

2008年1月16日

集团生物学 第12回

矢原徹一

九州大学大学院・理学研究院

弱有害変異の平衡頻度

$$p = \sqrt{\frac{\mu}{s}}$$

レポート課題

- 近交弱勢が生じる遺伝的機構を説明せよ。
- 医学の発達によって人間の寿命がのびると、人間集団における有害遺伝子の保有量は増大すると考えて良いか。
 - 増大する
 - 増大しない
 - いずれかを選び、その理由を述べよ。

繁殖可能な年齢は変わらない？

- 人間の寿命が伸びても、繁殖可能な年齢は変わらないはずである。だから結局、生まれてくる個体数自体は変わらず、そのため次世代へと有害遺伝子が伝わる頻度は変わらないので、人間集団としては有害遺伝子の保有量は寿命の増加とは関係しないのではないか。よって増大しない。
- 実際には、平均寿命とともに、繁殖開始年齢が増加している。また、母親が産む子供の数が減っている。

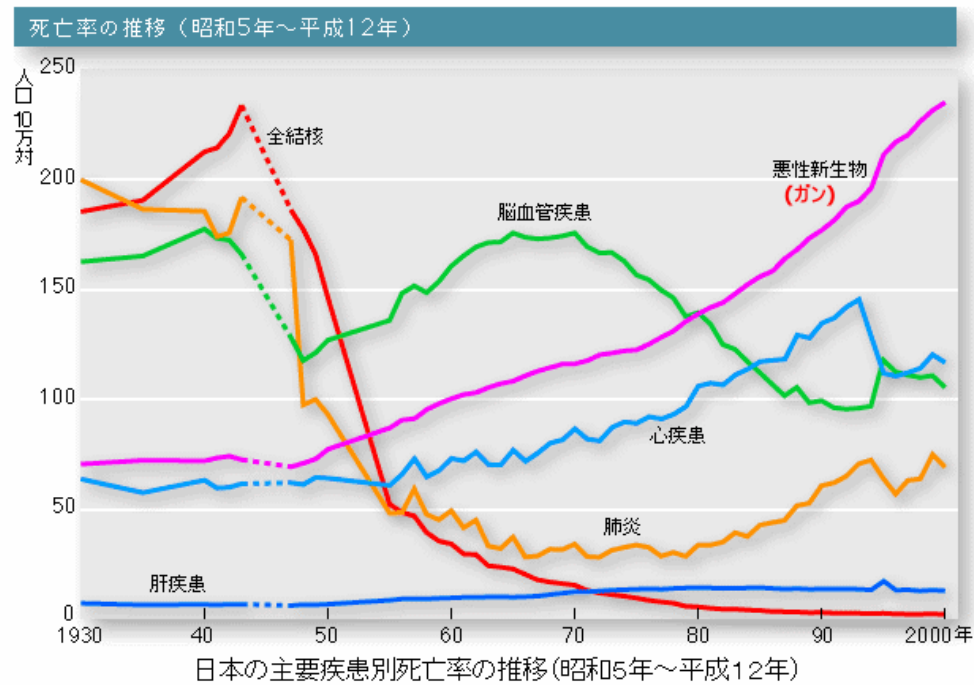
「割合」は変わらないが「量」は増える

- 人間の寿命がのびると、有害遺伝子の保有量は増大すると考える。人間の寿命がのびても、子供を産む数は変わらないし、有害遺伝子をもつ人の人間集団における「割合」は変わらないから、結果として保有「量」は増大すると思う。
- 人間の平均寿命を伸びをもたらしした要因のひとつに、若年時の死亡率の低下がある。この低下の背景に遺伝的要因があるなら（遺伝的に弱い人の健康状態が改善された結果なら）、「割合」が変化したはずである。

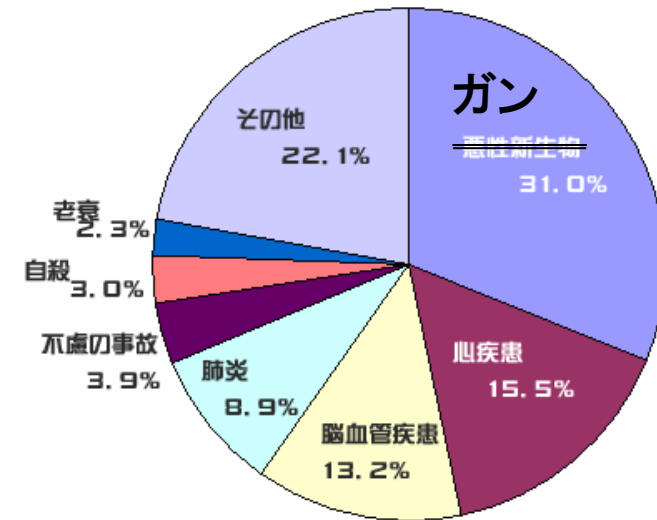
個体の生涯において変異量が増える

- 長く生きれば生きるほど多くの有害突然変異が体内の細胞で発生する。そして、昔ならば生き続けるのが困難になるような突然変異が生じても、医学の発達によってその問題が解消されれば、その人は生き続けいくので、人間集団における有害遺伝子の保有量は増大すると考えられる。そして、今の医学では限界になるほど有害突然変異が蓄積した結果死に至るのが、ガンであると考ええる。
- この考えは、基本的に正しい。昔は感染症が主要な死亡要因だったが、現在はガンが主要な死亡要因。ただし、問題にしたいのは、次世代に伝わる有害変異が増えるかどうか。

日本人の死亡要因の変化



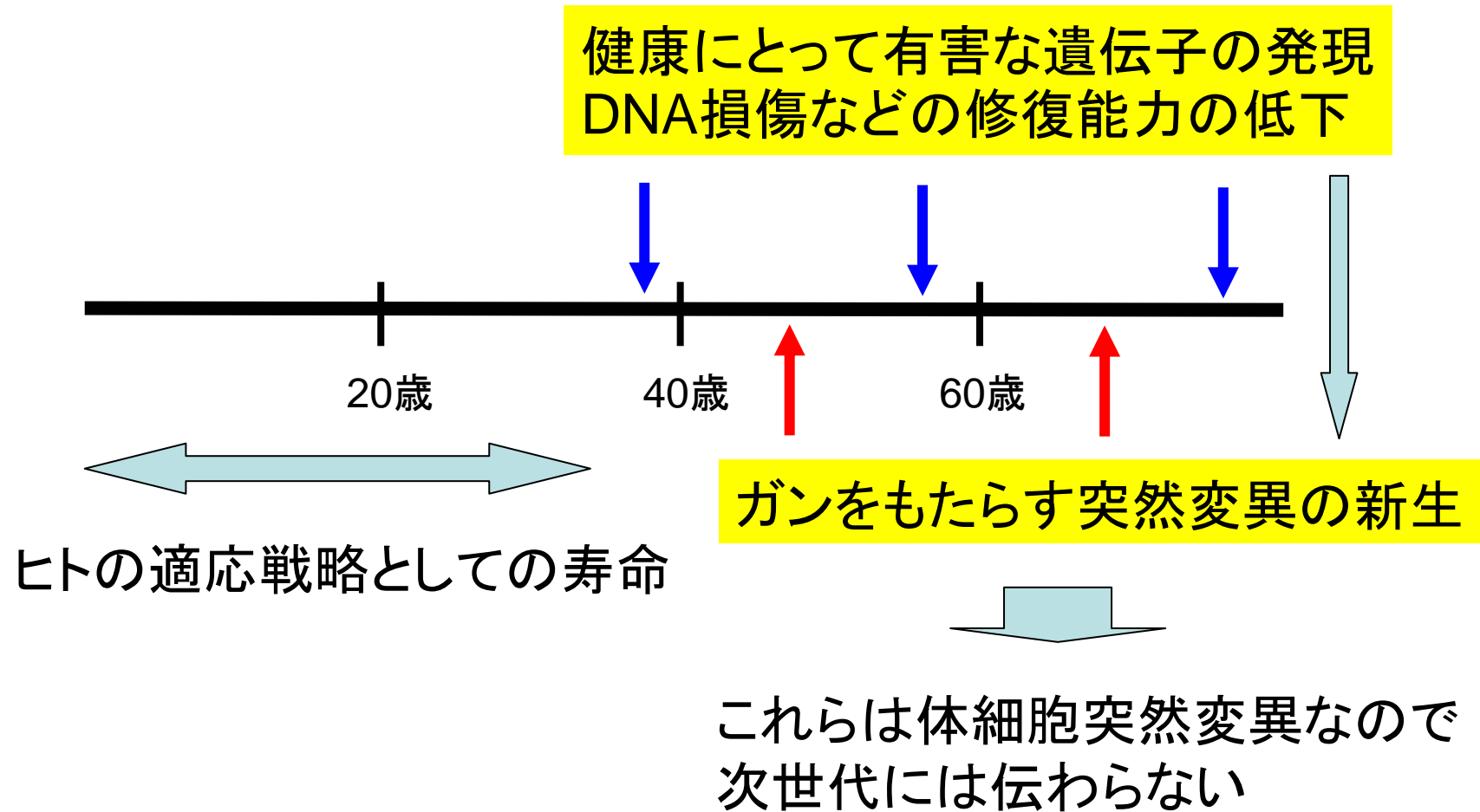
<http://www.menekiplaza.com/siryou/suii.html>



2002年の日本人の死亡要因

<http://fp-murasaki.whoa.jp/fp/data/03.html>

寿命が延びたことによる2つの結果



男性由来の突然変異が増える

- 閉経した女性では変異を受けた有害遺伝子が子孫に伝わることはないが、男性の場合は精子形成能がなくなる年齢が高いため、有害な遺伝子数はやはり増えてしまうと考えられる。
- 女性では、出産年齢の高齢化とともにダウン症(21トリソミー)の発症率が高まるが、これまでの研究では父親の年齢とは無関係である。
- 遺伝子の突然変異による小人症(軟骨形成不全症)の発症率は、男性が1年歳をとるごとに2%ずつ増加することが報告されている。

出産年齢とトリソミー

- 21トリソミー
 - 数十年前までは平均寿命が20歳前後であったが、これはダウン症者に多くみられる循環器合併症の外科的治療が当時はできなかったためであり、合併奇形を治療すれば健康状態は改善することができ、現在では平均寿命も50年程度に延びている(Wikipedia)。
- 18トリソミー
 - 生後1年以内に90%が死亡
- 13トリソミー
 - 生後1年以内に90%が死亡

軟骨形成不全症・アペール症候群の 発生率と父親の年齢の関係

いずれも単一遺伝子の優性突然変異

Crow (2000) Nature Rev. Genet. 1: 40-47

深刻な遺伝子欠陥では結婚率が低い

- 医学の発達によって人の死亡率が低下したということは、自然界ならば淘汰されるような有害な遺伝子を持った個体が生き残るということで、これによって集団内に有害な遺伝子が蓄積されるのではないかということだが、私はこのことはたいてい心配のおよぶところではないと思う。なぜなら、深刻な遺伝子欠陥を持っている人は、いくら医学の力が向上したとしても、その結婚率が低下するため、次世代に子孫を残すことが難しいからだ。
- 確かに、繁殖プロセスにおいて、有害度の高い遺伝子の子孫への伝達は抑えられている。
- しかし、弱有害変異の場合には次世代に伝達される。

両親の年齢と統合失調症のリスク

Malaspina 2008 Arch Gen Psychiatry 58: 361-367.

父親の年齢と統合失調症発症リスク

Malaspina 2008 Arch Gen Psychiatry 58: 361-367.

ガンが治ればガン遺伝子が増える

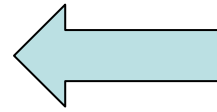
- 私は増大すると考える。本来は、有害形質というのは自然淘汰されるものである。しかし、現代は医学的処置により淘汰を防ぎ、生存可能になることがある。例えばガン遺伝子をもつ家系でも、治療により子孫を残すことができる。しかし、子孫はその有害な遺伝子を代々受け継いでいくことになる。

ヘテロ接合で隠れて増える

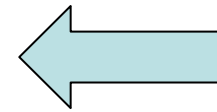
- 人間の寿命が延びることによって、それだけ有害な効果を持つ突然変異が起こる確率は増大する。したがって、その分、人間集団に含まれる有害遺伝子の保有量も増大する。しかし、有害遺伝子がホモ接合となって発現する確率は非常に小さいので、ヘテロ接合の状態で隠れて存在している。

弱有害変異の平衡頻度

$$p = \sqrt{\frac{\mu}{s}}$$



突然変異率：
寿命が延びることで増加



淘汰の強さ：
寿命が延びることで減少

Crow(2000)の結論

- Our high standard of living, improved sanitation and better medical care mean that a number of mutant genes that would have been selectively eliminated in the past are now perpetuated. We are certainly accumulating mutations faster than they are being eliminated. Furthermore, the possibility of new kinds of mutagens, external and internal, may increase the imbalance. There is every reason to think that the bulk of mutations, if not neutral, are deleterious. There is also reason for thinking that mild mutations are disproportionately frequent, and that the disproportion increases as they approach neutrality. How serious is the problem, and how soon will become important?

Nature Review Genetics 1: 40-47.

優生学:「人類改良」の悪夢

- フランシス・ゴールトンの提唱(1883)
 - 人類の進歩を決めているのはヒトの品種改良だ。社会政策が進歩的かどうかは、人類集団の中から優れた資質を選び抜き、未来の世代にうまく「遺し伝える」ことができるかどうかにかかっている。
 - 世界30カ国以上で「科学」として流行し、政策に影響を与えた。
 - 医師・医学者が指導的な役割を果たした。
- フランス優生学
 - ラマルク「獲得形質の遺伝」説の影響
 - 正の優生学→人口減とナチス脅威の下で負の優生学へ
- ドイツ優生学
 - ヴァイスマン「生殖質」説の影響
 - 「民族衛生学」からナチスへ
- アメリカ・イギリス優生学
 - 1929年の世界恐慌により衰退

フランスの優生学運動

- フランス優生学会(1912)
 - 「欠陥」を有する個体に対して断種・不妊化措置や結婚制限を講じるのは、自由を希求し、洗練された個人主義を重んじる我々から見れば、忌まわしいの一言に尽きる(Landry 1913)
- 1920年代
 - 第一次世界大戦で130万人をこえる死者(人口減)
 - 「社会衛生学」: 結核・アル中・性病などの悪疫と戦う科学
- 1930年代
 - 世界恐慌が貧困を拡大→米・英と異なり負の優生学へ
 - 反移民感情の拡大(血液型による人種判定)
 - O型とA型は残す。AB型は心理テストで合格点が出れば、残す(Martial, 1934)
 - ナチスドイツ: 政権獲得半年後に断種法制定、1年間で1万6000人を断種。→「合理的な手段」として支持する論調が一定の支持を得た。
 - 共産党の「家族政策」: 貧困層への妊娠中絶合法化、「母性保護」

ドイツの優生学

- 1890年代: プレッツとシャルマイヤー
 - プレッツの「民族衛生学」: 「弱者救済」vs「民族利益」→計画的な生殖質淘汰によるユートピア
 - シャルマイヤー(精神科医): 医療努力は逆淘汰的な働きをする。国家の力量は国民の生物学的活力で決まる。「国民という資源」の管理が必要。「遺伝と淘汰が民族の運命に果たす役割」(1903)
- ヴィルヘルム帝政(1904-1918)
 - 民族衛生学会(1905-): 出生率低下への行動指針など
- ヴァイマル共和制(1918-33)
 - 1929年の大恐慌→断種・不妊化政策への傾斜(背景に国家の壊滅的な財政危機)
- ナチス独裁期(1933-1945)
 - 断種法(1933)
 - 「帝国公民法」・「ドイツ人の血統と名誉を保護するための法律」(1935)・・・人種鑑定書の作成、家計調査の義務化。
 - ユダヤ人大虐殺(1941-1945)

Crow(2000)の結論2

- We are certainly accumulating mutations faster than they are being eliminated. (前掲)
- Most of the mutations have a very small effect and are to a large extent compensated for by environmental improvements. But can we continue to improve the environment indefinitely? Will a time come, especially if there is some sort of catastrophe (war, epidemic or famine), when we are forced to return to the life of ancestors? Under those circumstances, we would surely see an increase in human misery, for all the mutations that have accumulated would be expressed in full force.



Nature Review Genetics 1: 40-47.

軟骨形成不全症・アペール症候群の原因

FGFR2突然変異は生殖系列で有利



**Evidence for Selective Advantage of Pathogenic
FGFR2 Mutations in the Male Germ Line**

Anne Goriely, *et al.*

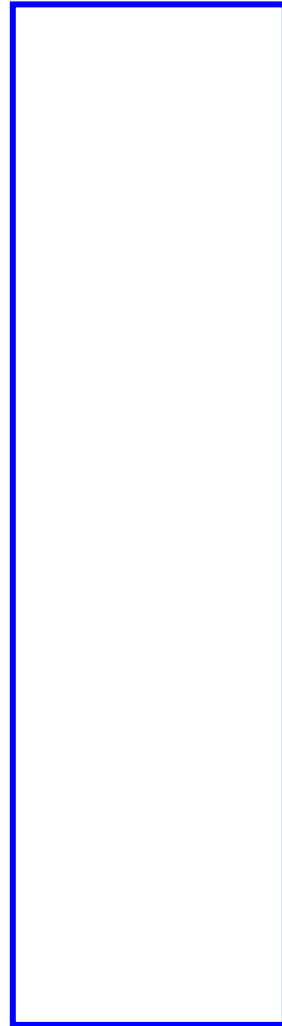
Science **301**, 643 (2003);

DOI: [10.1126/science.1085710](https://doi.org/10.1126/science.1085710)

ハンチントン病：CAG反復数の増加

より一般的な点突然変異率は？

さまざまな修復メカニズム



生活習慣病の遺伝子

- 糖尿病
- 肥満
- 高血圧
- 高尿酸血症（痛風など）
- 脂質異常症（高コレステロール血症） など



ヒトの進化過程では有利な遺伝子
（儉約遺伝子）だった可能性あり

Angiotensinogen 遺伝子の変異

Nakajima et al.: Natural Selection in AGT

909

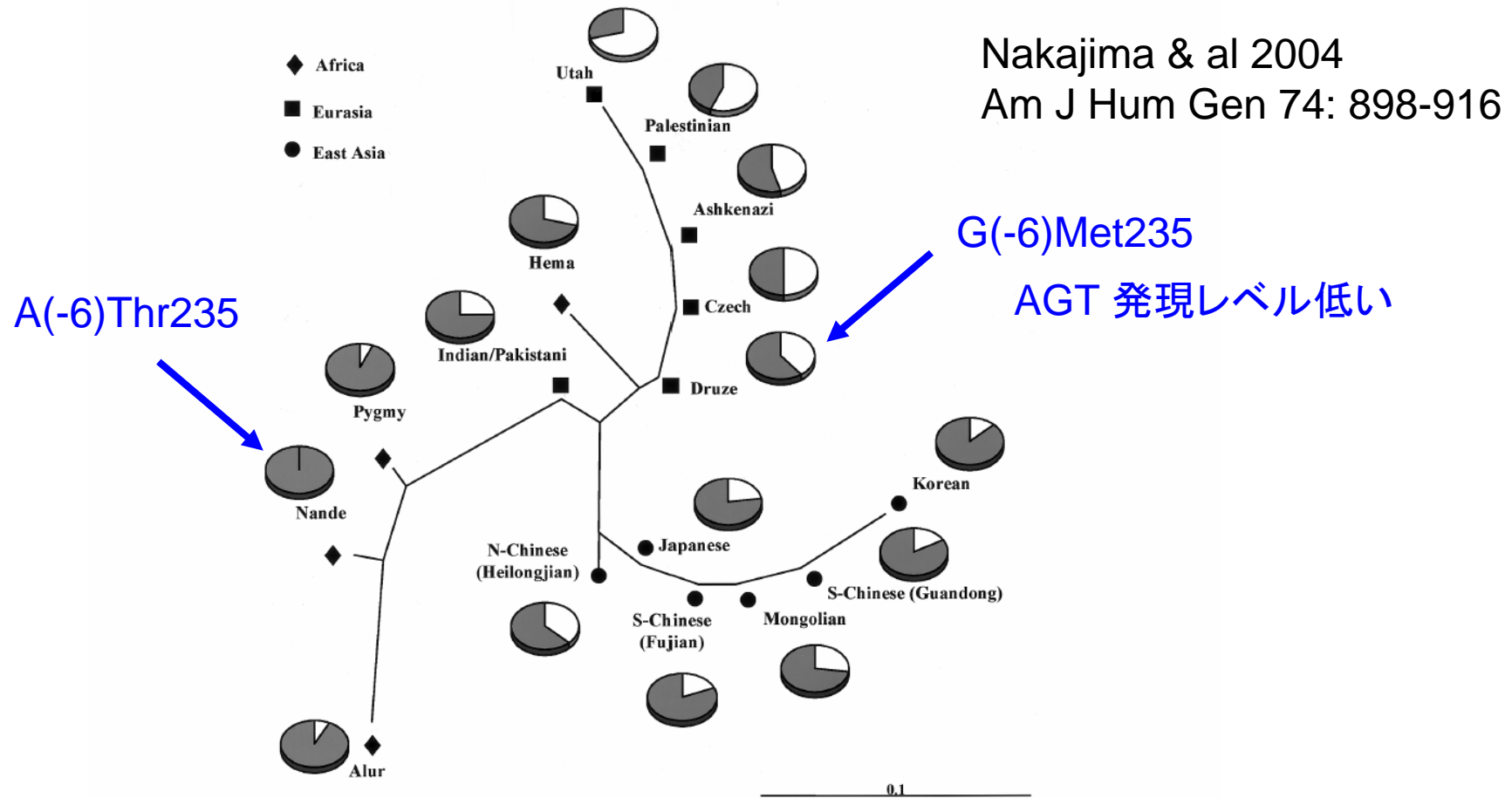


Figure 3 Neighbor-joining tree based on Nei's distance among seven populations. The shaded portion of each circle indicates the frequency of the A(-6)/T235 allele.

かつては有利だった遺伝子の候補

ヒトの移住・拡散の歴史



九大ミニミュージアム <http://www.museum.kyushu-u.ac.jp/WAJIN/wajin.html>

Selective sweepと連鎖不平衡

Nielsen et al. 2007. Nature Review Genetics 8: 857-868.

Incomplete selective sweep in *LCT*

Blue, Europe; Red, Asia

Nielsen et al. 2007. Nature Review Genetics 8: 857-868.

正の選択を受けた対立遺伝子の年齢

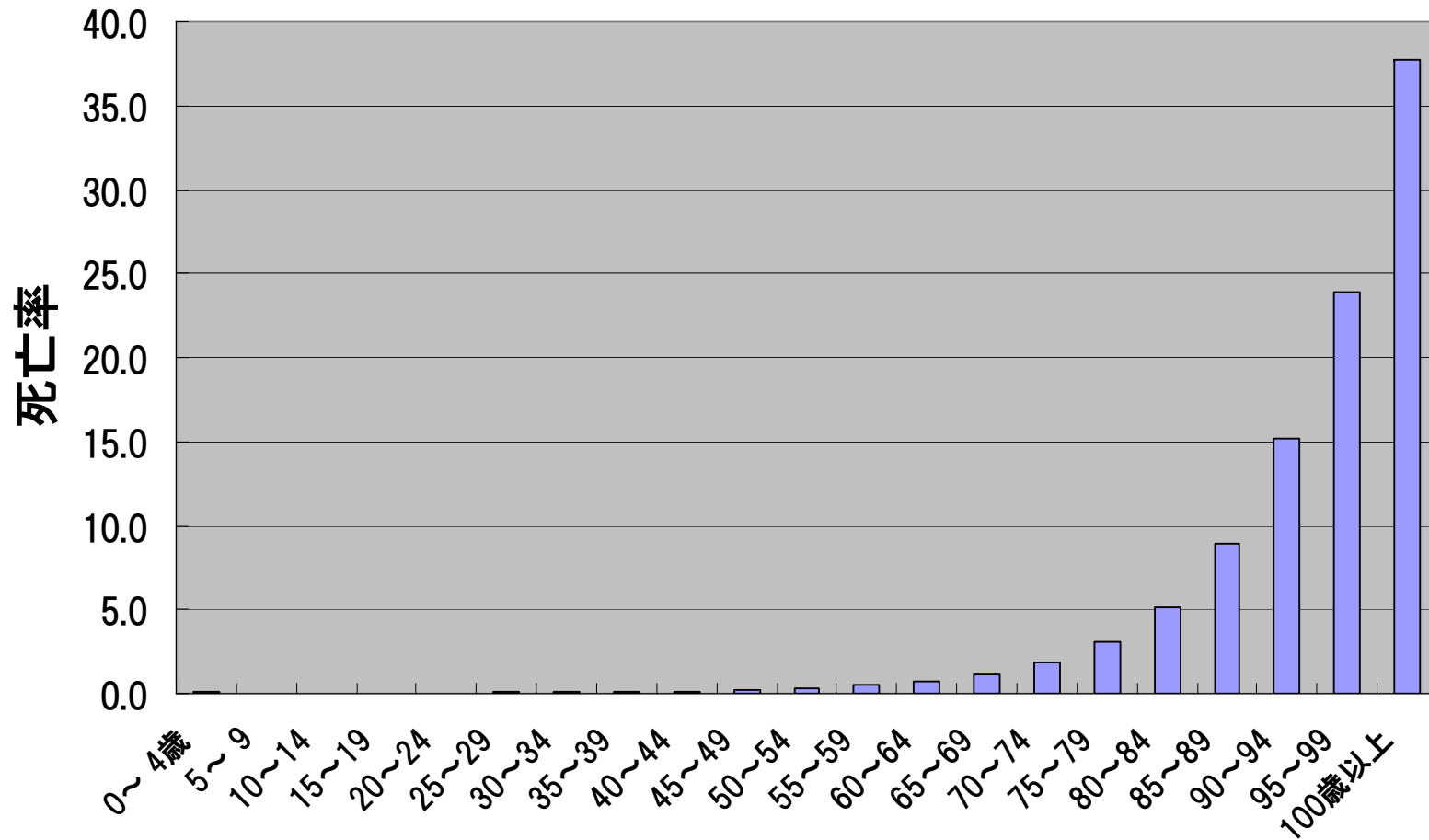
Hawks et al. (2007) Recent acceleration of human adaptive evolution. PNAS 104.

ヒトにおける淘汰圧

- ヨーロッパに北上した集団における環境適応
 - 皮膚: Ding Y-C, et al. (2002) PNAS 99:309–314.
 - 寒冷適応: Wang E et al. (2004) Am. J. Hum. Genet. 74:931-944.
 - 食事: Akey JM et al. (2004) PLoS Biol 2:e286.
- 農耕の発達にともなう淘汰圧
 - 病気: Wang ET et al. (2006) PNAS 103: 135-140.
 - 食事の変化: Bersaglieri T et al. (2004) Am. J. Hum. Genet. 74:1111-1120
- 文化の発達(後期更新世)
 - 死亡率は低下したが、繁殖における分散が拡大
 - コミュニケーション、社会的相互作用、創造性への淘汰

HIV抵抗性対立遺伝子頻度の変異

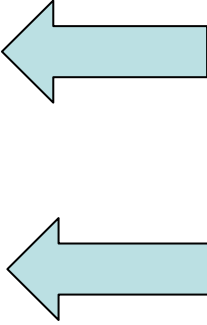
日本人の年齢階級別死亡率



資料 厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態・保健統計課「人口動態統計」(17年)

弱有害変異の平衡頻度

多くの機能的遺伝子では
ほとんど無視できるレベル
ではないか

$$p = \sqrt{\frac{\mu}{s}}$$


突然変異率：
寿命が延びることで増加

淘汰の強さ：
寿命が延びることで減少

ほぼ中立であり、決定論的
なこの公式はあてはまらない

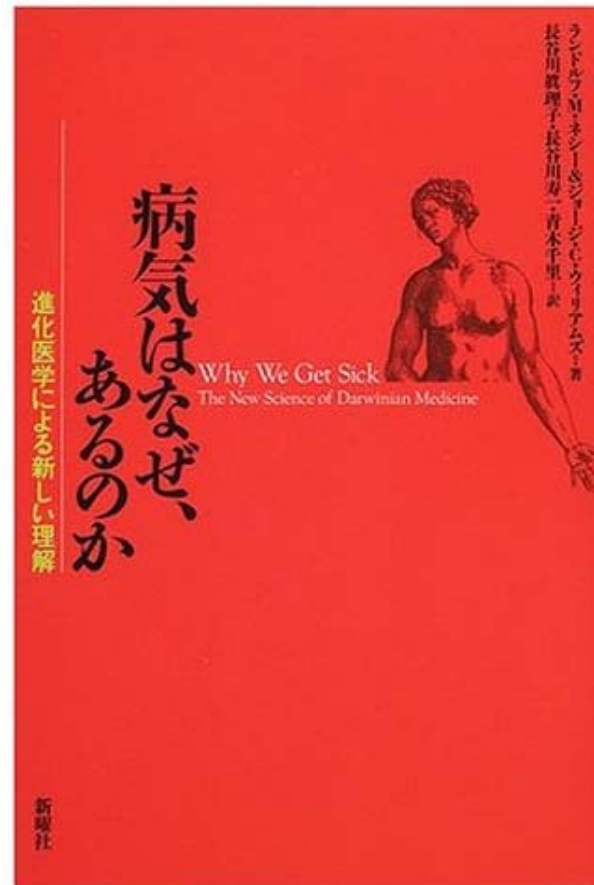
ヒト集団はおそらく平衡状態ではない。淘汰圧は変動している。
環境や他の遺伝子との相互作用が、重要な場合が少なくない。

多くの遺伝学者が陥った罠

- 科学的命題と価値的命題の混乱
 - 自然淘汰上の「有利」「有害」・・・適応度の定義にもとづく科学的判断。
 - 人間にとっての「有利」「有害」・・・人間の価値判断の問題。

適応戦略としての「病気」

- 発熱
- 下痢
- 嘔吐
- 陣痛
- アレルギー
- 鬱状態
- 老化



病気はなぜ、あるのか—進化医学による新しい理解 (単行本)
ランドルフ・M. ネシー, ジョージ・C. ウィリアムズ (著) 新曜社