

ひろば

通説は俗説かもね

一矛盾あれば楽しくねばって解決しよう一

九州大学名誉教授 松田 博嗣

(2002年12月17日受理)

まえがき

本誌8月号に山田耕作さんが「競争と共生一本間政雄さんの論文を読んで」という一文を書かれた。本間氏の論文は、国立大学の経営力のなさと、教官の無能さを指摘したものである。山田氏は、その指摘の当否はさておき、本間氏の議論はその出発点となる前提において誤りではないかとされる。即ち、教育は「競争」のためにあるのではなく、「協力・共生」の時代へと導くためにこそあるべきと言うのである。両氏の意見にはそれぞれ尤もな所が多い。理想としては、「共生」であっても、現実には「競争力に重きをおくべし」とする方が多数派の考え、即ち通説ではあるまいか。「共生力」に重きをおいても良さそうなものであるが、それは少数派の考えであろう。

私がこの「ひろば」への投稿を思い立ったのは山田氏の論文にいろいろ触発されたからであって、私自身、進化生物学の研究者として、競争と協力の関係について大変関心をもっているが、ここでは立ち入らない。ここでは、触発されたことのうち、「多数派少数派問題」に関連して、分子進化の集団遺伝学的論争の一端を紹介し、集団生物学と重なるところの多い統計物理学者の意見など聞ければと考えて一文を草した。

湯川秀樹先生は、「私は少数派が好きだ。独創的な仕事は少数派から生まれる。ただし少数派は多数派になるよう努力しなければならない。今の私の研究(非局所場理論)は少数派だが、いずれ多数派になることを信じてやっている。」と言われた。先生の退官直前に基研でこの講義を聞いて以来、私は少数派が大好きになった。多数派や通説を軽視するのではないが、研究成果に対する私の価値判断の基準がそれ以来かなりシフトしたように思う。基礎物理学の分野で多数派として進歩に貢献するには、相当のスピードと目配りが必要である。少数派では一生何も成功できないかも知れない代わりに、自分のペースで研究ができ、急がなくても大きく貢献できるかも知れない。

この成功例として、進化集団遺伝学者木村資生氏の貢献を挙げたい。木村氏以前の進化機構の通説は「進化率(=進化速度)を律速するのは、ほとんど環境の変動である。突然変異は進化に不可欠ではあるが、その大小は余り問題にはならない。環境に適応した変異体に有利に働く自然選択こそが進化の主要因である。」とする「狭い意味の」ネオダーウイニズム(=総合説)であった。これに対し木村氏は、「可視的表現型ではそうかも知れないが、分子レベル殊にDNAのような遺伝物質の進化は突然変異圧と、集団の個体数有限のために起こる変異体頻度

のランダムドリフトが主要因である。」とする分子進化の中立説を提唱した。中立説はその後次第に支持者を増やし、日本では高校の教科書にも取り上げられて、通説のようになり、これを批判する者は異端視されるようになった。

このことは少数派の好きな私を元気づけてくれる。木村氏は進化機構論では二次的と見なされてきた突然変異やランダムドリフトも、有効ないしは重要かも知れぬことを世に認めさせるのに成功した。しかし、中立説選択説の適用限界を巡る論争は世界的には現在でも続いている。私は主専攻を統計物理学から数理生物学に移した30年前から、ずっと進化機構を巡る論争に関心を持ち続け、論争を包括的統一的な視点から理解しようと努めてきた。固体と気体の違いが同じモデルの別の相への転移として捉えられるように、進化の「広い意味の」総合説を構築しようとした。このようなアプローチは世界的にも全く少数派であるし、中立説の適用限界を重視し、選択説の可能性を拡げようとする研究者は集団遺伝学者の中の少数派と言えよう。

ところで、私のようなアプローチは拡がりうるであろうか。私が気にする問題を大事と思う人が増えるであろうか。それは何とも判らない。私としては色々な機会を捉え、広く人の批判を受けつつ努力するのみである。そこで下記のような中立説批判と新総合説の提唱とをこの「ひろば」に載せさせて頂いた。

分子進化の中立説批判と新総合説の提唱[1]

分子進化の主要因は何かについて、1968年に木村資生が分子進化の中立説を提唱して以来選択説との間に論争が続いている。[2,3,4] 中立説に対する強い批判が起こったのは、提唱当時はタンパク分子や遺伝子レベルの進化が主な研究対象であり、タンパク分子の立体構造さえほぼ同じならば、一次構造の違いは酵素作用など分子の機能にほとんど影響せず、種によって異なる一次構造は分子環境の変化に応じて適応的に進化したものではないという中立説の強い主張が、比較生化学的な種々の知見と両立しないと思われたからである。一方、定量的な論争は、集団遺伝学モデルの結果と現実のデータとの比較に基づいて行われ、中立論者は選択モデルでは進化率（進化速度）の一定性や、進化率と選択率（選択強度）との逆相関などの現実をうまく説明できないとした。これに対して、Lewontinらは、中立モデルでは遺伝的多型が集団の個体数に強く依存し、これは現実には合わないとし、Crowらは進化率の一定性が世代当りでなく、年当りに近いことは、中立説にとって致命的かも知れぬとした。[5,6] 一方、Gillespie, 石井一成、松田博嗣らは、中立論者が指摘する選択モデルと現実との不一致は、彼等が準拠する選択モデルが不備のためであって、環境変動を適切に取り入れた新しいモデルを導入するとむしろ選択モデルの方が上記現実をうまく説明できると主張した。[7]

1980年代に入ると、DNAやゲノムレベルのデータが蓄積し、偽遺伝子など、個体の生存生殖に殆ど影響しないと思われる部分が真核生物のゲノムの大半を

占めることが判ってきた。中立論者も、提唱当時と異なり、分子レベルでも選択説がよい場合が色々あるが、それはあくまでゲノムの小部分で、大部分では依然中立説がよいと、その主張を弱めることによって支持を拡げた。しかし、同義置換や、調節部分の進化など、遺伝子のコードする分子は同じでもなお現実選択の働きを示唆する知見も色々あり、また、種内多型と種間差異とのデータ解析から両者を中立説のように同じ要因に帰するのは困難との報告もあって、中立説選択説の適用限界はまだ定かではない。

それにも関わらず、「肉眼で見える形質、すなわち形態のレベルでは選択説、分子のレベルでは中立説」とする昔ながらの中立説を支持する主張が今でも見られる。[8] しかし、肉眼で見えるかどうかで進化要因を分けるのはいかがなものであろうか。肉眼観察にたよったダーウインも「有用でも有害でもない変異が、自然選択のはたらきを受けずに、動揺しながらも個体群の中にとどまったり、あるいは最終的にはその中で固定してしまったりする場合もあるであろう。」といている。従って、現状認識としては、「突然変異も、隔離も、自然選択も、ランダムドリフトもすべてが進化の要因になっている。これからも、研究の進展によっていろいろの知見が蓄積される。それらを総合して考えていこうとする、現代の多数の学者の考え（説）を総合説という。ここでは、ダーウインの自然選択説が圧倒的に重要であることが再認識されている。」とする方が説得力があり、今後進化要因の研究を進める上にも激励的である。

既に1950年代から木村は総合説の立場に立ち、集団遺伝学理論の拡張発展を種々行なってきた。例えば、無限集団については、Fisherの基本定理や、Haldane-Mullerの遺伝的荷重の理論を環境変動のある場合に拡張し、有限集団については、拡散過程が有効なモデルであることを明示した。しかし、そこでは環境変動の時相関は無視され、突然変異が集団に及ぼす効果は、集団に現れた変異体が固定又は消滅するまでの素過程が個々独立に取り扱われうる場合に限定されており、このような仮定は、進化学的長時間スケールでは必ずしも許されない。

1968年になると、木村は哺乳類のタンパク分子の進化率のデータよりゲノム当りの進化率は、年当り0.5という高い率であると推定した。これを木村の遺伝的荷重の理論と比較すると、集団が存続するためには、哺乳類が非現実的な増殖率をもたねばならず、この矛盾はゲノム進化が自然選択によるとしたことにありと考えると、中立説を提唱するに至った。一方この矛盾が上記のような集団遺伝学理論自体の不備により、遺伝的荷重が適切に評価されていない可能性は十分残されている。しかし、その後の木村はもっぱら中立説の普及に務め、総合説の整備にはあまり目を向けなかった。

1970年代に入って、われわれは中立説提唱以前の木村の研究の後を受け、従来の固定環境モデルを拡張し、マルサシアンが一般には遺伝型と共に環境型にも依存することを重視して、マルサシアンが時間と共に変動する種々の変動環境モデル

を研究した。また、新たに進化ステップ数の概念を導入して、各時点での進化率を明確に定義し、いわゆる選択説中立説を包括するような進化集団遺伝学の総合理論の構築を目指した。かくて、環境変動を含む広い仮定の下で、遺伝的荷重の長時間平均などについて、いくつかの厳密な結果が導かれた。これによって、木村の理論的主張を批判的に捉え、その適用限界を超える場合にも定量的知見が得られた。また従来の進化集団遺伝学理論では、有利突然変異率、不利突然変異率が別々のパラメータとして与えられるのに対し、与えた全突然変異率に対して、それが長時間の間に有利または不利突然変異となる割合を導き得る簡単なモデルとして「パリテイモデル」が導入され、その諸性質が解明された。このような包括的立場よりの研究成果に基づく現実の分子進化機構に対するわれわれの予想ないしは主張と提言は下記の通りである。

(1) 進化率と突然変異率の大小関係 (突然変異率の環境適応としての解釈)

DNA修復機構の研究からすると、突然変異率が適応的に決まるとする仮定は受け入れやすい。突然変異率を下げるためにはコストを要するとすると、環境変動モデルにおいては一般的に、長時間平均進化率は突然変異率を超えないことが帰結される。

この帰結は、中立突然変異のみが進化に寄与すると仮定する中立説の帰結と一見同様である。しかし、中立説の仮定の根拠は不明で、なぜ有利な突然変異が進化に寄与しないのか、その理由が示されていない。これに対し、われわれの仮定は遺伝機構も進化的に時間発展により与えられたものとする広汎な仮定の一環であり、その帰結は、現実突然変異率が制御されているDNA領域と、定まった制御が働く時間スケールにわたる平均についてのものである。従って、一時的に環境変動率が上がったために進化率が上がり、突然変異率を上回ることもありうるが、集団が絶滅しない限りやがては進化率に見合うより高い突然変異率が選択されて、平均的には進化率は突然変異率を超えなくなることが示唆される。

(2) 突然変異率の上限 (個体の増殖能力による制限)

集団中に存在する複製子の最大マルサシアンと集団の平均マルサシアンとの差はその時点での遺伝的荷重と呼ばれる。われわれはゲノムないしはDNA進化の選択説モデルとして、進化率 v が環境変動率と一致し、突然変異率 μ にはよらない「赤の女王モデル」を定式化し、遺伝的荷重 L の長時間平均は無限集団では、

$$\langle L \rangle_{\text{red}} = \mu + v \{ \ln(\alpha/\mu) - 1 \}$$

となることを見た。[9] ただし、 α は自然選択スキームによって定まり、突然変異率 μ にはよらない正数である。また、弱選択極限では $\alpha = v$ となりうることを見た。

松田 博嗣

一方、これに対する「機能的制約付き」中立モデルでのLの長時間平均は
 $\langle L \rangle_{\text{neut}} = \mu - v$

である。弱選択極限の赤の女王モデルと中立モデルを比較すると、与えられた v 、 $\mu (v < \mu)$ に対し、 $\langle L \rangle_{\text{red}} < \langle L \rangle_{\text{neut}}$ となることが注目される。

木村は選択説では大きい進化率に対し過大な遺伝的荷重が伴うとして選択説を斥けようと議論した。しかし、上の結果は弱選択極限では選択説モデルの方が中立説モデルより遺伝的荷重は小さくなりうることを示して興味深い。尤も、 $\alpha/\mu > 1$ なる強選択の場合には、 $\langle L \rangle_{\text{red}} > \langle L \rangle_{\text{neut}}$ である。従って、遺伝的荷重の議論より大きい進化率は弱選択であるべきことは導かれるが、選択説を退け中立説を正当化することはできない。

まだ証明に成功していないが、われわれは、与えられた μ と v に対する最小の遺伝的荷重は

$$\langle L \rangle_{\text{min}} = \mu + v \{ \ln(v/\mu) - 1 \}$$

であると予想する。通常、進化が起こっている $v/\mu < 1$ の場合、 $\langle L \rangle_{\text{min}}$ は固定された μ のもとでは、 v の減少関数で、 v が増す方が、遺伝的荷重は少なくて済む。従って、個体の増殖率によって制限を受けるのは、進化率よりはむしろ突然変異率である。

すなわち、複製子集団が存続可能であるためには、集団の平均マルサシアンの長時間平均が負であってはならない。従って、存続する集団の最大マルサシアンの長時間平均は遺伝的荷重を下回らない。一方、この最大マルサシアンは、現実環境下での個体の増殖能力によって規定される。これを、 G_{max} とすると、われわれの結果は与えられた進化率のもと、集団存続のため許容される突然変異率の上限は、

$$\mu_{\text{max}} = G_{\text{max}} - (v/\mu) \{ \ln(v/\mu) - 1 \}$$

であることを示唆している。

(3) 進化率の突然変異率依存性と中立説選択説の適用限界 (モデルパラメタ空間の相変化としての把握)

現実のDNAの塩基座位の状態は4種類であるが、単純化して2種類とすると、2アレルモデルがこれに対応する。環境変動の効果を調べるために、遺伝状態が

$\sigma \{+1, -1\}$ なるアレルの時点 t でのマルサシアンを

$$m_{\sigma}(t) = (1/2) s_{\varepsilon}(t) \sigma$$

とおく。ここに、 $\varepsilon(t) \in \{+1, -1\}$ は環境状態を表わし、 s は選択率で定数、このモデルをパリテイモデルと呼ぶ。 $\varepsilon(t)$ が環境変動率 γ のジャンプマルコフ過程

で、突然変異率が定数 μ なるとき、パリテイモデルのアレル頻度の定常分布密度と、定常進化率 v が有限集団の弱突然変異極限で厳密に得られた。それによると、弱選択極限 $sN \ll 1$ では $v = \mu$, 強選択極限 $sN \gg 1$ では $v = \gamma$ となる。ただし、 N は集団の個体数である。前者は進化率が突然変異により律速される中立説領域、後者は進化率が環境変動により律速される選択説領域に当る。 sN の値の変化に伴うこの二つの領域の転移は、 $\gamma < \mu$ なる条件下ではほぼ $sN=1$ の近傍で相變化的に急激に起こり、中間領域は狭い。(1)で述べたように、突然変異率が適応的に定まっているとすると、大部分の座位では $\gamma < \mu$ なる条件は充たされると考えられる。このことは現実においても塩基座位ごとの選択率の違いによって、その進化が中立相、選択相いづれかに分類されることを示唆している。

参考文献

- [1] H. Matsuda and K. Ishii: Genes Genet Syst **76** (2001) 149-158
- [2] M. Kimura: The Neutral Theory of Molecular Evolution, Cambridge University Press (1983). 木村資生: 分子進化の中立説 (木村資生 監訳、向井輝美、日下部真一 訳) (紀伊国屋書店) (1986)
- [3] J. H. Gillespie: The Causes of Molecular Evolution, Oxford University Press (1991)
- [4] 松田博嗣: 生物進化の要因をめぐる論争と相転移、数理生物学懇談会ニュースレター No. 29 (1999) 79-85
- [5] R. C. Lewontin: The Genetic Basis of Evolutionary Change, Columbia University Press (1974)
- [6] J. F. Crow: Genetics **140** (1995) 1-5
- [7] 福島正俊、石井一成: 自然現象と確率過程「増補版」(日本評論社) (1996)
- [8] 宮田隆: 分子進化学への招待 (講談社) (1994)
- [9] L. Van Valen: J. Mol Evol **3** (1974) 89-101

謝辞

本原稿作成に当って、色々と貴重な意見を下さった石井一成氏に感謝する。