真核生物遺伝子の断続的多様化と生物進化との関連

宮田 隆*・岩部 直之*・隈 啓一*・菅 裕*・二河 成男*

組織特異的に発現する遺伝子、シグナル伝達系に関与する遺伝子、及び細胞内局在性を示す遺伝子の多様化を分子系統進化学的に解析した結果、これらの遺伝子グループはそれぞれ異なる時期に急速に多様化したことが分かった。その多様化は脊椎動物の組織の進化、多細胞化、及び細胞内構造の進化と関連しているようである。真核生物の遺伝子は長い進化の歴史を通じて、徐々に多様化したのではなく、断続的に、かつ爆発的に起きたらしい。

1. はじめに

DNA は遺伝情報の担い手であると同時に、生物 35 億年の進化の歴史をとどめた「分子化石」でもある。この化石を掘りどころに、分子進化学は 2 つの主要な軸を中心に大きく発展してきた。1 つは分子系統進化学で、分子の比較から、生物進化の全歴史を辿ることができる(図 1)。もう 1 つは分子の進化機構を解明することを目的とする研究で、ここから分子進化の中立説という革新的な学説が生まれた。私は、ここにもう 1 つの座標軸を考えたい。それは、「生物の進化に伴って、DNA に何が起きたか?」という問いに答える研究である。別な言い方をすれば、「生物の進化と分子の進化の関わり」を明らかにする研究である。これは、今後の分子進化学にとって重要な意味を持つと考えられる。

よく知られているように、生物の形や行動様式など、目で見てそれと分かる表現型の進化はダーウィンに始まる自然淘汰の考えで理解される。一方、分子レベルで起こる進化はまったく異なるしくみで起こる。分子レベルの進化を説明する中立説は、生存にとって有利でもなく、不利でもない、中立な変異が偶然に種に広まった結果、進化が起こると主張す

る¹⁾。このように、2 つのレベルの進化は異なる法則に支配されており、どちらのレベルの進化を考えるかによって、2 つの学説を使い分けることになっている。

では、2 つの進化に関連があるのであろうか? 支配する法則が違うので、まったく関連がないことも理論的にはあり得る。私は関連があると考えたい。そう考える根拠もあり、わずかではあるが、それを示唆する事実もある。現時点で必要なことは、2 つの進化の関連を示す事実を多数集めることであり、その後、どのように 2 つの進化を統一的に理解できるかを明らかにしなければならない。統一的という言葉は若干誤解を招く恐れがあるので、申し添えておく。これは自然淘汰説と中立説を包含するとか、それらに代わる新しい理論という意味ではない。それぞれのレベルの進化を説明する 2 つの理論はいずれも正しいのである。むしろ、2 つの進化に関わりがあるなら、どのようにその関連が理解できるか? という意味である。

ここでは、遺伝子族の分子系統進化学的解析から、真核生物の初期進化、多細胞動物の初期進化、及び脊椎動物の初期進化に焦点を絞り、表現型レベルでの大きな進化が起きた時期に、遺伝子が急速に、且つ断続的に多様化したことを述べ、あわせて 2 つの進化の関連についても考えてみたい。

2. 組織から遺伝子への制約

形態レベルでの適応は確かに起きており、その変化は結局は DNA 上の変化に帰着するから、形態レベルの進化と分子レベルの進化は、微弱な変化まで含めれば、関連しているはずである。中立説では、その点をどう考えているのか? 分子進化の中立説で

*Takashi MIYATA, Naoyuki IWABE, Kei-ichi KUMA, Hiroshi SUGA and Naruo NIKOH

*京都大学大学院理学研究科生物科学専攻生物物理学教室(〒606 京都市左京区北白川追分町)

図1 分子で再現された生物の系統樹 太い線で示された関係は、多重タンパク質法で推定された。細い線で示された関係は、1種類のリボソームRNAあるいはタンパク質で推定された。表現型での3つの大きな出来事を左に示し、それに対応して起きた分子レベルでの出来事を右に示した。

は、分子レベルの進化がすべて淘汰に中立な変異で起こるとは主張していない。部分的に、適応的な突然変異による進化を認めている。しかし、その数は無視できるほど少なく、大部分は中立な変異によって進化が起こるのだと主張する¹⁾。従って、表現型レベルで起こる進化は圧倒的にわずかな有利な変異

に起因することになる。このことからいえることは、主要な変化に関する限り、2つのレベルの進化に必ずしも関連がある必要がないということである。もちろん、関連があることも考えられる。実際はどうか？

最近、筆者のグループは2つの進化が関連してい

図2 異なる組織の間での組織特異的遺伝子の進化速度の比較 タンパクキナーゼ族と免疫グロブリン遺伝子族のそれぞれについて示した。

ることを示唆する証拠を得た²⁾。遺伝子は一度獲得した機能を進化の過程で変えない。この保守性を満たし、かつ新しい遺伝子を進化させるために生物が取った戦略は、遺伝子のコピーを作ることであった。このことを遺伝子重複と呼んでいる。1対の遺伝子のうち、一方で従来の機能を果たし、他方で自由に突然変異を蓄積して、新しい遺伝子が進化するのである。1対の遺伝子の間では、もともとは同じ遺伝子であったので、塩基配列が比較的良好に似ている。進化の過程で遺伝子重複が繰り返されると、互いによく似た配列を共有する遺伝子のグループ、すなわち、遺伝子族へと発達する。動物では非常に多くの遺伝子族が確認されている³⁾。

タンパク質は、しばしば複数のドメインから形成されている。ドメインとはポリペプチドが1つのかたまりを成した構造単位で、免疫グロブリン(Ig)様ドメインとか、キナーゼドメインなどがよく知られている。ドメインは構造の単位であると同時に、多くの場合、機能の単位でもある。従って、異なるドメインから構成されているタンパク質は異なる機能を持つと考えてよい。通常、遺伝子族に属するメンバーはすべてのドメインを共有する必要はなく、そのひとつでも共有すれば、同じ遺伝子族に分類される。従って、1つの遺伝子が2つ以上の遺伝子族に属することがある。例えば、上皮細胞成長因子レセ

プター(FGFR)は細胞内にキナーゼドメインを持ち、細胞外に3重に重複したIgドメインを持っている。従って、FGFRはタンパクキナーゼ遺伝子族とIg遺伝子族の両方に属する。

ところで、遺伝子族のメンバーの中には、互いにドメイン構成の異なる、従って、機能の異なるものもあれば、ドメイン構成が全領域にわたって同じで、機能的にもほぼ同じものもある。後者は互いに同じ機能・構造を共有するサブグループを形成する。サブグループのメンバーは機能・構造はほぼ同じだが、しばしば発現している組織だけが違っている。このグループを組織特異的遺伝子と呼ぶ。

組織特異的遺伝子は特定の組織で特異的に発現するので、組織や器官といった表現型レベルの進化と分子レベルの進化との関連を調べる上で興味深い。実際、タンパクキナーゼ族とIg族の進化速度の解析から、2つのレベルの進化の関連を示唆する結果が得られた。Igドメインとキナーゼドメインの進化速度を、ヒトとネズミの比較から計算すると、異なる組織特異的遺伝子の間で、値が大きく異なることが明らかになった。これは一見すると不思議である。一般に、分子は一度獲得した機能を長い進化の過程で保持し続ける保守的傾向がある。そのため、機能に直接・間接に関与する部位では、アミノ酸の変化に対してある一定の制約が働く。この制約のこ

とを機能的制約という。こうした部位が多数含まれている分子では、変化に対する機能的制約が強く、変化しうる部位の数は限られているので、全体としてゆっくり進化する。一方、機能に関わる部位が少ない分子では、分子進化速度が高い。すなわち、中立説によると、分子の進化速度は、突然変異率が同じなら、機能的制約の程度に依存する^{1, 3)}。

キナーゼドメインはどの分子でみても同じ機能を持つので、機能的制約はほぼ等しいと考えられる。すなわち、進化速度は同じであると期待される。ところが、上で述べた結果は明らかにこの期待値と異なる。このことは、分子の特性だけで決まる機能的制約(このことを局所的制約と呼ぶことにする)の他に、別の制約が分子に働いていることを示唆している。興味あることに、遺伝子がどの組織で発現しているかで進化速度を分類すると、脳・神経系で発現している分子ではキナーゼドメイン、Ig ドメインいずれにおいても、平均として進化速度が低い。逆に、免疫系で発現している分子では進化速度が高く、その他の組織では中間の速度で進化が起きている²⁾(図2)。発現している組織・器官によって進化速度が異なるということは、組織特異的遺伝子の進化は組織から影響を受けているということを示唆しており、分子は局所的制約の他に、組織からも制約を受けていることを意味している。この種の制約を局所的制約と区別して、大域的制約と呼ぶことにする。

3. 脊索動物の進化の初期に起きた組織特異的遺伝子の急速な多様化

組織特異的遺伝子の進化は組織から影響を受けている可能性があるという結果はいまの問題と関連して重要である。すなわち、組織・器官といった表現型レベルの進化と分子レベルの進化が関連している可能性があるからである。さて、組織から組織特異的遺伝子へ大域的制約が働いているとすると、逆に組織レベルでの変化に対する制約が緩めば、大域的制約が緩和され、分子の速い進化が起こると期待される。このことを支持する例がある。中近東に棲息するメクラモグラネズミは地下生活に適応した結果、眼が退化してしまっている。このネズミのレンズクリスタリンは、興味あることに、他のネズミのクリスタリンと比べて、非常に速い速度で進化している⁴⁾。どうやら、2つのレベルの進化は独立に起きているのではなく、何らかの関連があるように見え

る。

このことをもう少し直接的に確かめてみよう。脊索動物では、他の動物門から分岐後、魚が出現する過程で、さまざまな組織が発達するが、その後は基本的な点で大きな進化はみられない⁵⁾。いま仮に、魚類と四足動物を境にして、脊索動物の全系統を初期と後期に分けてみる。もし、組織レベルの進化と組織特異的遺伝子の進化に関連があるなら、遺伝子の多様化が後期よりも初期に盛んに起きていたと期待される。

遺伝子族は、共通の祖先配列から進化の過程で繰り返し起きた遺伝子重複の結果多様化した遺伝子のグループであるので、分子の比較から生物の系統樹を推定するのとまったく同じ手法で、メンバーの多様化の歴史を示す系統樹を推定することができる。異なる種の配列を加えておくと、遺伝子重複が起きた時期を推定することができる。図3はGタンパク質連結型レセプター族(G protein-coupled-receptor family)の1つのサブファミリーであるオプシンサブファミリーの分子系統樹である。この図で、右端は現在を示し、左へいくほど過去に遡る。分岐点と分岐点、あるいは分岐点と現時点との間の枝の長さは、その間に蓄積されたアミノ酸の置換数に比例している。垂直の長さには意味がない。魚と四足動物との分岐を黒丸で、新口動物と旧口動物の分岐を白丸で示した。魚と四足動物との分岐(およそ4億年前)を境にして、旧口動物から分岐後(およそ7億年前)、脊索動物の全系統を初期と後期に分割してある。初期はおよそ3億年、後期はおよそ4億年の長さである。初期に起きた遺伝子重複を白の菱形で、後期の遺伝子重複を黒の菱形で示した。

この系統樹から、それぞれの期間に起きた遺伝子重複の頻度とアミノ酸置換速度とを評価すると、メンバーの多様化に関する興味ある事実が明らかになる。初期の3億年の間に遺伝子重複が6回起きているのに対し、後期では、4億年の間に3回しか起きていない。1億年当たりの遺伝子重複の頻度に換算すると、初期は2回、後期は0.75回となって、初期は後期の2.7倍の頻度で遺伝子重複が起きたことになる。この評価は過小評価である。なぜなら時間が後になるほど、系統の数が指数関数的に増加するので、それに比例して遺伝子重複の数も増加するはずである。

さらにもう1つの特徴は、枝の長さから一見してわかるように、初期におけるアミノ酸の置換が後期

図3 オプシンサブファミリーの分子系統樹

と比べ、圧倒的に高い速度で起きていることがわかる。平均の進化速度でみると、およそ6.4倍にも達する。

2つの結果から、脊索動物の初期進化の過程で、眼で特異的に発現するオプシン遺伝子の多様化が急速に起きたことがわかる。興味あることに、脊索動物と節足動物の系統で共有する遺伝子の数はただ1つであり、それぞれの系統で独立に多様化している。余談だが、赤、緑、青の3原色に対応する色覚と明暗の視覚が魚の出現以前に既に成立していたことを、この系統樹は示している。

同じことを26の異なるサブファミリーで解析すると、図4のようになる。アクチビンレセプターの1例を除いて、すべてのサブファミリーで初期の遺伝子重複の頻度(n_i)は後期の頻度(n_{ii})より高い。26のデータを重ね合わせると、 n_i は n_{ii} の4.6倍にもなる。同様に、初期の進化速度(v_i)と後期の進化速度(v_{ii})を比較すると、アルドラーゼを除くすべてで、 $v_i >$

v_{ii} となる。すなわち、遺伝子重複の頻度においても、アミノ酸の置換速度においても、脊索動物の初期進化の過程で遺伝的多様化が急速に進み、その後の多様化はずっと緩慢になる^{6, 7)}。

ここで述べた脊索動物の「初期進化」とは、旧口動物から分岐後、魚と四足動物の分岐までの、ごく荒い区分を意味し、決してナメクジウオなどの頭索類からヤツメウナギなどの無顎類までの期間を指しているわけではないが、それでも組織特異的遺伝子は、時代を経るに従って徐々に多様化したのではなく、脊索動物の比較的早い時期に急速に進んだことを示している。この組織特異的遺伝子の「急速-緩慢」という断続的多様化パターンは、組織や器官の進化といった大進化のレベルでみる限り、表現型の進化と平行して起きていると思われる。

では、脊索動物の初期進化にみられた組織特異的遺伝子の爆発的多様化は適応進化の結果なのか？あるいは機能的制約の緩和に基づく中立的進化なのか？

図4 初期と後期の遺伝子重複数及び進化速度の比較 26の異なる遺伝子族で解析した。Total : 26の遺伝子族の総和。n0 : 脊椎動物と無脊椎動物が共有する遺伝子数。vI, vII : 初期と後期の進化速度。

残念ながら、現時点ではこの重要な問いに答えることはできない。しかし、アミノ酸の置換頻度に関する限り、後者の可能性を示唆するデータが最近得られている⁷⁾。

すでに述べたように、タンパク質は一度獲得した機能を長い進化の過程で保存し続ける傾向がある。このため機能に直接関与する部位のアミノ酸は長い進化の過程を通じて保存される。例えば、ヘモグロビン分子において、ヘムを支える2つのヒスチジンはすべての脊椎動物で不変に保たれている。この部位に突然変異が起ると、ヘモグロビンは本来の機能を失うため、そうした変化は許されない。このように、分子には機能を変えようような変化に対して機能的制約が働いている。

それでは機能に直接関与している部位以外の部位では自由にアミノ酸を変えることができるかという、そうではない。アミノ酸が別のアミノ酸に置き換わる場合、性質がよく似たアミノ酸同士の間で高い頻度で起こる⁸⁾。例えば、小さなアミノ酸を大きなアミノ酸で置き換えると、局所的に起きた立体的なひずみがタンパク質全体に伝わり、構造を歪めることになる。タンパク質の立体構造はその機能と

直接関連するので、結局は機能を損ない、そういうアミノ酸置換は進化の過程で許容されない。一方、性質がよく似たアミノ酸同士の置換は立体構造に大きな変化をもたらさない、高い頻度で許容される。これは機能的制約の一種で、タンパク質の機能的変化を起こさない変異が許容されると解釈されている。観察される置換はタンパク質の機能的変化を伴わないので、大部分は中立的な変異であると考えられる¹⁾。

アミノ酸の物理・化学的性質をその体積と極性で代表させると、置換したアミノ酸の間の性質の差を定量的に扱うことができる。これをアミノ酸間の距離 d と呼ぶことにする。一般に、ある特定のアミノ酸対の間で観察される置換頻度 $R(d)$ はその距離 d と逆の相関を示す⁹⁾。もし、 $R(d)$ と d が逆相関を示せば、観察された置換の大部分は中立な変異であるといえる。図4で示したサブファミリーに対して、脊索動物の初期と後期に起きたアミノ酸置換のパターンを比べると、図5に示したように、両者のパターンは非常によく似ており、かついずれも d に対してみごとな逆相関のパターンを示す⁷⁾。このことは、初期に起きたアミノ酸置換のほとんどは中立的な変

図5 初期と後期でのアミノ酸置換パターンの比較
 $R(d)$: ランダムな置換に対する実際に起きた置換の相対頻度。標準誤差 $\pm 1s$, 及び $\pm 2s$ を示した。 d : アミノ酸の体積と極性でみた2つのアミノ酸の間の物理・化学的性質の差。 N : 観測された置換の総数。

異であり、高い進化速度は機能的制約の緩和、たぶん大域的制約の緩和に由来することを強く示唆している。一方、初期に起きた爆発的な遺伝子重複に関しては、残念ながら今のところ何ともいえない。しかし、いま考えているような、大進化が起きた時期では、遺伝子重複についても、アミノ酸置換の場合と同様、機能的制約の緩和で統一的に説明できるのではないと思われる。

4. 動物の進化の初期に起きた急速な遺伝子機能の多様化

これまでは、遺伝子族に属するサブファミリー内の遺伝子の多様化のパターンを見てきた。これらの遺伝子は互いに全領域にわたってホモロジーが認められ、機能的にもほぼ同じであった。異なっているのは発現する組織だけであった。一方、異なるサブファミリーの間では、機能が異なり、コードされているタンパク質が幾つかのドメインから構成されている場合は、ドメイン構成も異なる。では、サブファミリーの多様化はいつごろ起きたのか？生物の進化

に伴って、徐々に起きたのか、あるいは急速に起きたのか？この多様化は生物のどのような進化と関連があるのか？

こうした問題を解明する上で、プロテインチロシンキナーゼ(PTK)遺伝子族は幾つかの点で好都合な遺伝子族である。第1に、この遺伝子族はさまざまな構造を持つ多様なサブファミリーから構成されている。第2に、この遺伝子族は動物のみに存在し、それ以外の生物には存在しないと考えられている。従って、動物の系統で進化し、多様化したと考えられる。第3に、PTKは情報伝達系に関与し、細胞間コミュニケーションに必須であるとされている。従って、多細胞化と深い関わりがあると考えられる。第4に、脊椎動物から無脊椎動物に至る広範囲の生物種からPTK遺伝子が同定され、その塩基配列が決定されている。こうした利点を持つPTK遺伝子族の分子系統進化的解析から、上記の問題に関して、幾つかの興味深い結果が得られる(菅ら、論文投稿中)。以下にそれらを示そう。

PTK族は大きくレセプター型と非レセプター型に分類され、レセプター型は細胞外領域にさまざま

図6 チロシンキナーゼ族の分子系統樹 網掛け部分はサブグループを示し、それぞれの名前とドメイン構造を系統樹の右に図示した。

な種類のドメインを持つ。すべての PTK が共有するドメインはキナーゼドメインであるので、キナーゼドメインの配列比較から、PTK 族の系統樹が推定でき、サブグループの多様化がいつごろ起きたかが推定できる。図 6 はその結果を示す。

この系統樹で、白丸は脊椎動物と節足動物の分岐を、黒丸は二胚葉動物と三胚葉動物の分岐を示す。菱形は、src サブファミリー(白抜き菱形)を除いて、異なるサブグループを生成した遺伝子重複を示す。黒い菱形は二胚葉動物と三胚葉動物の分岐以前に起きた遺伝子重複を示す。半分白抜きの菱形は遺伝子重複が起きた時期が推定できないものを示す。ここでは、二胚葉動物と三胚葉動物の分岐以後に起きたサブグループ内の遺伝子重複は示されていない。図の右側に、28 のサブファミリーのドメイン構成が示されている。ドメイン構成が同じグループは系統樹上でクラスターを組み(灰色で示した)、サブファミリーを形成している。

図 6 はサブグループの多様化が動物の進化のごく初期の段階で急速に起きたことを示す。異なるサブグループを生成した遺伝子重複のうち、二胚葉動物と三胚葉動物の分岐以前に起きた重複は 18 あるが、二胚葉動物と三胚葉動物の分岐以後に起きた重複は 1 つもない(7 つの遺伝子重複については、その分岐時期が推定できないので除外する)。分子の比較から推定された系統樹はさまざまな理由で比較した配列に応じて異なるので、推定した系統樹の信頼性をテストするために、通常ブーツストラップ法⁹⁾と呼ばれる統計処理を行う。その結果、二胚葉動物と三胚葉動物の分岐以前の遺伝子重複は平均 17 回で、その後の重複はたった 1 回しかない。

PTK 遺伝子は動物以外には存在しないので、植物、菌類から分岐後、二胚葉動物と三胚葉動物の分岐する間に急速に多様化したと考えられる。アルドラゼの分子時計(岩部ら、投稿中)から推定すると、前者の分岐はおおよそ 11.5 億年前で、後者の分岐はおおよそ 9.5 億年前であるので、1 億年あたり 8.5 回の頻度で遺伝子重複が起きたことになる。一方、二胚葉動物と三胚葉動物の分岐後の 9.5 億年の間にたった 1 回しか起きていない。すなわち、1 億年あたり 0.1 回である。従って、動物の初期進化の過程で、それ以降の時期に比べ、実に 80 倍の頻度で異なる機能を持ったサブファミリーが多様化したことになる。

遺伝子重複の頻度のみならず、アミノ酸置換の速度もまた初期に急速に起きている。インスリンレセ

プター(IR), src, HTK サブファミリーで進化速度を計算すると、初期の速度は後期の速度に比べ、それぞれ 12.8 倍、7.5 倍、2.2 倍と、いずれも初期の進化速度が高い。

異なるサブファミリーは異なるドメイン構成を持つので、これらはドメイン混成(シャフリング)によって進化したことは確かだが、その時期は図 6 の系統樹から直ちに分かるわけではない。なぜなら、図 6 の系統樹はキナーゼドメインのみから推定されたものであるからである。しかし、図 6 の 28 の異なるサブファミリーの中、10 のサブファミリーの各々において、脊椎動物と節足動物の間でドメイン構造の比較が可能である。比較の結果、いずれの場合も、脊椎動物と節足動物の間でほとんど同じドメイン構成を示す。従って、ドメイン混成は少なくとも脊椎動物と節足動物の分岐以前に起きていたと考えられる。さらに、IR, src, HTK サブファミリーでは二胚葉動物と三胚葉動物の間で比較が可能であるが、そのいずれについてもドメイン構成は完全に一致する。この結果は、ドメイン混成が二胚葉動物と三胚葉動物の分岐以前にすでに起きていたことを強く示唆する。

こうして、PTK 族の分子系統進化学的解析から、遺伝子機能の多様化に関する重要な結論が導かれる。すなわち、PTK の多様な機能は単細胞から多細胞動物が進化した初期の段階で、遺伝子重複と、おそらくドメイン混成の機構で、爆発的に進化した。PTK は細胞間コミュニケーションに重要な役割を演じていることから、この多様化は多細胞動物の進化に関連していると考えられよう。興味あることに、PTK の多様な機能は、動物の進化の過程で徐々に進化したのではなく、一挙に進化した。すでに上で述べたように、脊索動物の初期に、別の遺伝子グループ、すなわち、組織特異的遺伝子が急速に多様化した事実と合わせると、PTK の進化は断続的に起きたことになる。

似たような多様化のパターンは PTK 族以外の、情報伝達に関与する 13 の異なる遺伝子族でもみられる。これらの遺伝子族では、植物や菌類とは独立に、動物の系統で多様化が起きている。残念ながら、二胚葉動物のデータがほとんどないので PTK 族のような詳細な解析は現在のところできないが、少なくとも、節足動物と脊椎動物の分岐以前に異なる機能の多様化が起きている¹⁾。おそらく、こうした遺伝子族でも動物の進化のごく初期の段階で、急速に機

図7 rab の分子系統樹と細胞内分布

能の多様化が進んだものと思われる。

5. 真核生物の進化の初期に起きた細胞内局在性遺伝子の多様化

もう1つ、真核生物の進化のごく初期に起きたと思われる別の遺伝子グループの多様化について述べておこう。真核細胞には、ミトコンドリアやクロロプラスト以外に、小胞体やゴルジ体といった特徴的な細胞内構造が見られる。真核生物の遺伝子の中には、こうしたオルガネラに特異的に局在する遺伝子のグループ(細胞内局在性遺伝子)がある。図7は、GTP 結合タンパク質の1種で、分泌系の小胞輸送を制御する、rab と呼ばれる遺伝子族の系統樹である。図7には、それぞれのタンパク質が局在する場所が模式的に示されている。

図7の系統樹で、動物と植物あるいは菌類との分岐を白丸で示した。細胞性粘菌(*Dictyostelium*)は原生生物であるが、植物より、むしろ菌類と動物に近縁であることが知られているので¹⁰⁾、細胞性粘菌と動物との分岐も白丸で示した。黒丸は、動物と原

生生物の1種 *Leishmania* との分岐を示す。黒い菱形は動物と *Leishmania* との分岐以前に起きた遺伝子重複を示す。白い菱形は遺伝子重複を表わすが、その分岐時期が動物と *Leishmania* との分岐以前に起きた遺伝子重複かどうかは明らかでない。

18SrRNA に基づく原生生物の系統樹によると、*Leishmania* は原生生物のなかでも、非常に古い時期に分岐したグループである¹¹⁾。従って、細胞内局在性遺伝子の分岐は非常に古く、真核生物の進化の初期に遡ることが示唆される。真核生物の中には、核は持つが、ミトコンドリアを持たない、アーケゾアと呼ばれている生物が存在するが、ギアルディア(*Giardia*)と呼ばれるアーケゾアは、これまで知られているどの原生生物より古い時期に分岐していることが知られており^{12, 13)} ミトコンドリアを獲得する以前の、極めて古い真核生物ではないかと考えられている。この系統樹に示された遺伝子重複がギアルディアの分岐以前に遡るかどうかという問題は、非常に興味深く、かつ重要である。現在、筆者のグループはギアルディア由来の rab をクローニングしているが、予備的結果によると、すべてではないに

ろ、ほとんどの遺伝子重複はギアルディアと他の原生生物との分岐以前に起きたようである。

核に局在し、かつ rab と姉妹サブファミリーになっている TC4/ran では、ギアルディア由来の遺伝子が同定されている。rab と TC4/ran の分岐はギアルディアと他の原生生物との分岐より明らかに古い。同じように、細胞内局在性遺伝子の非常に古い分岐は、カルシウムイオンポンプ、ADP リボシル化因子、HSP70、HSP90 遺伝子族にもみられる⁷⁾。

これらの結果が示唆する重要な結論は、細胞内局在性遺伝子の多様化が起きた時期は非常に古く、おそらく真核生物の細胞内構造が作られた時期に遡ると思われる。細胞内局在性遺伝子の場合も、表現型レベルの進化と関連がありそうで、その多様化は長い真核生物の進化を通して徐々に作られたのではなく、むしろ断続的に作られたように見える。

6. おわりに

ここでは、組織特異的遺伝子の多様化、シグナル伝達系に関与する遺伝子の機能・構造の多様化、及び細胞内局在性遺伝子の多様化を分子系統進化学的解析に基づいて眺めてきた。これらの遺伝子グループは、それぞれ異なる時期に急速に多様化したことを述べた。その多様化は脊椎動物の組織の進化、多細胞化、及び細胞内構造の進化と関連して起きたことも示唆した。このように、真核生物の遺伝子は、その長い進化の歴史を通じて、徐々に多様化したのではなく、断続的に、かつ爆発的に起きたようである。

こうした遺伝子の爆発的進化と形態進化との関連がいかにして統一的に理解できるかという点に関しては、残念ながら現在のところ明らかでない。しかし、注意すべき点は、ここで述べてきた表現型レベルの進化は、細胞内構造の形成、多細胞化、組織の発達といった大きな変化を伴う、いわば大進化の範疇に入り、例えば、ダーウィンフィンチのくちばしの変化といった、いわゆる小進化ではない。大進化の有名な例として、カンブリア紀に起きた動物門の爆発的進化が知られているが、この形態レベルの大進化に対する伝統的な説明は小進化に於ける適応的な説明とは違っている^{14, 15)}。古生物学で広く受け入れられている考えによると、大進化が起こるには新しいニッチへの進出が重要とされている。カンブリア紀では、多細胞動物が活発な代謝を行うに必要

な自由酸素量が一定レベルに達したこと、オゾン層の出現による気候の温暖化、及び超大陸パンゲアの分裂に伴う大陸棚や海の浅瀬の出現など環境の大変化が相まって起こり、これまでにない新しい多くの生態的ニッチが出現した。これまでの海で細々と生きていた多細胞動物は一斉に新しいニッチへ進出していった¹⁶⁾。こうして獲得されたニッチでは、それ以前では許されなかった様々な形態上の変化が可能となる^{14, 15)}。

この説明に沿って組織の進化を考えるなら、体腔の獲得が組織・器官にとっての新しいニッチというアナロジーが成り立つのかも知れない。さまざまな組織・器官が急速に発達した時期では、組織・器官レベルでの変化に対する制約が緩やかであったに違いなく、そのことは組織・器官から、そこで特異的に発現する遺伝子への大域的制約もまたずっと緩かったに違いない。その結果、組織特異的遺伝子の爆発的多様化が起きたのかも知れない。図5で示したアミノ酸置換パターンはそのことを示しているのかも知れない。

生物は何らかの要因でとりあえず膨大な数の遺伝子を作り、その後、予め準備されていた遺伝子に若干の微調整を加えて、巧妙な生物へと進化したのかも知れない。微調整の段階で、自然淘汰が重要になるのであろう。木村資生は晩年、表現型進化と分子進化の橋渡しを考え、「大進化の4段階説」を提唱している¹⁷⁾。この説によると、大進化には形態レベルの緩和が先行必要条件で、それは次のステップで多数の中立的なアミノ酸変化や遺伝子重複を生み出す。上で述べたような説明はいぜん空想の域を出ていない。現時点では幾つもの別な説明も可能であろう。いま最も重要なことは、生物の進化と分子の進化の関連を示す多くのデータを蓄積することであろう。

文 献

- 1) Kimura, M.: The Neutral Theory of Molecular Evolution. Cambridge Univ. Press Cambridge (1983)
- 2) Kuma, K., Iwabe, N., & Miyata, T.: Mol. Biol. Evol. 12: 123-130 (1995)
- 3) 宮田 隆: 分子進化学への招待, 講談社ブルーバックス (1994)
- 4) Hendriks, W., Leunissen, J., Nevo, E.,

- Bloemendal, H., & de Jong, W.W.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 5320-5324 (1987)
- 5) Romer, A.S.: *The Vertebrate Story*. The Univ. of Chicago Press Chicago (1959)
 - 6) Miyata, T., Kuma, K., Iwabe, N., & Nikoh, N.: *Jpn. J. Genet.* 69: 473-480 (1994)
 - 7) Iwabe, N., Kuma, K., & Miyata, T.: *Mol. Biol. Evol.* in press.
 - 8) Miyata, T., Miyazawa, S., & Yasunaga, T.: *J. Mol. Evol.* 12: 219-236 (1979)
 - 9) Felsenstein, J.: *Evolution* 39: 783-791 (1985)
 - 10) Kuma, K., Nikoh, N., Iwabe, N., & Miyata, T.: *Mol. Biol. Evol.* 41: 238-246 (1995)
 - 11) Cavalier-Smith, T.: *Microbiol. Rev.* 57: 953-994 (1993)
 - 12) Sogin, M., Gunderson, J.H., Elwood, H.J., Alonso, R.A., & Peattie, D.A.: *Science* 243: 75-77 (1989)
 - 13) Hashimoto, T., Nakamura, Y., Nakamura, F., Shirakura, T., Adachi, J., Okamoto, K., & Hasegawa, M.: *Mol. Biol. Evol.* 11: 65-71 (1993)
 - 14) Simpson, G.G.: *The Meaning of Evolution. A Study of the History of Life and of Its Significance for Man*. Yale Univ. Press New Haven and London (1967)
 - 15) Valentine, J.W.: Patterns of evolution as illustrated by the fossil record, In *Developments in Palaeontology and Stratigraphy*, 5., Hallan (ed) Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, Oxford, New York, pp27-57 (1977)
 - 16) Van Andel, T.H.: *New Views on an Old Planet*, Cambridge University Press (1985)
 - 17) Kimura, M.: *Jpn. J. Genet.* 66: 367-386 (1991)