

中立説と実験集団遺伝学

高橋 文

総合研究大学院大学助教 遺伝学専攻／情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所助教

生物は何がきっかけで種が分かれるのか？ 木村資生博士による中立説の提唱は、この難問に迫る新たな扉を開いたといえる。ゲノム中の「塩基配列の変化」を「中立理論を用いた値」とくらべることで、生物集団の進化を遺伝学的に議論できるようになったからである。

集団遺伝学を知るまで

はじめから私事で恐縮だが、私の研究のきっかけは、北海道大学時代の「あるサークル活動」に端を発する。いろいろと羽目はずした時期でもあったので、詳細は触れないことにしておくが、森林や高山帯を歩いてヒグマの生態を垣間見るといのが、主たる目的であった。その後、体力には多少の自信があったこともあり、フィールドワークを中心とした研究に興味をもち、動物生態学の研究室に入門した。

そこでは、動物が生態系の中でどのように適応して生きているかという議論が中心だった。ところが、先輩達の議論を聞いていると、何ともいえない違和感を覚えた。その違和感は何であったのか。次のようなことが思い当たった。形質の適応的進化を議論する場合には「形質が遺伝すること」が前提となるが、話題となる多くの形質についての遺伝的な実体はブラックボックスのまま、議論が先走っている気がしたのである。ならば、表現型と遺伝子をつなぎ、そこから進化を論じるような研究をしようと考えはじめ、運良く、シカゴ大学の呉仲義（Chung-I Wu）教授に拾っていただいた。

シカゴ大学で学びはじめた集団遺伝学の理論は、私が想像していたよりもはるかに広い視野を与えてくれた。表現型に結びついた遺伝子というのはごく一部に

すぎず、ゲノム中の塩基配列全体の進化を視野に入れ、それを確率論的に議論する学問の体系があることを、遅ればせながら博士後期課程に入ったところで理解するに至ったからである。

生物進化の本質にせまる理論

生物がたどってきた進化の道筋は、それぞれが個別の歴史である。そのため、進化のすべてを統一した考え方で説明するのは難しい。一方で、歴史をさきむ長い時間に蓄積されたさまざまな偶然性を考えれば、進化の問題を生物集団の動態として確率論的にとらえることの有効性は明確である。

木村先生の中立説は、「DNAの塩基配列の変化を基にして、集団内で起きる確率論的な動態と長い時間軸で見たときの配列の変化を結び付ける」という、まさに生物進化の本質にせまる理論であった。この理論が、より雑多な生物現象を扱う実験集団遺伝学とどのような関わりをもちうるのかについて、ショウジョウバエの種分化を例に紹介したいと思う。

種分化と生殖的隔離

「種がどのように分かれ、どのようにそれぞれ固有の特徴をもつようになったのか」という種分化の問題は、進化生物学の中でも古くから議論されてきたもの

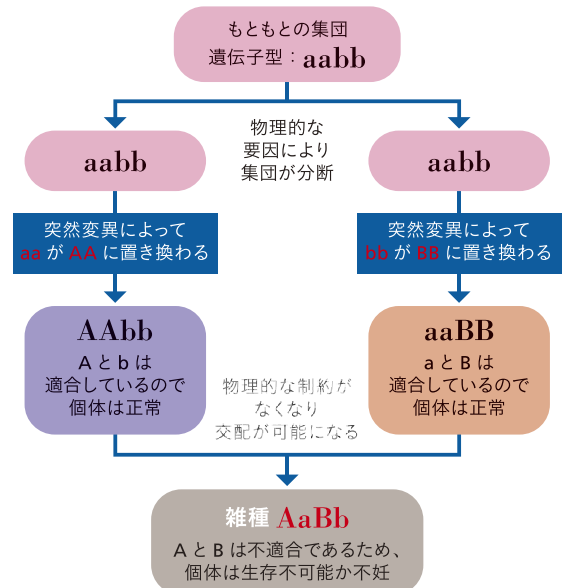


図1 Dobzhansky-Muller モデル 遺伝的不適合性が生じるシナリオを示すシンプルなモデル。遺伝子型 aabb の集団が生殖的隔離障壁により分断した後に、それぞれの集団内で異なる遺伝子座における塩基置換 (a→A, b→B) が起き、その後初めて A と B が同じ個体内で出会ったときに不適合が生じるというシナリオを示す。



図2. キイロショウジョウバエの胸部三叉模様の多型
原因は、神経系での発現もみられる *ebony* 遺伝子の胸部での発現量の違いであったことから、現在、行動への影響を調べている。

である。なかでも重要なのは、生殖的隔離の問題であろう。生殖的隔離は、遺伝学的にとらえると「ゲノム内遺伝子間の不適合性」と考えることができる。

では、どのようなときに、異なる集団間に遺伝的不適合が生じるのだろうか？

最もわかりやすいのは、「集団間の遺伝的交流を妨げる何らかの物理的要因が生じ、集団が分断されている間に、それぞれのゲノムに蓄積された変異によって複数の遺伝子座間で不適合が起き、雑種が致死、あるいは不妊になる」というシナリオである。このような遺伝的不適合性は、古典的なドブジャンスキー・ミュラー (Dobzhansky-Muller) モデル (図1) によってシンプルにあらわされるが、もう一步踏み込んで、こうした不適合性がもたらされやすいような変異とはどのようなものであるのかを考えてみたい。

このような変異は、何らかの機能に関係した変異であり、加えて、集団ごとにその機能に対する制約が異なるものがあるだろうと思われる。つまり、速い速度で機能が分化した遺伝子のほうが、偶然の要因だけで中立な変異を蓄積した遺伝子よりも、他の遺伝子座との間で不適合性が生じる可能性が高いと予測される。

実際に、ショウジョウバエの近縁種間においては、このような遺伝的不適合性に関与する遺伝子がいくつか見つかっている。最初に発見されたのは、90年代に

留学先のWu研究室のポストドクスタッフによるもので、キイロショウジョウバエの近縁2種間で生じる遺伝的不適合性に関与する *Ods* という遺伝子であった。この遺伝子は、一般にアミノ酸の変化が極めて少ないとされるホメオドメインのアミノ酸置換速度が高いことで話題になった。

この場合の進化速度とは、「アミノ酸配列が変わらないような塩基置換(同義置換)は、進化的にほぼ中立である(つまり、塩基置換はまったく偶然におこり得る)」との仮定のもとで、系統樹の枝ごとの「同義置換数」と「非同義置換数」をくらべたものである。木村先生の中立理論が常識化したことで、この例のような、中立の場合の予測値を利用した統計量が次々と出され、そこからずれているものを検出するテストが可能になったことは、実験集団遺伝学にとって重要な発展であった。

その後、キイロショウジョウバエにおいて、さらに4つの遺伝的不適合性の例が示され、現在のところ、5つ中4つが「進化速度の速い遺伝子」であることがわかってきた。ただし、残る1つは、遺伝子の位置が変わったことで生じた不適合であり、自然選択によらない例であった。最近の non-coding RNA (非コードRNA) の機能解明の著しい進展を考えると、今後は中立理論によらない、新たなシナリオによる遺伝的不適合性の例も多数見つ

かることが期待できるだろう (注: 原稿執筆中にも新たな遺伝子の発見を報じる論文が発表されている)。

念のため述べておくと、このような遺伝的不適合性を示す遺伝子が、必ずしも種分化を引き起こした遺伝子であるとは限らない。たとえば、ショウジョウバエの場合、分岐後300万~500万年を経た同胞種間で不適合な遺伝子が推定100以上もあるとの報告がある。遺伝的交流が途絶えれば、種特異的な遺伝的変化が蓄積するのは当然であり、どの変化が最初かということを知る手段は、今のところない。

では、種分化の初期に起こりうる変化は、どのようにしたらわかるのだろうか？ ひとつは、同一種内で分化の進んだ集団間に存在する遺伝的不適合性の実態を調べることである。Wu 研究室では、このような種内変異の解析にも取り組んでいた。同研究室において私は、*desat2* という遺伝子の上位部分の変異が、「コンタクトフェロモン」とよばれる体表(クチクラ表面)の炭化水素成分の種内多型を生む原因であることを、遺伝的方法により示すことに成功した。*desat2* は、交尾を行わなくなる「交尾前生殖的隔離」に関係あると考えられ、この遺伝子がもたらす炭化水素成分の多型が、交尾相手の嗜好性を規定している可能性がある。実際に、*desat2* の変化が、アフリカの集団とアフリカ以外の地域の集団との間の交配を起きにくくする一因であることが示唆されている。

一方、*desat2* 遺伝子近傍のDNA塩基配列を調べた結果、アフリカ以外の集団における塩基多型の頻度分布が、中立の予測を有意に棄却するものであることもわかった。つまり、アフリカ以外の集団において「正の自然選択(適応的な変化を促進する力)」が働いたことによる2次的効果としてフェロモンが変化し、集団間での交配が起きにくくなったといえるようだ。このように、DNA塩基配列から得られる情報は、進化について研究する際の有力な武器となる。木村先生らの功績があったからこそ、昨今のようなゲノム

レベルでの大規模な塩基配列解析が可能になってきたといえるだろう。

交尾前生殖的隔離機構の進化を探る

その後、遺伝研の助手として着任してからも、私は種内の多型と交尾行動との関わりを探ってきた。そのひとつに、模様の多型に関する研究がある。キイロショウジョウバエには胸部背面の模様の濃さに多型がみられる(図2)が、私は、この原因が *ebony* というメラニン合成系酵素の遺伝子発現量の違いであることを示したのである。面白いことに、この遺伝子は神経系でも発現していることがわかっており、現在、交尾行動や交尾相手の嗜好性への影響を調べているところである。

また、*Obp57e* というハエの臭覚味覚に関係する遺伝子の機能欠損型変異が自然集団中に存在することも突き止め、この遺伝子近傍のDNA塩基配列解析をもとに、「平衡選択(どちらの対立遺伝子も集団中に維持するような力)がはたらいたために、機能型も機能欠損型も維持されているのではないかとする論文を書いた。その直後、首都大学東京 理工学研究所の松尾隆嗣さんらのグループが、この *Obp57e* 遺伝子の多型が、セーシェルショウジョウバエの宿主嗜好性に関係している遺伝子であることを突き止め、大変驚いた。セーシェルショウジョウバエは、宿主として、大変臭く、しかも毒性のあるモリンダフルーツを利用するようになったために種分化が起きたとされているからである。

現在、交尾前生殖的隔離機構を調べるにあたって力を入れているのは、実際の交尾行動の「より詳細な分析」である。小さい昆虫ながら、ショウジョウバエは相手をついたり翅を振るわせたりと、複雑な求愛・交尾行動をとる。こうした行動は昔から注目され、いろいろな研究が行われてきたが、私は、雌雄の複雑なシグナルのやりとりの中で、これまでに知られてきた求愛歌やコンタクトフェロモン以外の「行動を左右する、より詳細な要素」があるのではないかと考えている。

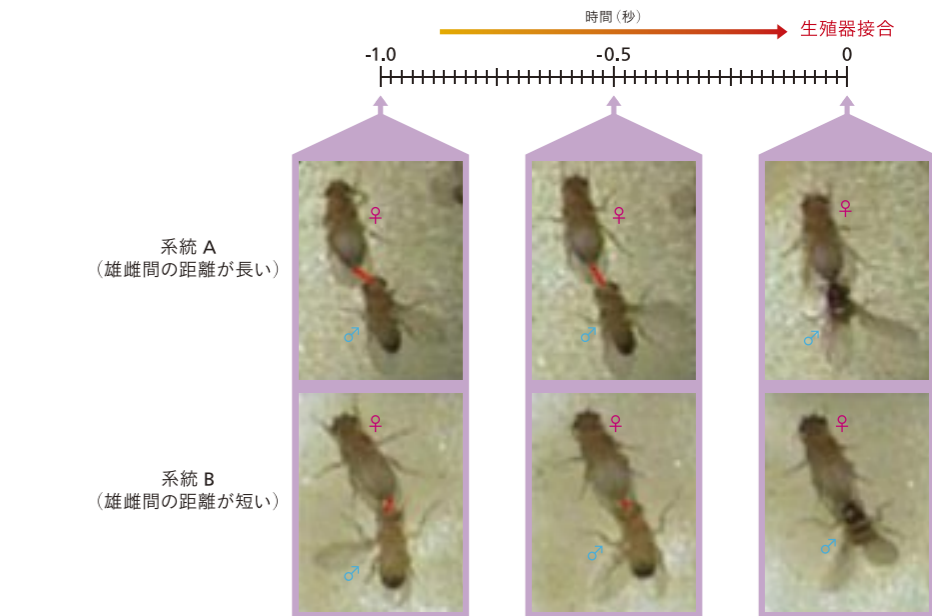


図3. 交尾行動の微細な違いの分析
交尾直前0.5秒前の雌雄間距離(赤い線の長さであらわしている)が、系統によって異なることを発見した。現在、生殖器接合のタイミングを調べている。

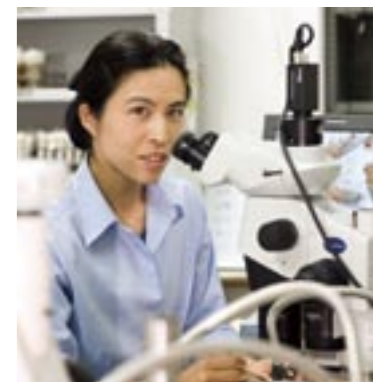
例えば、生殖器の接合は交尾行動の最終段階で起きるが、タイミングが少しでもずれると交尾が成功しないらしい。実際の観察では、系統ごとに生殖器接合0.5秒前の雌雄間の距離に違いがあることがわかってきた(図3)。このような発見から、行動のちがいの原因となる遺伝的背景を探り、ゲノム情報を利用した進化的解析を進めたいと思っている。

木村先生の信念に襟を正す

現在所属している遺伝研の集団遺伝研究部門は、まさに木村先生が研究人生の大部分をすごされたところであり、私の所属する高野敏行研究室で実験補助をしている石井百合子さんは、長年、木村先生の秘書をした方である。私は、着任以来、石井さんから木村先生の信念の強さを彷彿とさせるさまざまなエピソードを聞かせていただき、常に襟を正す思いである。先生が、世界の集団遺伝学に貢献することを第一に考え、研究を实践されたことは想像に難くない。

また、木村先生の長年の共同研究者であられた太田朋子先生(Part3参照)は、引退後も毎日遺伝研に足を運ばれ、

ジャーナルクラブにも参加されている。先日、PNAS(米国科学アカデミー紀要)の査読編集などで多忙な先生に、恐る恐る論文へのコメントをお願いしてみたところ快くお引き受けいただき、一日で目を通して下さった。このように私は、大きな貢献をされた多くの先生方の目に見えぬ刺激と励ましを受けつつ、日々の研究に勤しんでいる次第である。



高橋文(たかはし・あや)
ハエの目線にたった行動を知るために、観察方法の技術力アップを目指しています。多くの人に知的興奮を与えられるような研究がしたいと思っています。一方で、朝の小学校登校時間にいなかった娘を心配した「娘の友達のお母さん」に、呼び鈴で起こされるという事件がおき、ワークライフバランスについても真剣に考えています(苦笑)。