

著作権等の理由により画像を掲載することができません。

We are family

われら地球家族、 真の「家系図」を求めて

Nature Vol. 446 (247-249)/15 March 2007

ダーウィンをアップデート：塩基配列データは系統樹にどう影響を及ぼすだろうか。

生命の系統樹を更新して精度を高めていくには、進化生物学のスキルとゲノム解析研究で得られたデータの両方が必要だ。しかし、両者とも正念場でありながら、互いを無視しているのが現状である。John Whitfieldが報告する。

1858年の7月1日、ピカデリー街に建つロンドン・リンネ協会の堂々とした新古典派様式の建物内で、生物学は後戻りできない道を踏み出した。その夜、同協会の主事であったジョン・ベネットは、アルフレッド・ラッセル・ウォレスとチャールズ・ダーウィンの2人の生物学者の手による研究論文を読み上げたのである。そのとき以来、リンネの分類体系は生物を記載して分類するだけの科学ではなくなり、形質に基づいて生物の進化上の類縁関係を明らかにし、その生物を生命の系統樹上のしかるべき位置にすえる方向に向かった。このような樹状図を初めて掲載したのが、ご存知の通り、その翌年に刊行されたダーウィンの『種の起原』である。

系統樹を再構築しようというこの構想は、過去30年の間にDNA塩基配列解読

によって大革命がなされた。遺伝子の塩基配列を比較解析することで、古細菌という新たな「ドメイン」（上位の分類階級で、生物を真核生物・細菌・古細菌の3ドメインに分ける）の存在が明らかになっただけでなく、我々ヒトに最も近縁な動物はゴリラでなくチンパンジーであることも確実になった。また、わずかだったデータ量もしだいに大量となり、主要な塩基配列解読機関だけでも毎秒約5000塩基のDNAを読み取っている。現在では、およそ1000種の生物についてゲノム塩基配列が解読済みであり、さらに毎月のようにゲノム配列が報告されている。

この押し寄せるゲノム情報のおかげで、生物の進化上の類縁関係を研究する系統分類学は、もう一度立て直しを迫られている。「ゲノム情報は地球生命

の系統樹を把握するうえで、これまでにないすぐれた視点をもたらしつつある」と英国エディンバラ大学の進化生物学者Mark Blaxterはいう。「革命はまだ始まったばかりで、新しいゲノムが解析されるたびに系統樹が見直されている」。そう語るBlaxterは、系統ゲノム学（phylogenomics）の旗の下に集結した数名の研究者の1人である。系統ゲノム学とは、大量の遺伝的データ（完全なゲノムだけにとどまらない）を土台に生命の系統樹を構築する学問である。

それと同時に明らかになったのは、多くの問題はデータを積み重ねても容易には片づかないということだ。「1000塩基の配列で解決できない問題は、100万塩基の配列をもってしてもまず解決できない」と、ウォールナットクリーク（米国

カリフォルニア州)にある共同ゲノム研究所のJeffrey Booreは話す。系統ゲノム学が最高の力を発揮するには双方向性をもつことだ。ゲノム研究者が遺伝子の機能を解明したり、みっともない誤りを回避したりするには、進化生物学者の助けが必要なのである。

なかでも最も注目を浴びた誤りはおそらく、ヒトゲノム計画による2001年の発表内容だろう。ヒトの100~200個の遺伝子は、細菌から直接持ち込まれたものだと報告されたのである。解析から、ヒトにも細菌にも存在するがヒトに近縁な種のどれにも存在しない遺伝子が見つかったのだ。こうした遺伝子はおそらく遺伝子の水平伝播によって細菌からヒトへ移入したのだろう、というのがゲノム計画の研究チームが出した結論だった。つまり、一方の細胞から他方の細胞へとDNAのかたまりが受け渡される一種の種間交雑によると考えたのである。この解析結果は、ヒトゲノム計画のもたらした大きなニュースの1つとして大きく取り上げられた。

Jonathan Eisenが初めてこの知見を知ったのは、ロックヴィル(米国メリーランド州)のゲノム研究所にある仕事場のテレビで記者会見を見ているときだった。「吐き気を催してしまったよ。彼らは、ヒトの脳の発生に関与する遺伝子が細菌に直接由来したものだと話しているところだった。ちょっと考えてみるだけで、とんでもない話だとわかりそうなものだが」と彼はいう。Eisenは当然のことながら、同じように唖然としたほかの進化生物学者たちと、記者会見の発表内容に対して即座に異議を唱え、問題の遺伝子群はヒトと細菌の共通祖先に存在していたが、その後他の系統では失われてしまった可能性が高いことを示した¹。

ゲノム学が進化を無視して間違いを犯してしまう例は、この話だけにとどまらない。「分子生物学者は、進化研究を特に厳密な科学とみなさない傾向がある」と、現在はカリフォルニア大学デイビス校で研究するEisenはいう。「しかし、進化の解析なしにまともなゲノム解析を

することはできない」。系統ゲノム学はこの2つの分野を統合しようとするものと彼は話す。

形態と機能

スタート時は危なっかしかったが、ゲノム配列解読機関も現在では進化の重要性を認識しており、Eisenはゲノム学分野の中枢域で研究する数名の進化生物学者の1人となっている。これは、恥ずかしいミスを犯さないようにしようという意図からだけではない。進化生物学の手法を導入することで、遺伝子を見つけ出して、そのコードするタンパク質が何をするかを解明するといった、ゲノム解析研究の別の側面を強化することにもつながる。

機能のわからない遺伝子が出てきた場合、ほかの生物の塩基配列内で、すでに機能のわかっているよく似た遺伝子を探することができる。もっと厳密なやり方は、配列データを使って、問題の遺伝子のさまざまなバージョンの系統樹を構築することである。こうすることで、その遺伝子の進化の道筋を追ったり、その機能がどう変化してきた可能性があるかを推測したり、ほかの遺伝子のうちどれが問題の遺伝子に最も近縁なのか(最も配列の似ている遺伝子とは限らない)を突き止めたりできる。ソフトウェアでこの処理を自動化することができ、単純な配列比較よりもっと正確にタンパク質の機能を予測できる。

系統樹の構築は、現在でもまだ非常に慎重を要する作業だ。系統分類研究では、遺伝子や種またはもっと上位の分類群について、最終共通祖先で生じて子孫種で共有されている形態学的・生化学的・遺伝学的な特徴を検索することで、遺伝子間や種間または上位の分類群間の類縁関係を解明していく。そうした共有される特徴の例としては、例えば哺乳類の授乳がある。しかし、対象種がわずか10種でも系統樹は3400万通り考えられる。系統分類の研究者たちは、可能性のある系統樹の中から現実を最も反映していると思われる系統樹を見つけ出すための複雑なアルゴリズムを開発してきた。

正しい系統樹を拾い上げることは、なかなかむずかしい。「15年の間、1つのボタンを押すだけでこれらの問題を解けるようなソフトウェアの登場が切望されてきた。しかし悲しいかな、実現していない。これはアルゴリズム的にみて、ものすごくむずかしい問題なのだ」とBooreはいう。とりわけ困難なのは、ある形質が1つの共通祖先から受け継がれたものなのか、それとも、同じように見えるものの類縁関係のない分類群から独立に進化した形質なのか(例えば鳥類の翼とコウモリの翼)、さらには、いったん進化した後の子孫系統で失われてしまった形質なのか(例えば洞窟にすむ魚類では眼が退化してしまっている)を見極めることだ。多くの場合、1つのデータを同程度に説明できる系統樹は数通り得られる。また、同一の組み合わせの生物群を対象としても、遺伝子が異なれば推定される系統樹も異なってくる場合が多い。

枝分かれ

遺伝子が異なると推定される系統樹も異なる場合には、ゲノムサイズのデータセットがあれば役に立つ。一度にたくさんの遺伝子を解析することで、進化の全体パターンを浮かび上がらせることができ、風変わりな遺伝子や紛らわしい形質の影響を薄めることができる。系統ゲノム学の初期の成功例の1つは、齧歯類やコウモリ、食肉類、有蹄類といった哺乳類分類群の間の類縁関係を明らかにしたことだった。哺乳類はどうやら恐竜の絶滅後



ホヤ類はちょっとの間だけ、頭索類になり代わって、脊椎動物に最も近縁な仲間の地位についた。

に急激に進化を遂げたものらしく、そのため、それらの多様な共通祖先はほとんど時間を問わずに、子孫系統の目印にもなるような固有の特徴を進化させたとみられている。ところが、1個の細胞核から得た20~30個の遺伝子と、細胞内エネルギー生成装置で独自の小型染色体をもつミトコンドリアの全ゲノムとを組み合わせた複合解析では、どの分類群とどの分類群が近縁かに関して、1つの安定した解答が得られた。

ただし、すべてがそううまくいくわけではない。線虫の例を挙げてみよう。この10年、線虫の系統樹上の位置づけについては議論が堂々巡りをしてきた。線虫のように体の作りが単純な生物は、特に系統分類学者にとって困りものである。祖先がどんな状態だったかをうかがい知る手がかりがほとんどないからだ。その形態から、線虫は動物の系統樹の根元付近に位置づけられた。線虫には軟体動物や昆虫、脊椎動物にみられる「体腔」という構造がない、という理由からである。しかし1990年代後半になって、分子レベルの解析から、線虫類は実は体腔を失ったのであって、脱皮をして成長する「脱皮動物 (Ecdysozoa)」とよばれる分類群 (昆虫もここに入る) に属するのではないかと提案された²。

線虫の *Caenorhabditis elegans* とキイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) の2種は、モデル動物として最も重要な部類に入るため、線虫の系統分類上の位置づけや昆虫との類縁関係の程度は、ゲノム学に幅広く重要な意味をもつ。脱皮動物が真の分類群であるとすれば、類縁関係におけるヒトからの距離は線虫もショウジョウバエも等しくなる。しかしそうでないとすれば、線虫よりもショウジョウバエのほうがヒトに近いことになる。ヒト、線虫 *C. elegans*、キイロショウジョウバエはゲノム解読が最も早く完了した動物種だ。これらの全ゲノムが解読されれば、ゲノム解析以前の遺伝学解析から引き出された脱皮動物の存在を語る進化の筋書きとは違う進化史がみえてくるのではないかと思われていた。ところが、

それらのゲノム解析から読み取れたのは、分子レベル解析以前からあった古いほうの筋書きだった。ヒト、ショウジョウバエ、線虫のゲノムから構築された系統樹³では、線虫が仲間はずれになったのである。

身元確認

相反する系統樹のどちらかを選ぶ方法の1つは、解析にもっと多くの種を加えることだ。動物ではもうすぐ、1種のゲノム配列解読が完了しようとしている。ただし、多数の種について一部の配列データを得るやり方と、少数種について大量のデータを得るやり方の間をとった第3の方法がある。それは、発現配列標識 (EST) という、細胞内で発現している遺伝子からなるDNA配列を使うものだ。ESTライブラリーからは、1種について数百の遺伝子に関するデータを比較的短時間かつ低経費で得ることができ、より多くの種の解析が可能となる。モントリオール大学 (カナダ) の Hervé Philippe の研究チームが、ほぼ150個の遺伝子に相当するESTを用いて35生物種を含む1つの系統樹を構築したところ、その系統樹は脱皮動物の存在を裏づけるものとなった⁴。

系統ゲノム学研究者の多くは現在、脱皮動物という分類群を支持するこのデータを信じる方向に傾いている。しかし十分な解析から、この問題について反対の見解が正しい可能性もまだ残っていると考えられると、マサチューセッツ工科大学 (米国ケンブリッジ) のゲノム学研究者 Antonis Rokas はいう。「いっそ自分が不可知論者だったらどれほどよかったか。私自身は系統発生学上の証拠をみただけでは、どちらが正しいか確信がもてない」。

こうした堂々巡りの状態は珍しくなくなった。データが蓄積していくにつれて議論がまず一方に傾き、やがて別の方向に傾くということが起こるからだ。昨年、Philippe の研究チームは、脊椎動物に最も近縁な仲間は、従来考えられていたように魚類に似た頭索動物ではなく、ゼリー製の袋のような姿のホヤ類 (被囊動物) であることを示唆した⁵。Philippe の研究では、頭索動物が棘皮動物 (ウ

ニなど) と同じ1つの分類群にまとめられ、魚類様の動物は2度進化したか、あるいは脊椎動物とウニの共通祖先が魚類に似ていたのかのどちらかであるという厄介な予想になった。昨年11月、ロンドン大学ユニバーシティカレッジの進化生物学者 Max Telford たちのグループは、ヒトデなど他の分類群から3万5000アミノ酸のデータセットを加えた。その新しい系統樹では、頭索動物が以前置かれていた位置に戻った⁶。「大きな安堵のため息がもれた。Philippe でさえ、最初の結果をあまり信用していなかったのだ」と Telford はいう。

総じていえば、動物の「門」(軟体動物門や節足動物門といった大きな分類階級) どうしの類縁関係は今もよくわかっていない。「動物の進化には長年頭を悩ませてきた。我々は今、壁に突き当たっている」と Rokas はいう。動物の「門」はすべて、6億年ほど前に急激に進化したとみられている。Rokas は、複数の同じ遺伝子に基づいて構築された菌類と動物の系統樹を比較した⁷。菌類の遺伝子は一定の速度で変化してきたと考えられ、菌類から構築された系統樹ははっきりとした姿になる。一方、動物の系統樹は今にも崩れ去りそうな形になる。

もっと多くの塩基配列が得られれば助けになるのだろうか。「全ゲノムの塩基配列が得られても解けないと思われる問題がいくつかある」と Telford はいう。彼は例として、毛顎動物 (ヤムシ類) という海にすむ捕食性の蠕虫を挙げた。この仲間では、70を越える遺伝子が解析されても、進化上の位置づけを明らかにするところまでいかなかった⁸。「我々は非常に多くのデータを手にしてはいるが、毛顎動物の系統樹上の位置を定めることができなかったのだ」と彼はいう。

系統分類学の責務

塩基配列が役立つ場合、そのゲノムのほかの特徴が役立つ可能性もある。例えば遺伝子の位置も受け継がれるし、遺伝子の並び順の変化に進化過程の分岐が反映されていることもある。Boore はこ





著作権等の理由により
画像を掲載することができません。



「家庭内」のごたごた：ヒト、キロシヨウジョウバエ、線虫は全ゲノム塩基配列が最も早く解読された動物だが、この3者の進化上の類縁関係はまだ謎に包まれたままである。

の手法を開拓し、ミトコンドリアの遺伝子の並び順から、昆虫と甲殻類がお互いに、クモ類やムカデ類に対するよりも近縁なことを明らかにした⁹。

同様に、トランスポゾンとよばれる「ジャンプする遺伝子」が塩基配列に入り込む箇所は、哺乳類の進化史を再構築するのに使われ¹⁰、DNAの転写からタンパク質への翻訳までの間に切り落とされる遺伝子内のイントロンというDNA片の位置は、脱皮動物の存在を裏づけるのに使われた¹¹。ある分類群の中で1つの珍しい遺伝的な出来事が共有されている場合、その分類群は確実に1つの共通祖先から派生したものと、Booreはいう。

こうした手法が役立つことはまだ広く一般に認められていない。「私自身は、ゲノムの多くの特徴が進化史の再構築にあまり役立たないことに以前から気づいていた。こうした特徴は過度に分岐進化の傾向を示すからだ」とEisenはいい、同一遺伝子群の並び順はおそらく異なる複数の分類群で独立にたまたま生じたものと説明する。Philippeは、塩基配列データは現在もまだ最も信頼できる情報だが、いずれほかの手法も十分使えるようになるはずだと考えている。

この問題の一部は、これまで塩基配列解読のなされたヒト以外のゲノムの大部分が、実験用モデル生物や病原体や経済的に重要な生物のものだったことに起因するのかもしれない。どの生物も、進化を解明するうえで理想的ではないのだ。モデル生物種や農作物は世代交代が速く、

そのため非常に高速度で進化する種である。「モデルに選ばれた生物は、ゲノムの点からみると変わり種的な生物学的特徴を備えたものだ」とBlaxterはいう。

しかし進化生物学者たちは、ゲノム塩基配列の研究者が間もなく研究の焦点を切り替えるだろうと期待している。「多数のゲノム解読計画が完了を迎えようとしており、ゲノム解析機関は次にすべきことを探しているところだ」と、ロンドンにある自然史博物館のTim Littlewoodはいう。その標的となりそうなものの1つは真核生物の系統樹である。真核生物とは、細胞内に区画のある生物をすべて含むドメインで、おなじみの動物界や植物界、菌界のほか、原生生物（プロチスタ）界という種数の非常に多い単細胞生物群も含まれる。前者3つの分類群のうちどれが、原生生物に最も近縁で、多細胞へと進んで動物を生じた祖先をもつのかは、いっさいわかっていない。「系統ゲノム学が取り組める最も興味深い問題の1つは、真核生物の進化の概要をつかむことだ」とPhilippeはいう。

ただし、進化についての謎それ自体が塩基配列解読計画の進み方を速めることにはならないだろう、とBooreはいう。1つ心配なのは、農作物や病原体のゲノムをひととおり配列解読してしまったら、研究費が途絶えてしまう可能性があることだ。「これまで、比較ゲノム解析に対する欲求は驚くほどあったが、物事がどう進んでいくかなど予測できるものではない」とBooreは話す。塩基配列を解読する生

物を選ぶ際には、ヒトの生物学的特徴や疾患を解明するうえで役立ちそうかどうか強い論拠となる。奇妙な海洋生物種の系統について議論が盛り上がったとしても、配列解読の切実性は低いのである。

「ゲノム研究者は系統分類学の必要性をよくわかっている」とLittlewoodはいう。系統分類学は古臭くて難解な学問だというイメージがもたれているが、現在流行している分子研究が系統分類研究に依存していることを示せば、少なくともなっている系統分類学の仕事や資金を回復させる助けになるはずだ、と彼は語る。「いろいろな意味で、ゲノム学は系統分類学からもっと多くのものを学ぼうとすべきであり、逆もまたしかりである。手を貸そうといい出すべき責務は、系統分類学者の側にあるのだ」。

John Whitfield はロンドンに拠点を置くサイエンスライター。この記事は、カール・フォン・リンネ生誕 300 年を記念する特集の一部である。

1. Genereux, D. P. & Logsdon Jr, J. M. *Trends Genet.* **19**, 191-195 (2003).
2. Aguinaldo, A. M. A. *et al. Nature* **387**, 489-493 (1997).
3. Blair, J. E., Ikeo, K., Gojobori, T. & Hedges, S. B. *BMC Evol. Biol.* **2**, 7 (2002).
4. Philippe, H., Lartillot, N. & Brinkmann, H. *Mol. Biol. Evol.* **22**, 1246-1253 (2005).
5. Delsuc, F., Brinkmann, H., Chourrout, D. & Philippe, H. *Nature* **439**, 965-968 (2006).
6. Bourlat, S. J. *et al. Nature* **444**, 85-88 (2006).
7. Rokas, A., Krüger, D. & Carroll, S. B. *Science* **310**, 1933-1938 (2005).
8. Matus, D. Q. *et al. Curr. Biol.* **16**, R575-R576 (2006).
9. Boore, J. L., Collins, T. M., Stanton, D., Daehler, L. L. & Brown, W. M. *Nature* **376**, 163-165 (1995).
10. Nishihara, H., Hasegawa, M. & Okada, N. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **103**, 9929-9934 (2006).
11. Roy, S. W. & Gilbert, W. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **102**, 4403-4408 (2005).