

ヒトのヒトらしさを決める遺伝的要因は何か？

颯田葉子

総合研究大学院大学教授 生命共生体進化学専攻

ヒトらしさの所以はどこにあるのか？ 古くから、ヒトとチンパンジーをくらべることで、ヒトの特徴を浮かび上がらせようとする試みが行われてきた。最近では、充実したゲノム情報を用いることで、塩基配列や遺伝子の比較が行われ、新たな事実が明らかにされてきている。その一つ、偽遺伝子の解析による最新の成果を紹介する。

ヒトのヒトらしさ

ヒトに最も近縁な霊長類は、チンパンジーである。両者の表現型の違いは、脳の大きさや二足歩行をするかどうかだけでなく、例えば、体毛の有無、体幹に対する四肢の長さの比率、皮下脂肪の厚さ、汗腺の性質や数、食生活、あるいは生活史など、実に多岐にわたっている(図1)。

このような「ヒトのヒトらしさ」を決めている遺伝的要因はなんなのか？ 研究者たちは、かなり前から、ヒトとチンパンジーをくらべることで明らかにしようとしてきた。例えば、キング(Mary-Claire King)とウイルソン(Allan Wilson)は、1973年に、12個の構造遺伝子(タンパク質合成の情報を書き込まれた遺伝子)のアミノ酸配列をヒトとチンパンジーで比較し、「アミノ酸の違いはわずかしかなく、この違いで形態的な差を説明するのは難しい」と指摘した。このことは、ヒトとチンパンジーのゲノム配列がすべて解読されたことで、より明確になった。ゲノム配列をくらべることで、両者の違いが1.2%程度しかないことがわかったからである。

ゲノムの大半は中立に進化することから、この1.2%は中立な突然変異による違いと考えることができる。ただし、タンパク質をコードしている遺伝子の場合には、全てが中立に変化するとはかぎらない。タンパク質の機能が重要であれば

あるほど、アミノ酸配列を換えるような遺伝子の塩基置換はおきにくく、アミノ酸も変化しにくいからである。

中立説では、分子の進化する速度 k と総突然変異率 v_i の間には「 $k = f_0 v_i$ 」という関係が成立する。 f_0 は、タンパク質の機能や構造を保つために、どれだけ自由にアミノ酸が変化できるかを表す変数である。タンパク質が重要であればあるほど、 f_0 の値は小さく、したがってタンパク質の進化速度は遅くなる。このような f_0 の値が小さな状態を「機能的制約が強い」と表現する。逆に、機能的制約が全くない状態、すなわち「 $f_0 = 1$ 」の場合、進化速度は総突然変異率と等しくなり、最大の進化速度となる。

平均的なタンパク質の f_0 の値は、およそ0.3である。つまり、ヒトとチンパンジーの遺伝子のアミノ酸レベルの違いは、平均で $1.2\% \times 0.3 = 0.36\%$ と期待される。平均的な遺伝子の大きさは450アミノ酸残基なので、このような遺伝子では、ヒトとチンパンジーの間の違いが、アミノ酸1個あるかどうかという程度ほどでしかないことになる。

1965年、ズッカーカンドール(Emile Zuckerkandl)とポーリング(Linus Pauling)は、「形態的な違いの多くは、遺伝子がいつ、どこで、どれだけ作られるかという遺伝子発現パターンの違いにより説明されるのではないか」という説を提唱した。ところが、遺伝子発現パターンの違

いと表現型の違いの関連を明示した研究例は、ほとんどない。遺伝子発現は個体差や環境などのさまざまな要因で変化するし、個体間の発現パターンを同じ条件で比較することはきわめて難しいからである。たとえ発現量の差が検出できたとしても、その違いが表現型の違いに結びついているのか、あるいは、条件の違いによるのかを示すことは困難な場合が多い。

偽遺伝子化の原動力

もし、ヒトとチンパンジーの表現型の違いを遺伝子発現の違いで説明するとすれば、まず種間での遺伝子発現の量的な比較が必要となる。したがって、比較対象となる種の一方で「発現がないこと」が明らかになっている遺伝子があれば、表現型との関連を考察しやすいと思われる。そのような遺伝子の例として、偽遺伝子が知られている。中立説における偽遺伝子は、機能的な制約から解放された遺伝子の代表、いわば「中立進化の見本」として扱われているが、ここでは、偽遺伝子による「機能をなくした遺伝子の進化学的意義」を考えてみたい。

偽遺伝子は、その生成過程に関連して大きく二つのグループに分類される(図2)。「Processed 偽遺伝子」と「Non-processed 偽遺伝子」である。前者は、機能をもつ遺伝子DNAから作り出されたRNA(mRNA)から、ある酵

素(逆転写酵素)のはたらきによって再びDNA(cDNA)が生成され、それがゲノムの中に挿入されたものである。挿入されたcDNAにはイントロン(遺伝子中のRNAに写しとられない領域)がないので、Processed 偽遺伝子と名付けられた。この偽遺伝子はゲノム中にランダムに挿入されるため、転写されるチャンスはほとんどない。つまり、cDNAは遺伝子としての機能を失い、偽遺伝子と化してしまったというわけだ(ただし最近になって、Processed 偽遺伝子が転写され、しかも機能を持っている例がいくつか報告されている)。

一方のNon-processed 偽遺伝子は、遺伝子が重複することで、ゲノム内に同じ機能をもった遺伝子のコピーが多数存在する場合に生じやすいことがわかっている。同じ機能をもつ遺伝子が重複した場合、なにがおきるのだろうか？ どちらか一方の遺伝子が機能的な制約から自由になるので、機能に変化をおよぼす突然変異も蓄積される。制約を受けない方の遺伝子が新しい機能を獲得し、そのことが進化の原動力になることもある。確かに、「分子進化の中立説」でも「新しい機能をもつ遺伝子の出現には、つねに遺伝子の重複が先行する」とある。機能的な制約から自由になると、突然変異がランダムに蓄積するので、新しい機能をもった遺伝子ができたり、発現するタイミングや組織が変わるなど、機能的に変化をもたらす可能性がある、というのがその理由である。

しかし、こうした機能の分化の実現には、もうひとつの条件が必要とされる。大野 乾博士が著書『Evolution by Gene Duplication』で述べているように、「遺伝子重複による新しい機能の獲得や多様化は、構造遺伝子のそれぞれが、個々の調節領域(遺伝子の発現時期や発現量を調節する領域)の重複も伴う場合にのみ生じうる可能性をもつ」という点を考慮しなくてはならないのである。遺伝子重複は、重複した遺伝子の発現量を倍化させることになる。このような重複は、多くの場合、遺伝子発現量の調整を乱し、個体にとっては望ましくない。機能を失って偽



図1 ヒトとチンパンジーの違い
ヒトとチンパンジーの遺伝的な違い、代表的な形態的・生理的な違いをあげた。この他にも、咀嚼器官の違いや二足歩行をするかどうかなど、多々ある。

遺伝子となる方が有利な場合さえある。

本稿で紹介する、「進化学的意義のある偽遺伝子」は、遺伝子重複を伴わない偽遺伝子を指す。このような偽遺伝子化で遺伝子の機能的制約を緩めているのは、遺伝子重複による機能の冗長さではなく、環境の変化である。以下では、そのようなNon-processed 偽遺伝子を偽遺伝子とよぶことにする。

こうした偽遺伝子化の例の一つに、ビタミンCの合成酵素の遺伝子がある。ビタミンCは、コラーゲンやペプチドホルモンの生成と維持、メラニンや鉄の代謝の補助因子、さらには抗酸化ビタミンとして代謝機能の解毒に関わるなど、生理的に重要な複数の機能を担うことが知られている。哺乳類の多くはビタミンCを体内で合成できるが、モルモット、コウモリ、ゾウ、ヒトを含む霊長類は、合成できない。霊長類が合成できないのは、ビタミンCの合成系に必要なグロノラクトン酸化酵素遺伝子が壊れているためである。この遺伝子は、霊長類の祖先の段階で偽遺伝子化したと考えられている。

グロノラクトン酸化酵素遺伝子の機能的制約を解き放した環境要因は、霊長類

の食性にある可能性が高い。樹上の生活を始めた霊長類の祖先には、ビタミンCを供給する食材が余るほどあったに違いない。豊富な木の葉や果実のおかげで、ビタミンC合成系に支障をきたしても生きていく上で何も問題がなかったのだろう。このグロノラクトン酸化酵素遺伝子の偽遺伝子化により、霊長類は「ビタミンCを合成できない」という性質(表現型)を獲得することになったのである。

ヒトの進化と偽遺伝子

次に、ズッカーカンドールとポーリング、あるいはキングとウイルソンが指摘したように、「遺伝子発現の変化と表現型の進化には関連がある」との仮説に立って、ヒトの特異性獲得の過程について考えてみよう。「ヒトに特異的、あるいは、チンパンジーに特異的な遺伝子重複を伴わない偽遺伝子化」は、当然のことながら、ヒトだけで、あるいはチンパンジーだけで、その遺伝子の発現を失わせる。ということは、その発現を肩代わりする別の遺伝子が現れないかぎり、代謝系などに、なんらかの変化が現れるはずである。著者らの研究グループでは、

偽遺伝子化に伴う生理的な変化を明らかにすることで、ヒトの特性が見えてくるのではないかと考え、まず、ヒトに特異的な偽遺伝子を網羅的に探索してみた。

これまで、文献あるいはゲノムデータベースにおいて「ヒトに特異的である」と報告されている偽遺伝子の中で、遺伝子重複を伴わない例は60を超える。しかし、ヒト特異的な偽遺伝子と記載されているものや、ヒト集団で多型的（あるヒトは偽遺伝子をもっているが、別のヒトは機能遺伝子をもっている状態、偽遺伝子がヒト集団全体へ広がっていく過渡期の状態）になっているものもある。表1には、いつ、どのようにして偽遺伝子化したかを、筆者らの研究グループで解析している偽遺伝子を示した。その過程でわかってきたことを、いくつか紹介しよう。

第1の例は、細胞表面の糖鎖の修飾にかかわる「シアル酸水酸化酵素 (CMAH)」の遺伝子である。この遺伝子は、いまから320万年ほど前に、転移因子（ゲノム上を動き回ることのできる塩基配列の総称）の挿入により、エクソンを欠失して機能を失った。細胞表面の修飾された糖鎖は、細胞間のシグナル伝達に重要なほか、ウ

イルスや細菌の感染に関与する分子として機能する。したがって、ヒトは、特定の糖鎖の修飾を失うことで、特定のウイルスや細菌の感染に対する抵抗性を獲得したと推測できる。

第2の例は、トレオニン3脱水素酵素の遺伝子である。トレオニンの分解には3つの経路があることが知られているが、それぞれの経路を触媒するのは、トレオニナルドラーゼ、トレオニン3脱水素酵素、セリン／トレオニンデヒドラーゼの各酵素である。このなかのトレオニナルドラーゼは、哺乳類で機能を失っていることが知られており、加えてヒトでは、トレオニン3脱水素酵素も、290万年ほど前に機能を失ったとみられる。ヒトでは、トレオニンの分解がセリン／トレオニンデヒドラーゼの活性のみによって行われている。こうしたアミノ酸の分解と生成に関わる酵素遺伝子の偽遺伝子化には、食物によってもたらされるタンパク質の質的な変化が機能的制約の解除に関与しているのかもしれない。

第3の例は、苦味受容体 (T2R) の遺伝子である。ヒトでだけ、機能を失っている偽遺伝子が2つ見つかった（図3・

T2R62、T2R64）。ただし、この受容体が、かつてどのような苦味（リガンド）を受受していたのかは、定かではない。苦味受容体は複数の重複遺伝子により構成されている多重遺伝子族であり、ヒトのゲノムにも36個ものT2R遺伝子がある。ただし、ヒトで特異的なT2Rの偽遺伝子化は、重複遺伝子によって機能的制約がゆるくなったためにおきたわけではないようだ。

ヒトで偽遺伝子化した苦味受容体遺伝子の相同遺伝子は、チンパンジーやゴリラをはじめ、アカゲザルのゲノムにも存在し、これらの動物では機能している。ということは、この苦味受容体は、遺伝子重複後まもなく機能分化を遂げていたと推測される。つまり、これらの苦味受容体遺伝子の機能的制約を解放した環境要因は、ヒトになってからの食性の変化による可能性がある。あるいは、ヒトの文化の発達で、機能的制約を解放したのかもしれない。苦味は、毒物や腐敗物を回避するために発達したといわれているが、ヒトは言葉などの文化的な伝達によって回避できるようになり、ある種の苦味を感知する必要がなくなったのかもしれない。

表1 ヒト特異的な偽遺伝子の例

偽遺伝子	機能遺伝子の機能
Bitter taste receptors (T2R)	苦味物質の受容
Carboxyl esterase (CES)	エステル結合の加水分解
CMP-N-acetylneuraminic acid hydroxylase (CMAH)	細胞表面のシアル酸のタイプを変換
Cytochrome P450 (CYP)	解毒（肝臓）、ステロイドホルモンの生合成、脂肪酸の代謝
Threonin 3-dehydrogenase (TDH)	トレオニンの分解
Vascular noninflammatory vanin (Vanin-3)	マラリアの感染と関連（マウス）

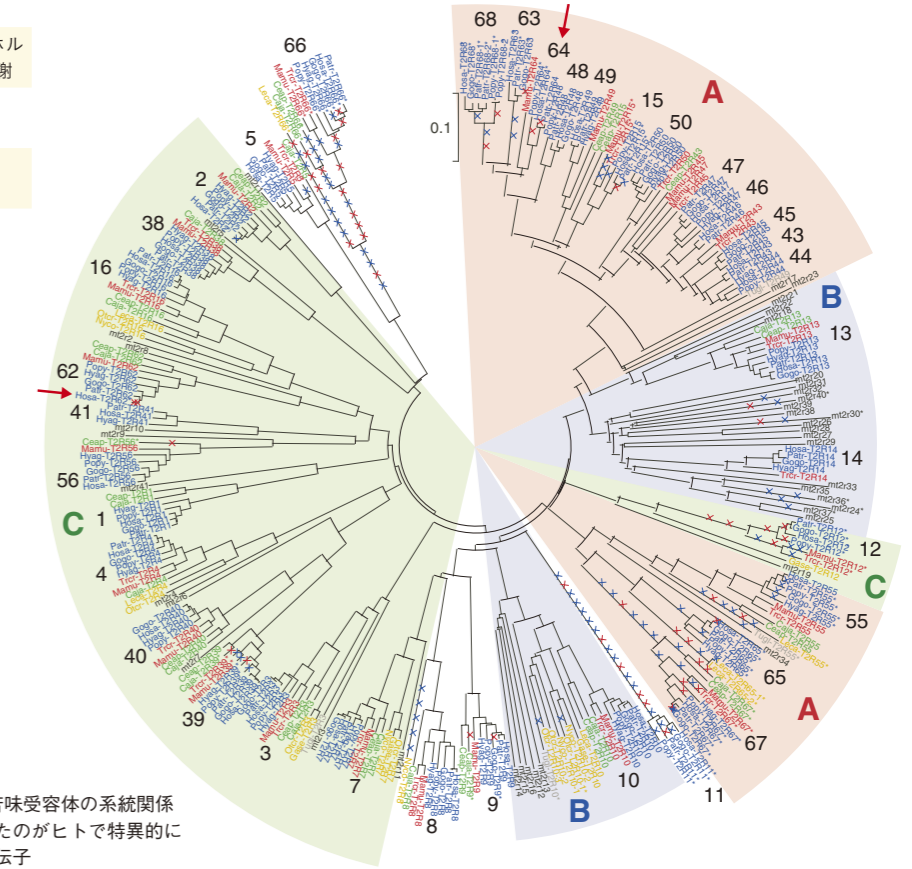


図3 霊長類の苦味受容体の系統関係。赤の矢印で示したのがヒトで特異的に機能を失った遺伝子

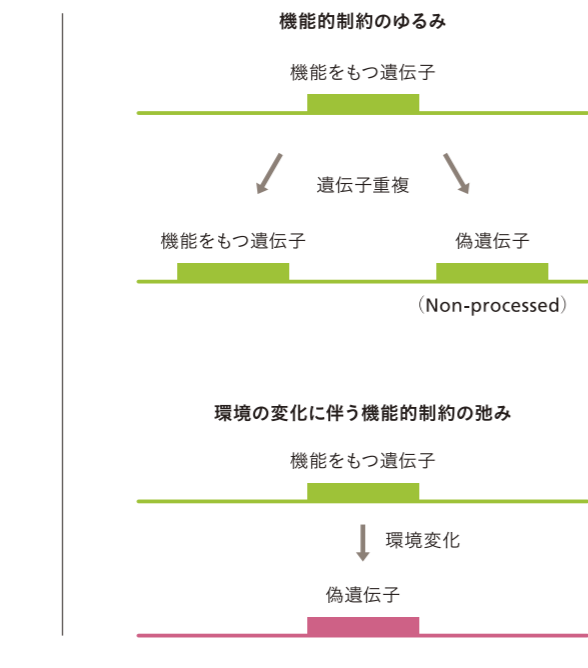
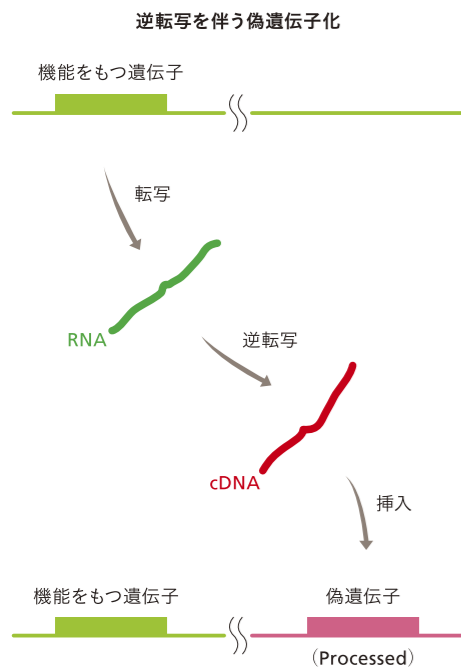


図2 偽遺伝子の分類。Processed遺伝子(左)とNon-processed遺伝子(右)。Non-processed遺伝子ができるのは、遺伝子重複が原因となる場合と環境変化が原因となる場合がある。

その他、最新の研究によって、ダフィー抗原遺伝子の偽遺伝子化とマラリア感染抵抗性や、タンパク質分解酵素の一種であるCaspase12の遺伝子の偽遺伝子化と敗血症抵抗性などの関連が示唆されている。

おわりに

さまざまな生物のゲノム配列が明らかになり、中立進化を指標として、中立ではない進化を遂げた遺伝子を探す試みがさかんになっている。今や、論文検索のサイトにおいて、「自然選択」というキーワードで検索してみると、関係する論文が6万件以上も出てくる。自然選択がはたらいた痕跡によって、表現型と関連する遺伝子を見つけないと考える研究者が多いことのアラわれであろう。このよ

うな研究には、「中立進化」というスタンダードが確立したこと、「中立である」ことを検定する方法が数多く開発されたことの貢献が大きい。

ヒトとチンパンジーの比較も例外ではないが、「自然選択による痕跡」と思われていたものの多くが、ヒトとチンパンジーの分岐時間が短いことに起因するエラーではないかと指摘されはじめている。ヒトの進化においては、「痕跡探し」が有効な手段であるかどうかを見直す必要があると。そうすると、「ヒトに特異的な偽遺伝子と表現型との関連を探る試み」は、自然選択が働いた痕跡を見つける研究とは異なる視点で、ヒトのヒトらしさを明らかにするヒントになるのではないかと考えている。



帆田葉子(さった・ようこ) 分子進化的視点で、さまざまな生物の生理現象がどのように進化してきたかを解明する研究を通して、「ヒトのヒトらしさ」を明らかにしたい。現在は、臓器ごとに発現する遺伝子の種間比較を行い、発現量に差がある遺伝子に、ゲノムレベルでどのような変化が起きたかを明らかにする研究に取り組んでいる。