

ミトコンドリア DNA の分子時計

——人類の起原と進化——

統計数理研究所 長谷川 政 美

“ 岸 野 洋 久

昭和大学教養部、統計数理研究所特別研究員 矢野 隆 昭

(1984年4月 受付)

1. はじめに

生物の進化の過程で、DNA や蛋白質などの情報高分子に起こる変化は、経過した地質学的な絶対時間にほぼ比例して、一定の速度で蓄積することが知られている(Kimura and Ohta, 1971; Dickerson, 1971; Wilson et al., 1977). このことは、分子レベルでの変化の大部分は、自然淘汰に良くも悪くもない中立的な変異である、とする木村資生らの中立説の主張と合うものである(Kimura, 1968; 1983). 従来の生物系統学は、主に形態レベルの比較に基づくものであった。形態の変化は一定の速度では起こらない。生きた化石といわれるように長い期間ほとんど形態的に変化しないものから、極く短期間に急激に変化するものまで様々である(Gould, 1977; Stanley, 1981). 似た環境に住めば、別々の系統で似たような形質が独立に進化することもある。従って生物の系統を論ずる際に形態を指標として用いることには、大きな制約がある。それに対して、分子レベルの情報には、系統学に客観的な手掛りを与えてくれるものである(例えば、長谷川, 1984a).

情報高分子の変化がほぼ一定の速度で起こることから、これを時計("分子時計")として用いて現存する生物種間の分岐年代が推定できる可能性を最初に示唆したのは、Zuckerkandl と Pauling (1962; 1965) であった。Sarich と Wilson (1967) は、蛋白質の間のアミノ酸の違いを定量的に測る免疫学的方法を開発して、ヒトや各種類人猿の間の分岐年代を推定した。彼らによれば、ヒトに最も近縁な現存する類人猿はチンパンジーとゴリラであり、その分岐は今から500万年前ということであった(表1)。この分岐年代は、化石人類学者にとっては到底受け入れることのできないほど新らし過ぎるものであった。その当時の化石人類学者は、この分岐は、2,000万年より以前であると考えていたのである。彼らが Sarich を Wilson に同調できなかった最大の理由は、ラマピテクスの存在であった。ラマピテクスは今から1,400万年前から800万年前頃までの世界各地の地層で見出される化石霊長類であり、歯と顎の構造からヒトとチンパンジーとが分岐した後のヒトの直接の祖先に相当するものであると考えられていた。従って、ヒトとチンパンジーとの分岐がそれよりも後であるなどということは、あり得ないというわけである。しかし、1982年になって、ラマピテクスはヒトの系統ではなく、オランウータンの系統に属するものであるという説が、化石学者から発表される(Andrews, 1982; Pilbeam, 1982; Andrews and Cronin, 1982). その後、世界の指導的な化石人類学者の多くがこの説を受け入れるようになった。

Sarich と Wilson による先駆的な仕事に続いて、いろいろな人が、いろいろな分子時計を用い

表1. ヒトの系列から類人猿が分岐した年代の推定値。単位は百万年

チンパンジー	ゴリラ	オランウータン	テナガザル	文献
5		8	10	Sarich and Wilson (1967)
4~5		9~11	11~13	Sarich and Cronin (1977)
4~6		9~10	12	Zihlman et al. (1978)
5±1.5		10±3	12±3	Andrews and Cronin (1982)
3.4±0.7	4.9±1.0	15.9±2.9	19.1±3.6	Hasegawa et al. (1984)
≥4		≥14.5	≥20	化石

化石のデータは解釈に任意性を伴うから絶対的なものではない。
多くの古生物学者が考えている年代という意味である。

ヒトと類人猿の分岐年代を推定した。表1に示すように、そのいずれもが、ヒトとチンパンジーの分岐に対して400~600万年という値を与えている。ラマピテクスがヒトの祖先でないとするならば、この値は化石の証拠と矛盾するものではない。化石人類学者がラマピテクス=ヒトの祖先説を撤回するには、このように分子時計から突きつけられた疑う余地のない証拠が大きな力になった (Pilbeam, 1984)。従来の分子時計によるチンパンジーやゴリラの分岐年代は、化石とは矛盾しないものであるが、オランウータンやテナガザルの分岐に関しては問題がある。最近パキスタンでラマピテクス、シバピテクスの古い化石が見つかり、それが現生のオランウータンと形態的に良く似ていることから、オランウータンの分岐は少なくとも今から1,300万年前であり、たぶん1,450万年前よりも古いであろうと主張されている (Raza et al., 1983)。更に約1,700万年前のケニアの地層からオランウータンに似た類人猿の化石が見つかったので、この分岐はもっと古くなる可能性がある (Lewin, 1983)。ところがこの分岐に関する従来の分子時計による推定は、800万年 (Sarich and Wilson, 1967) から1,200±300万年 (Andrews and Cronin, 1982) の間にあり、化石の証拠とは一致しない。またテナガザルに関しては、化石の証拠からは、1,600万年前のエピプリオピテクスや2,000万年前のマイクロピテクスがテナガザルと形態的に良く似ていることから、テナガザルがヒトの系統から分岐したのは2,000万年よりも古い、とされている (Simons, 1981)。ところが、分子時計の方は1,000万年 (Sarich and Wilson, 1967) から1,200±300万年 (Andrews and Cronin, 1982) という比較的新しい年代を与えている。

この場合も化石学者の解釈が間違っていて、分子時計の方が正しいと言い切れるだろうか。残念ながら従来の分子時計は、免疫学的距離、DNA hybridization、DNAの制限酵素切断パターンなど、遺伝的な距離を測るのに間接的な方法を用いてきた。従って推定には大きな誤差を伴う。また統計的なモデルに基づくものでないので、誤差の評価ができないという欠点があった。

近年、遺伝子のクローニング技術と新しいDNA塩基配列決定法の開発により、各種遺伝子DNAの塩基配列が直接決定されるようになった。われわれは、ミトコンドリアDNAの塩基配列データを用いて、直接遺伝的な距離を測ることによって、類人猿の分岐年代を推定した (Hasegawa, Yano and Kishino, 1984)。その結果は化石の証拠と矛盾しないものであった。本稿では、われわれの仕事の紹介を行ない、その結果を更におしすすめて、人種の進化の問題も論ずることとする。

2. トランジションとトランスバージョンによる塩基の置換

ここで扱うデータは、ヒト、チンパンジー、ゴリラ、オランウータン、テナガザルのミトコ

ンドリア DNA のうち 896 塩基についての配列 (Brown et al., 1982) と、 それに対応するウシ (Anderson et al., 1982) とマウス (Bibb et al., 1981) の配列である。これはミトコンドリア DNA の L 鎖に関するものであり、蛋白質をコードする 2 つの遺伝子の一部と、 3 つの tRNA 遺伝子を含む。データの alignment は図 1 に示す通りである。

データを解析する際には、動物のミトコンドリアではトランジション型の置換 (A → G, T → C) がトランスバージョン型の置換 (A, G → T, C) にくらべて圧倒的に多いことを考慮に入れなければならない (Brown et al., 1982; Brown and Simpson, 1982)。更に蛋白質をコードし

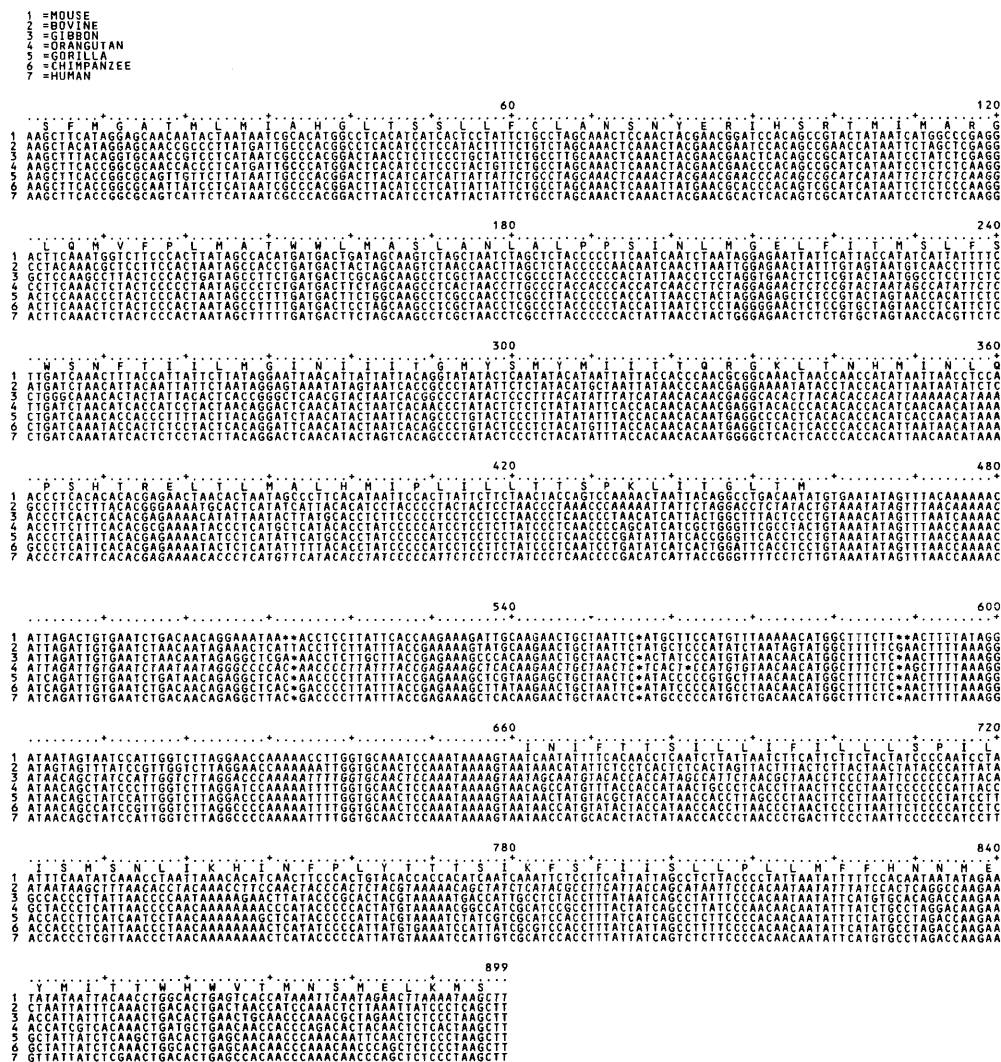


図 1. ミトコンドリア DNA 塩基配列データの alignment. * は欠失座位を示す。1~457 が URF4, 661~899 が URF5 の蛋白質をコードする領域であり、各コドンの 2 番目の塩基座位の上に、マウスの DNA に対応するアミノ酸が示してある; A (Ala), R (Arg), N (Asn), D (Asp), C (Cys), Q (Gln), E (Glu), G (Gly), H (His), I (Ile), L (Leu), K (Lys), M (Met), F (Phe), P (Pro), S (Ser), T (Thr), W (Trp), Y (Tyr), V (Val)。

また、459~528 は tRNA^{His}, 529~588 は tRNA^{Ser}, 590~660 は tRNA^{Leu} をコードしている。

ている遺伝子の中で、アミノ酸置換に結びつかない同義的塩基置換は、アミノ酸置換を伴う塩基置換にくらべて速く起こっていることが知られている (Kimura, 1977; Miyata et al., 1980; Miyata et al., 1982). 後者は動物のミトコンドリアでは、tRNA 遺伝子の塩基置換とはほぼ等しい速度で起こる (Brown et al., 1982). 同義的置換は、主にコドンの3番目の塩基に起こるものである。図1の899座位のうちで、コドンの3番目の座位(232個、クラス1の座位と呼ぶ)とその他の座位(667個、クラス2の座位)とに分けて、種間で塩基の異なる座位の数をトランジション型とトランスバージョン型とに分けて数えたのが表2である。動物のミトコンドリアの場合、コドンの3番目に生じたトランジションは常に同義置換であり、アミノ酸の変化を伴わない (Barrell et al., 1979). ここで顕著なことは、ヒトとマウスの間で見られるトランジション型の違いがクラス1の232座位のうちの51個であるのに対して、それよりもはるかに近縁であるヒトとチンパンジーの間でさえ50個も違っているのである。クラス1の座位では、トランジションが非常に速い速度で生じており、ヒトとチンパンジーという最も近縁な種間でさえも、トランジション型の違いが飽和に近いレベルにまで達していることがわかる。

制限酵素切断パターンによる従来の方法では、このように座位について、あるいは置換の型について分けて見るができないので、このことは気付かれなかった。

3. 現生類人猿の間の系統関係

表2のトランスバージョン型の違いから次のことがわかる。現生類人猿の中では、テナガザルがまず最初にヒトに至る系統から分岐し、その後オランウータンが分岐した (Goodman, 1962; Zihlman et al., 1978; Ferris et al., 1981; Andrews and Cronin, 1982; Brown et al., 1982). また霊長類はマウスよりはウシと近縁である (McKenna, 1975; Eisenberg, 1981). しかし、ヒト、チンパンジー、ゴリラの間の分岐の順序に関しては、余りはっきりしない。ミトコンドリア DNA の制限酵素切断パターンのデータをもとにして、Templeton (1983) はヒトが分岐した後に、チンパンジーとゴリラが分岐した、と主張している (Barton and Jones, 1983). 彼の解析では、クラス1とクラス2の座位で置換速度が大きく異なり、クラス1の座位におけるトランジション型の置換は、ヒトとチンパンジーの間でさえも飽和に近いレベルにまで達していることを考慮していない。従って、彼の結論は根拠のないものである。事実、彼の用いた

表2.

<i>i</i>	1 Mouse	2 Bovine	3 Gibbon	4 Orang	5 Gorilla	6 Chimp	Man	$S^{(i)}$
1 Mouse		68(39)	81(53)	81(48)	87(46)	79(50)	79(51)	0.119(0.206)
2 Bovine	91(82)		80(42)	81(44)	93(52)	85(61)	86(57)	0.128(0.221)
3 Gibbon	83(83)	69(71)		57(59)	65(59)	61(64)	59(58)	0.091(0.259)
4 Orang	90(85)	65(65)	18(34)		64(52)	59(60)	55(53)	0.089(0.237)
5 Gorilla	85(77)	72(67)	19(26)	15(18)		28(58)	32(52)	0.045(0.237)
6 Chimp	86(79)	71(67)	18(26)	16(18)	5(4)		24(50)	0.036(0.216)
Man	89(77)	70(67)	19(26)	15(20)	4(4)	3(2)		
$V^{(i)}$	0.131 (0.347)	0.104 (0.291)	0.028 (0.121)	0.023 (0.080)	0.007 (0.017)	0.005 (0.009)		

哺乳動物ミトコンドリア DNA の間で見られるトランジション型(右上)とトランスバージョン型で違う塩基の数。カッコ内はコドンの3番目の座位(クラス1)について、その前の数字がその他の座位(クラス2)についてのものである。 $S^{(i)}$ と $V^{(i)}$ は、*i*番目の分岐に関わる種間で見られる違いの割合を算術平均したもの (Hasegawa et al., 1984).

データ中の変異のうち9個は、われわれのデータにおける蛋白質をコードする領域のものであり、そのうちの7個はコドンの3番目に生じたトランジション、残りの2個が他の座位トランジションであった。

系統関係をはっきりさせるために、Felsenstein (1981)の最尤法を適用する(長谷川, 1984b)。もともとの彼の方法ではトランジションとトランスバージョンの速度に差がないものと仮定されている。ミトコンドリアDNAの場合には、明らかにこの仮定は成り立っていない。従って、われわれは、トランジションとトランスバージョンとを分けて、後者のみを最尤法に取り入れた。得られた系統樹のトポロジーを図2に示す。ヒトに最も近縁な類人猿はチンパンジーであり、ゴリラはそれよりも遠い関係にある。この系統樹の対数尤度は-1733.34であり、一方、チンパンジーとゴリラ、あるいはゴリラとヒトを近縁とする系統樹の対数尤度は、それぞれ-1741.99あるいは-1740.35となる。従って、Templeton (1983)の主張とは異なり、ヒトとチンパンジーが最も近縁であることが真実に近いと思われる(ただし、信頼限界は84%である)。ヒトとチンパンジーがゴリラよりも近縁であるという証拠は、ヘモグロビンのアミノ酸配列(Goodman et al., 1983)や染色体のバンドのパターン(Yunis and Prakash, 1982)からも得られている。

われわれの系統樹では、ヒトに至る系統から最初に分岐したのがマウス(分岐1)であり、その後、ウシ(分岐2)、テナガザル(分岐3)、オランウータン(分岐4)、ゴリラ(分岐5)、チンパンジー(分岐6)の順番で分岐したことになる。 k 番目の分岐が t_k 年前に起こったとする。分子時計の速度をセットするためには、ある1つの分岐の絶対年代を決めることが必要である。われわれはそのような基準として、ウシと霊長類の分岐が9,000万年前であるとした(Young,

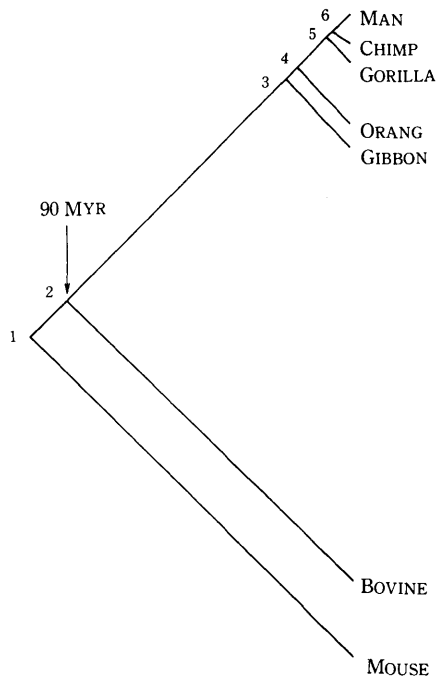


図2. 最尤法で得られた系統樹、分子時計の速度をセットするのに、霊長類とウシの分岐を90Myr前とする。数字はヒトに至る系列からの分岐の順番を示す。

1962; Dickerson, 1971; Wilson et al., 1977; Sarich and Cronin, 1976; Simons, 1976; Goodman et al., 1983). つまり $t_2=90$ Myr (Myr は百万年) である。

4. ミトコンドリア DNA の分子時計

分子時計を作るためには、塩基置換の過程を記述するモデルが必要である。クラス $k(k=1$ or $2)$ の座位のうち、 f_k の割合だけが可変的な座位であり、残りは不変的であるとする。動物のミトコンドリア DNA では、塩基組成が非常に偏っており (L鎖では特に G が少ない)、塩基置換頻度の非対称性もそれに対応したものになっている (L鎖では $A \rightarrow G$ の頻度が、逆の $G \rightarrow A$ にくらべてはるかに少ない) (Aquadro and Greenberg, 1983)。従って、塩基置換は次のような Markov process に従うと仮定しても良いであろう。

微小時間 dt の間に、クラス k の座位で塩基 $i(T, C, A, \text{あるいは } G)$ が別の塩基 j に置換する確率 $P_{ij}^k(dt)$ は、

$$(1) \quad P_{ij}^k(dt) = \pi_j^k u_{ij}^k dt.$$

ここで、 u_{ij}^k はトランジションに関しては α_k 、トランスバージョンに関しては β_k である。また $\pi_T^k, \pi_C^k, \pi_A^k, \pi_G^k$ はそれぞれクラス k 座位における T, C, A, G の組成値である。クラス 1 の座位では、0.169, 0.429, 0.364, 0.038 であり、クラス 2 の座位では 0.297, 0.267, 0.310, 0.126 である。異なる座位の間では塩基置換に相関がないと仮定している。

(1) 式は、Kimura (1980) および Felsenstein (1981) の一般化である。Kimura の式は、(1) 式で $\pi_T^k = \pi_C^k = \pi_A^k = \pi_G^k = 0.25$ の場合に相当する。また Felsenstein では、トランジションとトランスバージョンとが区別されていないので、 $\alpha_k = \beta_k$ の場合に相当する。

分岐してから t 年経過した 2 つの DNA 塩基配列を比較した場合の、トランスバージョン型の違いの割合 $V_k(t)$ とトランジション型の違いの割合 $S_k(t)$ の期待値は、それぞれ次の式で表わされる。

$$(2) \quad \overline{V_k(t; f_k, \beta_k)} = 2f_k \pi_T^k \pi_C^k \{1 - \exp(-2\beta_k t)\}$$

$$(3) \quad \overline{S_k(t; f_k, \alpha_k, \beta_k)} = 2f_k [(\pi_T^k \pi_C^k + \pi_A^k \pi_G^k) \\ + (\pi_T^k \pi_C^k \pi_A^k / \pi_T^k + \pi_A^k \pi_C^k \pi_T^k / \pi_A^k) \exp(-2\beta_k t) \\ - (\pi_T^k \pi_C^k / \pi_T^k) \exp\{-2t(\alpha_k \pi_T^k + \beta_k \pi_C^k)\} \\ - (\pi_A^k \pi_G^k / \pi_A^k) \exp\{-2t(\alpha_k \pi_A^k + \beta_k \pi_G^k)\}]$$

ここで $\pi_T^k = \pi_C^k + \pi_G^k$, $\pi_A^k = \pi_G^k + \pi_C^k$ である。次の量、

$$(4) \quad \sum_{k=1}^2 \sum_{i=1}^6 [\{V_k^{(i)} - \overline{V_k(t_i; f_k, \beta_k)}\}^2 / \sigma_{V_k^{(i)}}^2 + \{S_k^{(i)} - \overline{S_k(t_i; f_k, \alpha_k, \beta_k)}\}^2 / \sigma_{S_k^{(i)}}^2]$$

を最小にすることにより、 $f_i, \alpha_1, \beta_1, f_2, \alpha_2, \beta_2, t_i (i \neq 2)$ の値を推定することができる。ただしここで、 $V_k^{(i)}$ と $S_k^{(i)}$ は、それぞれ i 番目の分岐に関わる種間のトランスバージョンとトランジションの違いを算術平均したものである (表 2)。

5. 類人猿の分岐年代

(4) を最小化した結果を図 3 に示す。われわれの分子時計によれば、ヒトに至る系統からテナガザル、オランウータン、ゴリラ、チンパンジーがそれぞれ分岐したのは、 19.1 ± 3.6 Myr, 15.9 ± 2.9 Myr, 4.9 ± 1.0 Myr, 3.4 ± 0.7 Myr (± は 1SD) ということになる。ゴリラとチンパンジーの分岐に関しては、4~6 Myr という従来の分子時計の結果と一致し、化石のデータとも矛盾しない。一方、テナガザル、オランウータンの分岐に関しては、従来の分子時計の結果よりかな

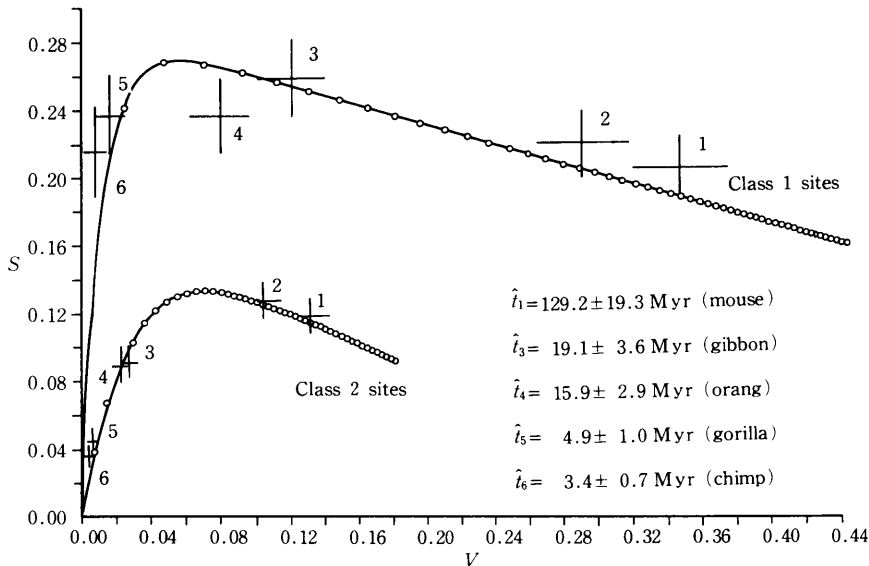


図3. 最小自乗法で得られた S と V の関係 (Hasegawa et al., 1984). $\hat{f}_1=0.9288\pm 0.0409$, $\hat{a}_1=0.3593\pm 0.1181\text{Myr}^{-1}$, $\hat{\beta}_1=0.0058\pm 0.0009\text{Myr}^{-1}$, $\hat{f}_2=0.3795\pm 0.0223$, $\hat{a}_2=0.0502\pm 0.0109\text{Myr}^{-1}$, $\hat{\beta}_2=0.0044\pm 0.0007\text{Myr}^{-1}$.
 \pm は1SDである。垂直と水平な線分はそれぞれ $S^{(i)}$ と $V^{(i)}$ の1SDを示す。曲線に沿って隣りあった小さな円の間隔は5Myrに相当する。

り古くなり、化石のデータと矛盾しない結果となった。

ここで一つ注意しなければいけないことがある。われわれの分子時計は、テナガザルの分岐が155~227 Myr(1SD)の間に起きたことを示したが、エビプリオビテクスやマイクロビテクスがテナガザルの祖先であって、ヒトの祖先ではないことを示したわけではない。エビプリオビテクスやマイクロビテクスがテナガザルの祖先であるとする化石人類学者の見解が、DNAのデータと矛盾しないことを示しただけである。われわれの分子時計は、ヒトとチンパンジーの分岐に対して、1SDで2.7~4.1 Myr, 2SDでも2.0~4.8 Myrという推定値を与えるから、ラマビテクスはヒトとチンパンジーとが分岐した後のヒトの祖先では到底あり得ないことを示す。また最近 R. Leakey や A. Hill らがケニアで発見した約500万年前のタパリン・ホミドの下あごの化石(朝日新聞, 1984; New Haven Register, 1984)も、ヒトの直接の祖先のものとは見なすには、少し古過ぎるように思われる。このように、分子時計は化石のデータを解釈する際に、化石人類学者に対して選択の枠を与えるものである。

分子時計では塩基置換の起こる確率は時間的に一定であるとする。これは仮定ではなく、扱っているデータ自身が示していることである。それを確かめるのに相対速度テスト (Wilson et al., 1977) がある。表2で、系統樹の一番外側の種であるマウスから見て、ウシや各種霊長類の塩基の違いは、確率的なばらつきの範囲で一定であることがわかる。更に、ウシから見て、テナガザル、オランウータン、ゴリラ、チンパンジーの違いも一定である。このようにして順次見ていっても、特定の系統だけ違いが大きいとか、小さいとかいうことはない。従って、ここで扱っている範囲では時間当りの塩基置換確率(分子進化速度)には系統ごとに差はなく、一定であることがわかる。ただし、マウスの分岐に関するわれわれの推定(129.2±19.3 Myr)は少し大き過ぎる値であるので、マウスの系統だけは他の哺乳類よりも速い速度で塩基置換が起こったかもしれない (Jacobs and Pilbeam, 1980)。このことは、例えばカンガルーなど系統樹

の外側に位置する動物のデータが手に入れば、相対速度テストを用いて確かめることができる。少なくともここでわれわれが問題としている霊長類とウシに関しては塩基置換確率は一定なのである。

最近 Schwartz (1984) は、形態的な特徴の多くがヒトとオランウータンで共通であり、チンパンジーやゴリラなどのアフリカ類人猿とは異なることから、ヒトに最も近縁なのはアフリカ類人猿ではなくてオランウータンである、と主張している。彼は分子進化の速度が系統ごとに極端に違うとして、ヒトはアフリカの類人猿と近縁であるとする分子レベルからの証拠を無視する。しかしこれまでに見てきたように、系統ごとに変わるのはむしろ形態的变化の速度の方なのである(長谷川, 1984a)。また、仮に分子進化の速度が系統ごとに異なっていたとしても、第3節で述べた最尤法の結論は成り立つ(長谷川, 1984c)。ヒトに対してチンパンジーより3倍以上も系統的に離れているオランウータンを、ヒトと近縁であると思誤するという事は、形態というものが系統学の指標としていかにたよりにならないものであるかを如実に示している。

しかし Schwartz の論文は重要な示唆を含む。いろいろな形態的な特徴から総合的に判断して、ヒトとオランウータンが似ているということは、その特徴の一部は収斂進化の結果であるとしても、多くの特徴は大型類人猿の進化の過程で保存されてきたものである可能性が高い。もしそうならば、従来の大部分の化石人類学者の見解とは逆に、現生の大型類人猿の中で特殊化したのはチンパンジーとゴリラであり、オランウータンは古い形態を良く保存した種だということになる。従って、形態的にヒトに似た化石が見つかったも、ヒトとチンパンジーとが分岐した後のヒトの祖先であるとは、すぐには判断できないことになる。

ミトコンドリア DNA による分岐年代の推定には一つの問題がある。それはミトコンドリアが母性遺伝をするために、雌が別の種の集団に入り込んで交雑を起こした場合に、種の壁を越えてミトコンドリア DNA がそっくり転移することが可能である、ということである(Ferris et al., 1983; Powell, 1983)。もしもそのようなことが類人猿の進化の過程で起こったとしたら、われわれの得た年代は、種に分岐年代ではなく、そのような事件の起こった年代ということになる。そのようなことが仮に起こったとしても、核の DNA の方ではその痕跡がうすめられてしまっているだろう。従って核のいくつかの遺伝子をもとにした分岐年代の推定値と、ミトコンドリア DNA によるものとが矛盾していれば、そのようなことが起こったことが明らかになるであろう。核 DNA 塩基配列の決定が望まれるが、現在までの間接的な方法による分子時計では、そのようなことが類人猿の進化の過程で実際に起こった徴候は認められない。

6. 人種の進化

現在のヒトは、生物学的にはすべてホモ・サピエンスという単一の種に属する。ヒトの地理的な変異を表わす概念が“人種”であるが、これは“種”のようにはっきりした生物学的な概念ではない。種は分岐した後には互いの間での遺伝的交流はなくなる(前節で述べたように、ミトコンドリアの異種間転移などまれには起こるが)ので、系統樹は枝分かれした後には交わらないものとして表現される。ところが人種は孤立した集団ではなく、異なる人種間でも遺伝的交流があるので、系統樹は網目状に錯綜したきわめて複雑な構造をとっているはずである。従って、人種に分岐とか、人種概念そのものも、あいまいなものとなる。

そのようなむずかしい状況ではあるが、われわれ自身のルーツを明らかにしたいということもあり、多くの人々が人種間の遺伝的な距離を解析してきた。例えば Nei は、62種類の蛋白質の電気泳動パターンの違いから、モンゴロイド、ニグロイド、コーカソイドの集団間の遺伝的な距離を測った(Nei, 1982; Nei and Roychoudhury, 1982)。これらの蛋白質のアミノ酸置換速

表3. 人種間の見かけ上の分岐年代

	from Protein Nei (1982)	from mitochondrial DNA
Mongoloid/Negroid	116,000±34,000 ^{year}	12,000±25,000 ^{year}
Mongoloid/Caucasoid	41,000±15,000	5,000±19,000
Negroid/Caucasoid	113,000±34,000	14,000±20,000

度が、これまでに異なる種でアミノ酸配列が決定されていて、アミノ酸置換速度のわかっている蛋白質と平均的に等しいものと仮定して、分岐年代を推定した。その結果は、表3の第1欄に示してある。モンゴロイドとコーカソイドの分岐はおよそ4万年前、この2つの集団とネグロイドの分岐が11万年前である。ただし先にも述べたようにこれは文字通りの分岐を必ずしも表わしていない。古くからサハラ砂漠はそれ以南のネグロイドが北のコーカソイドと交流することを妨げる障壁となっていたであろう。ネグロイドが他の2つの集団にくらべて見かけ上の分岐が古くなるのは、彼らが、遺伝的に隔離されてきた度合が、他に比べて高かったことによるものかもしれない。

更に Nei (1982) は、ミトコンドリア DNA の制限酵素切断パターン of データ (Brown, 1980) からこの3つの集団の分岐年代を推定している。彼はヒトとウシのミトコンドリア DNA の比較から、塩基置換速度が1つの塩基座位当り平均 2.5×10^{-9} /年であるとした。しかし、蛋白質をコードしている遺伝子のコドンの3番目の座位はヒトとチンパンジーの間でさえもすでに飽和に近いレベルまでトランジションを蓄積していることを考慮していないので、彼の推定した置換速度は過小評価である。われわれはこの点を厳密に考慮して、 α_k, β_k を推定したので、この推定値を人種の問題に用いることができる。

われわれが解析した899の塩基座位における塩基置換速度の平均は、ミトコンドリア DNA 全体の平均に等しいものと仮定する。人種の問題のように、地質学的には短い期間の場合には、(2)と(3)の式で e^x はすべて $1+x$ と置いて良い。従って、クラス k の塩基座位数を L_k とすると、トランジションとトランスバージョンを込みにした座位当りの平均置換速度は、

$$(5) \quad (L_1 + L_2)^{-1} \sum_k 2L_k \bar{f}_k [(\pi_k^* \pi_k^{\hat{c}} + \pi_k^{\hat{a}} \pi_k^{\hat{c}}) \bar{a}_k + \pi_k^* \pi_k^{\hat{b}} \bar{\beta}_k]$$

となる。これは $(19.5 \pm 5.1) \times 10^{-9}$ /年となり、Nei の推定値の実に7倍以上になる。Nei のようにヒトとウシという遠い関係の2種だけを比較したのでは、多重置換の効果が十分に取られられないのである。こうして速度を修正した分子時計を用いて Nei の計算をやりなおすと、人種間の見かけの分岐年代は表3の第2欄に示すようになる。

この推定は大ざっぱな概算であり、誤差も大きい。しかし明らかに、核 DNA に由来する蛋白質による推定(第1欄)よりは、はるかに新しい分岐年代になる。ミトコンドリア DNA の異種間転移で見られるように、ミトコンドリア DNA の方が核 DNA よりも集団間の遺伝的交流の痕跡が残りやすいのである。ミトコンドリアは母性遺伝するので、ミトコンドリア DNA から推定した3大人種間の見かけ上の分岐年代がせいぜい4万年前であるということは、人種間の遺伝的交流がかなりの頻度で起こってきたことを意味する。

補 足

最近哺乳動物の適応放散がおよそ6,500万年前という最近の時期であった可能性が古生物学者の間で真剣に議論されるようになってきた (D.E. Savage and D.E. Russell: Mammalian Paleofaunas of the World, Addison-Wesley, Reading, Mass., 1983). もしこの年代が正しい

とすると、われわれの分子時計をセットする際に選んだ基準、つまり霊長類とウシの分岐年代の9,000万年を6,500万年になおさなければならなくなる。新たにそのような基準を採ると、テナガザル、オランウータン、ゴリラ、チンパンジーの分岐は、それぞれ、 13.8 ± 2.6 Myr, 11.5 ± 2.1 Myr, 3.5 ± 0.7 Myr, 2.5 ± 0.5 Myr となる。いずれにしても哺乳動物の適応放散の時期を9,000万年前と採ることは古過ぎるようなので、ヒトとチンパンジーの分岐は400万年よりは新しくなる。従って現在広く信じられていることとは異なり、アウストラロピテクス・アファレンシスはヒトとチンパンジーとが分岐した後のヒト祖先ではないことになる。ヒトの直接の祖先と見なせるものは、200万年前のホモ・ハビリスまで時代を下らなければならないであろう。この点に関する詳しい議論は、長谷川(1984a)を参照のこと。

謝 辞

J. Felsenstein 教授から最尤法のプログラムをいただいたことを感謝します。本研究の一部は、文部省科学研究費補助金によるものである。

参 考 文 献

- Anderson, S., de Bruijn, M.H.L., Coulson, A.R., Eperon, I.C., Sanger, F. and Young, I.G. (1982). *J. molec. Biol.*, **156**, 683-717.
- Andrews, P. (1982). *Nature*, **295**, 185-186.
- Andrews, P. and Cronin, J.E. (1982). *Nature*, **297**, 541-546.
- Aquadro, C.F. and Greenberg, B.D. (1983). *Genetics*, **103**, 287-312.
- 朝日新聞(1984), 4月6日朝刊.
- Barrell, B.G., Bankier, A.T. and Drouin, J. (1979). *Nature*, **282**, 189-194.
- Barton, N., and Jones, J.S. (1983). *Nature*, **306**, 317-318.
- Bibb, M.J., Van Etten, R.A., Wright, C.T., Walberg, M.W., and Clayton, D.A. (1981). *Cell*, **26**, 167-180.
- Brown, W.M. (1980). *Proc. natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **77**, 3605-3609.
- Brown, G.G. and Simpson, M.V. (1982). *Proc. natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **79**, 3246-3250.
- Brown, W.M., Prager, E.M., Wang, A. and Wilson, A.C. (1982). *J. molec. Evol.*, **18**, 225-239.
- Dickerson, R.E. (1971). *J. molec. Evol.*, **1**, 26-45.
- Eisenberg, J.F. (1981). *The Mammalian Radiations: An Analysis of Trends in Evolution, Adaptation, and Behavior*, Univ. Chicago Press, Chicago.
- Felsenstein, J. (1981). *J. molec. Evol.*, **17**, 368-376.
- Ferris, S.D., Wilson, A.C. and Brown, W.M. (1981). *Proc. natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **78**, 2432-2436.
- Ferris, S.D., Sage, R.D., Huang, C.-M., Nielsen, J.T., Ritte, U. and Wilson, A.C. (1983). *Proc. natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **80**, 2290-2294.
- Goodman, M. (1962). *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **102**, 219-234.
- Goodman, M., Braunitzer, G., Stangl, A. and Schrank, B. (1983). *Nature*, **303**, 546-548.
- Gould, S.J. (1977). *Ever since Darwin*. W.W. Norton, N.Y.; 日本語訳「ダーウィン以来」浦本・寺田訳, 早川書房.
- 長谷川政美 (1984a), 「DNA からみた人類の起原と進化—分子人類学序説」, 海鳴社.
- 長谷川政美 (1984b), 数理科学, No. 248, 40-44.
- 長谷川政美(1984c), 情報高分子解析のための物理的計測法およびソフトウェアの開発, 昭和58年度科学研究費補助金(総合研究A)研究成果報告集, 46-50.
- Hasegawa, M., Yano, T. and Kishino, H. (1984). *Proc. Japan Acad.*, Ser. B, **60**, 95-98.
- Jacobs, L.L. and Pilbeam, D. (1980). *J. human Evol.*, **9**, 551-555.
- Kimura, M. (1968). *Nature*, **217**, 624-626.
- Kimura, M. (1977). *Nature*, **267**, 275-276.
- Kimura, M. (1980). *J. molec. Evol.*, **16**, 111-120.

- Kimura, M. (1983). *The Neutral Theory of Molecular Evolution*, Cambridge Univ. Press, Cambridge.
- Kimura, M. and Ohta, T. (1971). *J. molec. Evol.*, **1**, 1-17.
- Lewin, R. (1983). *Science*, **222**, 1222-1223.
- McKenna, M.C. (1975). in *Phylogeny of the Primate. A Multidisciplinary Approach* (eds Luckett, W.P. and Szalay, F.S.), Plenum Press, N.Y., 21-46.
- Miyata, T., Yasunaga, T. and Nishida, T. (1980). *Proc. natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **77**, 7328-7332.
- Miyata, T., Hayashida, H., Kikuno, R., Hasegawa, M., Kobayashi, M. and Koike, K. (1982). *J. molec. Evol.*, **19**, 28-35.
- Nei, M. (1982). In B. Bonne-Tamir, T. Cohen, and R.M. Goodman (eds.) *Human Genetics : Part A. The Unfolding Genome*. Proc. 6th Int'l. Cong. Human Genet. Alan. R. Liss, Inc. N.Y., 167-181.
- Nei, M. and Roychoudhury, A. (1982). *Evol. Biol.*, **14**, 1-59.
- New Haven Register (1984). April, 5.
- Pilbeam, D. (1982). *Nature*, **295**, 232-234.
- Pilbeam, D. (1984). *Scientific American* March, 60-69; サイエンス 5月号, 80-91.
- Raza, S.M., Barry, J.C., Pilbeam, D. Rose, M.D., Shah, S.M.I. and Ward, S. (1983). *Nature*, **306**, 52-54.
- Powell, J.R. (1983). *Proc. natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **80**, 492-495.
- Sarich, V.M. and Wilson, A.C. (1967). *Science*, **158**, 1200-1203.
- Sarich, V.M. and Cronin, J.E. (1976). in *Molecular Anthropology* (eds Goodman, M. and Tashian, R.E.) Plenum Press, N.Y. 141-170.
- Sarich, V.M. and Cronin, J.E. (1977). *Nature*, **269**, 354.
- Schwartz, J.H. (1984). *Nature*, **308**, 501-505.
- Simons, E. (1976). in *Molecular Anthropology* (eds Goodman, M. and Tashian, R.E.) Plenum Press, N.Y., 35-62.
- Simons, E.L. (1981). *Phil. Thans. R. Soc. Lond.*, B, **292**, 21-41.
- Stanley, S.M. (1981). *The New Evolutionary Timetable : Fossils, Genes, and the Origin of Species*, Basic Books, Inc., N.Y.; 日本語「進化の新しいタイムテーブル」養老訳, 岩波書店.
- Templeton, A.R. (1983). *Evolution*, **37**, 221-244.
- Wilson, A.C., Carlson, S.S. and White, T.J. (1977). *Ann. Rev. Biochem.*, **46**, 573-639.
- Young, J.Z. (1962). *The Life of Vertebrates*, Oxford Univ. Press, Oxford.
- Yunis, J.J. and Prakash, O. (1982). *Science*, **215**, 1525-1530.
- Zihlman, A.L., Cronin, J.E., Cramer, D.L. and Sarich, V.M. (1978). *Nature*, **275**, 744-746.
- Zuckerkindl, E. and Pauling, L. (1962). in *Horizons in Biochemistry* (eds Kasha, M. and Pullman, B.), Academic Press, N.Y. 189-225.
- Zuckerkindl, E. and Pauling, L. (1965). in *Evolving Genes and Proteins* (eds Bryson, V. and Vogel, H. L.), Academic Press, N.Y. 97-166.

A Molecular Clock of Mitochondrial DNA :
The Origin and the Evolution of Man

Masami Hasegawa, Hirohisa Kishino and Taka-aki Yano*

(The Institute of Statistical Mathematics, and *Showa University)

A molecular clock of mitochondrial DNA is calibrated by setting the date of divergence between bovine and primates at 90 million years (Myr) ago. This clock gives date of 19.1 ± 3.6 , 15.9 ± 2.9 , 4.9 ± 1.0 , and 3.4 ± 0.7 Myr (\pm refers to 1SD) for the divergence of gibbon, orangutan, gorilla, and chimpanzee, respectively, from human lineage (Hasegawa et al., 1984). The average rate of nucleotide substitution of mammalian mitochondrial DNA is estimated to be $(19.5 \pm 5.1) \times 10^{-9}$ per nucleotide site per year. Our molecular clock gives apparent divergence time of $12,000 \pm 25,000$, $5,000 \pm 19,000$, and $14,000 \pm 20,000$ years ago between Mongoloid and Negroid, between Mongoloid and Caucasoid, and between Negroid and Caucasoid, respectively (data from Brown, 1980, and Nei, 1982). Since mitochondrial DNA may have flowed between different races more frequently than nuclear DNA, these divergence times need not be those of human races themselves, but show dates when such events occurred.