまり、対立遺伝子の数 n と二つの多型的遺伝子間に蓄積した平均的な突然変異の数 D とが同じになることが予測される。(4) たくさんの多型的遺伝子があると、その間で最大数の突然変異を蓄積した一対の遺伝子を定義することができる。この突然変異の数を L とする。系図理論は $L \sim 2D$ を予測する。(5) 平衡選択によって進化する遺伝子の速度 (k) は突然変異率 (v) より速くなる。これを $k=cv$ と書く。ここで c は集団の大きさ (N)、自然選択の強さ (s) と突然変異率 (v) によって決まる定数で一般に 1 よりもずっと大きい。

こうした予測と実際の MHC の DNA 配列情報との比較が表 1 に示してある。理論とデータ的一致は印象的である。一つ例外は、予測できる対立遺伝子の数が

表 1. 系図理論と MHC の DNA 配列解析
 D, L は、それぞれ自然選択が作用していると考えられる抗原結合部位の非同義置換のみを数えている。(±サンプリング誤差)

ヒト MHC 遺伝子座 (サンプル数)	A (19)	B (26)	C (6)	DRB1 (19)
多型的遺伝子の数 (n)	19	42	8	47
対立遺伝子間に蓄積する突然変異の数の平均 (D)	15.8 ± 2.5	18.3 ± 2.7	8.6 ± 2.0	15.6 ± 4.1
最大の突然変異を蓄積した対立遺伝子間の突然変異の数 (L)	30.1 ± 6.2	34.2 ± 6.7	15.6 ± 4.2	39.4 ± 12.2
L/D	1.91	1.87	1.81	2.53
自然選択をうけた塩基座位の置換率 (k) / 中立な座位の置換率 (v)	4.5	6.8	3.3	7.5

実際のデータに見られる数より有意に少ない場合があることである。これはヒトの集団が長い間単一の交配集団を形成してきたという仮定の正しさと関係する。このことについては更に後述するが、データと理論から結論できることはヒト集団の有効な大きさがここ数千万年の間10万でなければならないということである。

ヒト集団の大きさの変化

種分化の過程に関する一番人気のある仮説は、創始者原理と呼ばれ集団の個体数が極端に小さくなった状態を考える。個体数が小さな集団の遺伝的変異は親集団と大きく異なる可能性が高く種分化が起こり易い状態であるというのがこの原理の根拠である。果たして、ヒトの進化の過程で創始者原理が進化的に重要な役割を果たしてきたかどうかを実際のデータに基づいて議論することは興味深い。特にヒトの mtDNA の解析から提案された「ミトコンドリア・イブ」仮説は、「ノアの箱船」仮説と同じであり現代人の祖先は少数の女性から構成されていたことを暗示する。従って、この仮説は創始者原理と相容れるものであるが、mtDNA のデータ自身はこのことを必ずしも示していない。これは、遺伝子の系図をたどると個体数に減少がなくても必ず一つの共通祖先遺伝子に戻るためである。

創始者原理のヒト進化における重要性を否定するには多型的な遺伝子座しかも非常に古い多型の存在する遺伝子座を示せば十分である。というのは、例えば平衡選択が作用し多型的になっている遺伝子座でも集団の個体数が減少するとその多型が極めて速く失われることを示すことができるからである。ほんの数個の対立遺伝子だけがこうした状態を生き残ることが可能で、ほとんどの対立遺伝子は集団中から除去される。その後何らかの外的内的要因で集団の大きさが回復すると、平衡選択にある遺伝子座には新しい突然変異が急速に集団中に蓄積する。ヒトの進化の過程で集団の大きさにこの様な消長があったとすると、平衡選択にある遺伝子の系図は図4にあるようになるはずである。MHC の遺伝子の系図は明らかにそれとは異なる(図3)。さらにこの系図が数千万年の時間スケールを持っていることに注意すると、この長い期間にわたってヒト集団は極端な個体数の減少を経てこなかったことが帰結される。特に「ミトコンドリア・イブ」や「ノアの箱船」仮説が主張する20万年前の現代人の起源はMHCの進化と明らかに矛盾する。MHCだけでなく他の遺伝子座でも、もし分岐時間の長い多型の遺伝子が見つければ、創始者原理のヒト進化における重要性を否定

図4. 集団の大きさに極端な変動があったときに予測される系図。(平衡選択が作用している場合)

することになる。一つの例は、アポリポロタンと呼ばれる遺伝子座である。この遺伝子座にはMHCほどではないが複数の対立遺伝子が観察されており、そのDNA配列の解析からある遺伝子対が少なくとも50万年ヒト集団に保有されてきたことが示されている。この遺伝子対は偽遺伝子であり自然選択の恩恵を受けてきた可能性はない。中立遺伝子の寿命が50万年を超えることは、集団が小さくは起こり得ない。結局これらの遺伝子群はヒト集団の大きさが長い期間安定に保持されてきたことを示す。

ヒト集団の地理的な構造

これまでの議論はヒト集団が単一の交配集団を構成してきたという条件のもとで成り立つ。しかし、現代人の起源に関する仮説に見られるように、集団の地理的な構造が本質的な問題になることがある。実際多数の個体が存在し地理的に広い棲息域を持つ場合にはその集団全体を単一の交配集団と見ることは合理的でない。またMHCの多型と関係して集団構造が大切な進化的役割を果たしてきた可能性を吟味することも課題の1つである。集団に地理的な構造があり自由な交配ができないと集団中の遺伝的変異の量は相対的に増す。この増加は全ての遺伝子座で生じ得るが、自然選択が作用している遺伝子座では相互作用によりその程度を簡単には予測できないことがある。また、現代人の進化ではある地域で生じた自然選択に有利な突然変異が数十万年の間にヒトの全集団に広がった過程が考えられる。この過程に要する時間と分集団の数(r)あるいは分集団間の移住率(m)の間の関係も厳密にはわかっていない。これらの問題に関して、モンテカルロ法や近似理論の結果を述べる。

中立遺伝子の系図は分集団間の世代あたりの移住者の数 (Nm ; ここで N は分集団の大きさ) が 1 より大きい小さいかによって異なる。 $Nm > 1$ なら中立遺伝子の系図は単一交配集団の系図とあまり変わらない。逆に、 $Nm < 1$ なら系図は m の大きさによって支配され、系図の高さはほぼ m の逆数世代になる。言い換えると、現存する中立遺伝子の共通祖先も大変古い可能性がある。もし $m = 10^{-5}$ なら共通祖先遺伝子はおよそ 10 万世代前に存在していたことになる。1 世代が 20 年ならこれは 2 百万年前に対応する。しかし、現在知られているデータでは MHC のような特別な遺伝子座を除いてこのように古い多型を示す例はない。だから、ヒト集団に例え集団構造があったとしてもそれほど極端なものとは考えられない。このことは有利な突然変異が集団全体に広がる時間からも支持される。有利な突然変異は分集団間に広がり易いが、それでも m の大きさに強く依存する。移住率が極端に小さいと有利な突然変異ですらここ 20 万年の間にヒト集団全体に拡散したことはほとんどありえない。こうした考察や遺伝的変異の地理的分化の解析から現代人の集団における Nm の値は 1 ぐらいと結論するのが妥当である。

これは現代人の集団構造が単一交配集団に近いことを示す。もう一度、この結果に基づいて MHC の多型の問題に戻ってみる。分集団内でも平衡選択が有効に働き複数の対立遺伝子を保有できる状態を考えてみる。もし、分集団間の移住が制限されていれば r 個の分集団はそれぞれ複数の互いに異なる対立遺伝子を保有することになり、全体の集団内における多型の量は膨大なものになる。しかし、このような状態を作り出すためには大変小さな Nm の値を想定する必要がある。この直観的な説明は平衡選択における遺伝子の系図を見れば明らかである。この系図にある遺伝子の寿命は中立変異の場合と比べて何十倍も長い。例え移住が制限されていてもある遺伝子が一つの分集団から別の分集団に移住し、そこで多型的になる確率が高くなる。従って、平衡選択にある遺伝子座の多型を集団構造によって更に補完するには、小さな Nm の値を仮定しなければならない。これは現代人の集団ではあてはまらない仮定である。

上の結論は、必ずしもヒトの系統に至る 7 千万年の歴史にあてはまるとは言えない。ホモ・エレクトスが百万年前にアフリカから初めて旧大陸へ拡散した以前については、その集団構造や歴史を刻んだ遺伝子座は

MHC 以外知られていない。もし、MHC のデータから推測された個体数 (10 万) と他の核遺伝子や mtDNA のデータから推測された個体数 (1 万) が共に正しいなら、私達は次の可能性が最も有り得るものと考えている。それは、百万年を前後してヒトでは集団構造が異なっていたということに基礎を置く。百万年以前のヒト集団はアフリカ大陸に制限されていたが、それは現在の類人猿に見られるように比較的孤立した分集団からなっていたかもしれない。また、百万年前にエレクトスがアフリカを脱出した事実はその移動能力が高まったことを意味する。従って、この頃を境に移住率に大きな変化が起こったとしてもそれほど不合理ではない。もしこの考えが正しければ、二つの異なるヒト集団の大きさに対する推定値を説明することになる。つまり、移住率の増加によってヒト集団の有効な大きさが 10 万から 1 万へ減少したのである。これは中立な遺伝子座における遺伝的変異の急速な減少を促し、今ではかつての歴史を見ることが難しい。しかし平衡選択にある遺伝子座ではその痕跡が相対的に残りやすいので、異なった N の推定値を与えることになる。

ヒトを含めた霊長類の進化では、明らかに創始者原理は重要な役割を果たさなかった。それにもかかわらず、霊長類の 7 千万年に及ぶ歴史には適応放散が起こり、数え切れない種分化の過程があった。ここで述べたことは、こうした種分化の過程を科学的に見直す必要があることを示す。MHC はこのことを議論の余地なく示す遺伝子座である。更に MHC は遺伝情報が持つ時間スケールのはっきりとした認識がいかに大切であるかということも教える。MHC だけでなく他の遺伝子座でも遺伝情報の解析が進めば、ヒトの由来に関して更に多くのことが学べるであろう。

言うまでもなく、歴史に関する知見の重要性は過去を振り返ることにあるのではなく、将来のあり方を示すためにある。

文 献

- 1) Calder, N. (1985) in *Population Genetics and Molecular Evolution* (Ohta, T., Aoki, K., eds.), p. 443-454, Japan Scientific Societies Press, Tokyo.
- 2) Lewin, R. (1991) *La Recherche*, 22, 1242-1251.
- 3) Takahata, N. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 87, 2419-2423.
- 4) Takahata, N., Satta, Y., Klein, J. (1992) *Genetics* (in press).