

不均衡進化理論

—日本発の科学理論—

Disparity Theory of Evolution

— A scientific theory originating in Japan —

古澤 満

FURUSAWA Mitsuru

株式会社ちとせ研究所

Chitose Laboratory Corp. Biotechnology Research Center

要 旨

生物は DNA の複製時に起こる間違い（突然変異）を利用して進化する。変異の中には将来進化に資するものがわずかではあるが存在する。よって、有用変異をより多く取り込むことが進化レースの勝者となる第一条件である。一方変異には有害なものが多い。従って、有用変異を多数取り込もうとして変異率を上げると死滅する。結局、変異率を非常に低く保ち急速な進化を諦めることが生き残る唯一の手段となる。しかし現実にはキリンの首が短期間に伸びたことや、カンブリア爆発、ヒトの脳の急速な発達等の急速進化の例が知られている。この二律背反する疑問は、今までのようにランダム変異を考えている限りは解けない。本小文では、複製単位レプリコンに注目し、複製によって生じる2匹の娘 DNA 間の変異率を不均衡に保つことにより進化の内的駆動力が生まれ、この二律背反する問題が解決されることを示す。

Abstract

Living things evolve using DNA replication errors (mutations). A small percentage of these mutations can contribute to evolution. The winner of the evolution race would be an individual who has accumulated more beneficial mutations. On the other hand, there are many disadvantageous mutations. Therefore, according to the conventional assumption of the random mutation, the only method for living things to survive would keep lower mutation rates. Thus, they would have no choice but to give up to perform a rapid evolution. However, the actual examples of rapid evolution can be observed, such as the Cambrian explosion, a rapid evolution of the human brain and the quick elongation of giraffe's neck, etc. This contradiction cannot be resolved as long as we stick to consider the random mutations. In this communication, we show that this contradiction can be resolved when the fidelity difference between two daughter DNAs is considered. In other words, the disparity mutagenesis between two daughter DNAs produces an inner driving force of evolution.

1. はじめに

4, 5歳の頃は、雨の日に縁側に座って、水たまりにできる泡が、生まれたり消えたりする様子を何時間もじっと座って眺めて居た一面を持っていたそうである。「この子は、もしかしたら物書きか哲学者になるのでは？」と母は真面目に心配したようである。父が生理学者だったので、単純に科学者に育てたいと考えていたと推察できる。この様に、一つの現象に集中して幻想を逞しくする習い性は今も変わっていない。筆者の特技として、今でも会話をしながら全く別のことを考えることが出来る。結果として、時々無関係な話題を急に切り出すことになる。いように解釈すれば、この性格はもしかしたら学者に適していたのかも知れない。

ここで、当時の時代背景を読者に理解していただくために、国情の一例を示しておこう。昭和12年（1937年、5歳）には日中戦争が始まり、戦艦大和が呉海軍工廠ドックで起工された

年で、折しも第二次世界大戦突入の直前であった。

当時、我が家は東京世田谷の東横線・祐天寺駅の西側にあり、近くには原っぱが沢山あった。近くの友達と“かくれんぼ”をしている時、背丈の倍もあるようなヒメジヨウが咲く草むらの中に一人で隠れていると、いつの間にかイトトンボがやって来て翅を休めるのに度々出会った。よく観察すると、青い目、青い縞模様の胴体、透き通った翅、なんと憧れのオニヤンマそっくりではないか！遊んでいるのをすっかり忘れて見とれていた。そうだ、きっとイトトンボがオニヤンマになるのだ。生物学的に表現すると、絶対イトトンボがオニヤンマに進化するのだ。その進化の様子を実際この目で見てみたい。科学的に表現すれば進化の加速実験をやってみたいと思った。今から思うと、これが進化加速実験を最初に夢見た時であった。

賢明な読者はこの発想が生物学的に誤りであることはとっくにお気付きの事と思う。イトトンボを籠に入れて何年継代してもオニヤンマにはならない。では質問を改めよう。恐らく読者

を含めて多数の日本人は、サルからヒトが進化したと信じていると想像する。この2つの例は、実は本質は同じで、サルをいくら継代飼育観察していてもヒトにはならない。では、ヒトの場合何故誤りに気付かないのか？筆者は例の『進化の行進』という名の絵が元凶だと考える。当時の子供の絵本によく見かけた、水平に引かれた1本の直線上に、左から小さな猿が、次々と体が大きくなってゴリラ、チンパンジーを経て最後に背が高く腰が伸びた長足のヒトがそれぞれ歩調を合わせて闊歩している絵である。子供にとってこの絵は興味深く、極めて魅力的である。その上、全員が歩調を合わせて一列歩行しているので、誰が見てもサルからヒトが生じたと思うのは当然である。この絵は、比較形態学の教材としては有用であるが、子供用の進化の教材としては有害で誤解を招く。すくなくとも、もっと丁寧な説明が必要であったろう。もし進化を描くのなら、陸上競技の100メートル競走のように、横1列に並べて全員が同じ方向に一斉に歩いている図のほうがよほど現実に近い。

例に洩れず、筆者も『進化の行進』の罠に陥った一人だが、罠から脱出するために20年を要した。金沢大学3回生の時、理学部地学科の市川渡教授の講義は、「ダーウィン進化を一言で表現すると、サルとヒトは祖先を同じくする」という言葉で始まった。この言葉で進化論に関するそれまでの全てのもやもやは解消した。その時同時に気付いたことだが、この言葉の意味は極めて大きい。つまり、地球上の任意の生物を2つ選んだ時（例えば、カマキリとキリン）、この全く異なった2種の生物は祖先を同じくするという意味である。逆に言うと、地球上の生物は共通する単細胞生物から分岐・分化したことを意味する。この結論はダーウィンが1858年に『種の起源』を発表以来、未だその根幹は揺らいでいない。この様な長命な学説は自然科学では珍しい。しかし、この進化説は完璧なのだろうか？欠陥はないのだろうか？

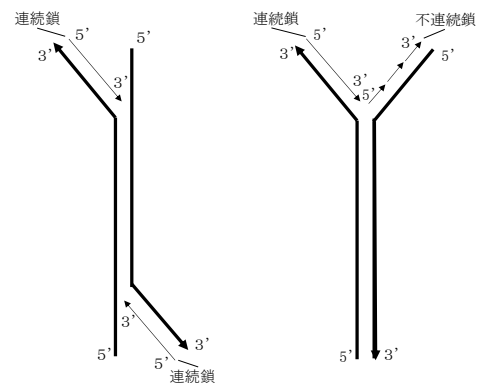
若い頃英国で長期間の研究生活の経験がある父の影響か、それとも敗戦の混乱も影響してか、自分の生き方、哲学、研究テーマは自分で考え、自分で決めるというのが筆者の信条である。1953年に発見されたDNAを中心に展開された分子生物学は新しい生命現象の発見に見事に貢献した。生物学にもついに学問らしい分野がやって来たという印象が強かった。今までの生物学で学問と名付けていいのは分類学と遺伝学ぐらいのものだろう。それでも筆者自身は、大学ではDNAの研究には一切手を染めなかった。進化の研究に役立ちそうだが、安易に手を出せば、結局は『進化の行進』をDNAの塩基配列に置き換えるだけで、進化の本質を知るにはもう一工夫も二工夫も要するだろう。一方、研究室のセミナーはできる限り分子生物学に関する論文の紹介を学生に求め、理解できないことはその場で学生に質問した。この分野は結果が明快なので、DNAを中心に自分で生物像をどんどん築いていくことが出来た。進化研究へのスイッチの切り替えのための心の準備は常に怠らなかった。

以上、日本発の科学理論である不均衡進化理論の形成過程に関する小年時代を含めた自分史を詳述することで、今後の情報文化化学の研究にあたっての理論構築の参考の一助となることを切に願う。

2. 岡崎断片の発見

1967年になって、わが国で一大発見があった。岡崎断片の発見である^[1]。DNAの2重螺旋が解けて、それぞれの1本の鎖を鋳型として新生鎖を合成する。所謂、半保存的複製と呼ばれるワトソンとクリックの1935年のモデルと違って、2重らせんが裂けて行く方向と一致して新生鎖が伸びてゆく側は、新生鎖は連続した一本鎖として合成される（連続鎖合成）。その逆の、解ける方向と反対の方向に合成される新生鎖は、先ず切れ切れの断片（岡崎断片）として合成され、あとでつなぎ合わすという奇妙なことが起こる（図1）。これは、DNAの2本鎖の合成の方向が逆向きに対合していることと、塩基の鎖の伸長がもっぱら5'→3'の一方に限定されていることに原因がある。

岡崎断片の論文が出たのは筆者が35歳の時であったが、あまり気にも留めず、しかし何か心の底に引っ掛かるものを常に感じながら20年間の歳月が流れた。その頃、筆者はもう大学にはいなかった。今から思うと、ずっと進化の加速を夢見ながら過ごしてきた筆者が、どうして岡崎フラグメントと進化が結びつかなかったのだろうか？不思議でならない。勿論、それに気付いた人は世界中一人もいないのも事実である。岡崎断片の発見当初は、不連続鎖は実際に生物が生きていくためには使用していないダミーと考えられていたようである。筆者がこれに気付くには二つの偶然の出来事が必要だった



(図1) DNAの2つの複製様式
出所) 著者作成

3. 大学を辞して企業へ

筆者が大阪市立大学（現、大阪公立大学）理学部の教員であった頃は、大学紛争やその後遺症が濃く残り、筆者自身も多忙な日を過ごしていた。50歳になった頃、(株)第一製薬（現、第一三共）から、東京の中央研究所に新設中の分子生物研究室の室長に勧誘があった。思いっきり環境を変えて見たい気持ちがあったので、一も二もなく賛成した。当時は、大学から私企業に人材が引き抜かれることが一つの流行となっていた。多くの大学関係の知人から、大学でできない研究が企業で出来る訳がない、と猛反対を受けた。

企業では大学のように無駄な会議や雑用が少ないので、考える時間は十分に作れた。研究室の運営は留学から帰ってきた3名に委任した。大学とは違って、日常的に分子生物学の情報は

有り余るほど集まってきた。数年間は瞬間に過ぎ去ったが、落ちていて進化の問題を考える時間は十分にあった。そして、既成の進化論に対するいくつかの問題点が整理できた。

4. ネオ・ダーウィニズムに対する疑問

上述したように、ダーウィン進化は次のように要約出来る。地球上の全ての生物は共通の単細胞生物から分岐・進化したものであり、ランダムな突然変異の結果生じた同一集団内の形質が異なる個体間に働く自然選択圧が進化の原因である。

ダーウィンの時代では遺伝の実体は不明だが、メンデルと同時代のダーウィンは、遺伝を司る因子の突然の変異が直接に形質に影響することは理解していた。しかし、変異の実体に関しては、分子生物学の登場を待たねばならなかった。ダーウィンが選択圧に気付いたのは家禽や家畜の改良の観察が元になっているとされる。意外に短い期間に、交配と人為選別を繰り返すと見事な品種が出来る。わずか15,000年の間に、チワワとセントバーナードが共通の祖先の野生犬から育種された訳だが、家禽や家畜の育種・改良を見てダーウィンは選別・淘汰の力が強く印象付けられたのである。ダーウィン進化の流れはメンデルイズムと統合し、1930年代に発展した集団遺伝学を基礎として、生殖隔離や遺伝的浮動（例えば、どの個体とどの個体が交配するかの偶然性）、DNAに生じた突然変異および分子進化の中立説などを総合的に取り入れた総合進化説（以後、ネオ・ダーウィニズムと呼ぶ）へと発展し現在に至っている。

では、本当にネオ・ダーウィニズムは盤石なコンセプトやファクトの上に立っているのだろうか？大学を辞して以来、時間さえあればこのことを瞑想していた。この思考の過程では、進化に関する通俗本には目を通したが、所謂進化の学術書はほとんど読まなかった。その理由は著者の学説に引っ張られるのを恐れたからである。先ず自分で考えることが何よりも肝要だと信じていた。

ネオ・ダーウィニズムに関する当時の筆者の疑問を以下の2項に要約することが出来る。

1) ネオ・ダーウィニズムの最大の疑問点は、生物側に進化を駆動するメカニズムを想定していないことである。

ダーウィニズムは進化の主原因として、変異・遺伝的浮動・性的隔離・自然選択を主張する。この4つの事象はいずれもその主体は生物体の外にある。変異の原因は変異原物質、電磁波、遺伝物質の複製エラー等であり、遺伝的浮動は集団内でどの個体とどの個体が次世代に子を残すかという偶然性、性的隔離は集団内で変異により交配不能となる偶然性、最後に、自然選択は言うまでもなく外部環境が主役である。

そこで、単純な疑問が湧いて来る。進化の駆動力を生む実体を生物体内に想定せずに、自然の成り行きに任せるだけで、地球生命38億年の歴史の間に、単細胞生物からヒトが進化出来たのだろうか？ダーウィンの説に対して、ラマルクは進化の要因を生物体内に求めた。よく知られているように、『用不用説』と『獲得形質の遺伝』で代表されるラマルク説は、明らかに進化の駆動力を生物体内に求めたものであり、過去に多くの研究

者の心を引いた。現在もその傾向は続いている。筆者もラマルク説に大いに魅力を感じている一人だが、筆者の考えでは、ラマルク説は完全に証明されておらず、今の所、ネオ・ダーウィニズムの一人勝ちとなっている。

2) ネオ・ダーウィニズム、特に集団遺伝学では、突然変異はゲノムや集団内に確率的に平均して起こると仮定しているように見える。

突然変異の中には有害や致死変異が必ず存在するから、必然的にこれ以上平均変異率が上がると、エラーカタストロフを起こし、集団が消滅するという変異の上限界が現れる。この変異の閾値は意外に低く、ほぼ、1変異/2倍体/世代とされている。ところで、ヒトでは約70変異/2倍体/世代が両親から子に伝わる。いま仮に、変異の3%が致死（又は有害）だとすると、“ヒトは一生に少なくとも2度死ぬ”計算になる。では、なぜ我々は存在しているのでしょうか？^[2]この矛盾を解決するために、様々な遺伝学的な考察がなされたが、筆者はどの説明にも満足していなかった^[3]。どこかに根本的な誤りがあると考えの方が素直であろう。変異はランダムであると誰が測定し、誰がどの学会で決めたのであろうか？

5. 進化の謎と時のチャンスが巡ってきた

やがて、不均衡進化理論の発想にとって決定的ともいえるチャンスが巡ってきた。筆者を会社に誘ってくれた直属の上司である本社の重役から、A.コーンバーグ博士の講演会（会場、大阪バイオサイエンス、1988年10月27日）があるから大阪に行かないかとの誘いの電話があった。講演会の聴講はあまり好きな方ではないので、気はすすまなかったが同行することにした。後で知った話だが、東京では一人暮らしだったので、たまには家族団欒の時を持つようにとの重役の温情だった。

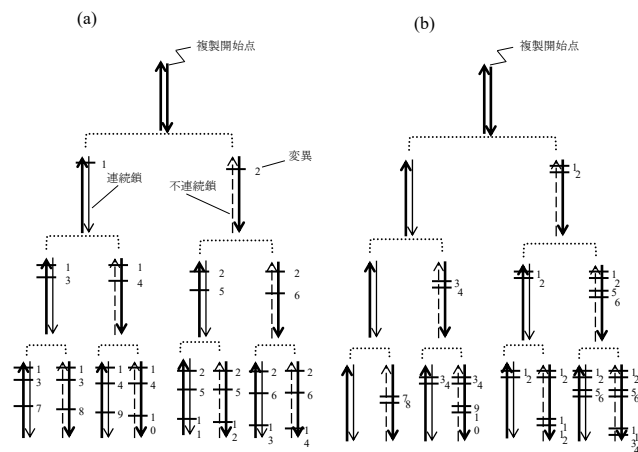
講演はDNA複製に関する酵素の研究の話で、博士のノーベル賞受賞の対象になった研究の総括で、特に新しい内容はなかった。しかし、その中の一枚のスライドに描かれたDNA複製フォークのカラーの模式図を見た時、インスピレーションが走った！連続鎖側はすっきりしているが、不連続鎖側はごちゃごちゃしていてとても複雑で、多数の酵素が群がっている。よく見る図だ。しかしこの時は何故かいつもとは違ったある種の衝撃を感じた。もしかしたら不連続鎖側の変異率の方が高いのではないかと？つまりDNA複製は機械的に非対称構造を持つだけでなく（図1右）、変異率も非対称、不均衡なのでは？もし、変異の均衡が破れていると仮定すると、変異の分布地形は左右対称の正規分とは違ったものになるだろう。もしこの発想が正しければ、進化に決定的な影響があるはずである！居ても立ってもおれず、壇上から退席される博士を止めて、同じ疑問を投げかけた。「私には分かりません。論文を書いたら、とりあえず原稿を送ってください」というのが博士の答えだった。1週間足らずで原稿を書き上げ、博士にFaxした。直ぐに返って来た返事の内容は、「やはり理解できません。時間があったから、できるだけ早く専門誌に投稿を薦めます。」とあった。

時を同じくして、新技術開発事業団（現、新技術事業団）の

ERATO（創造科学技術推進事業。現、戦略的創造研究推進事業）から、『古澤発生遺伝子プロジェクト』の総括責任者の打診があり、快くお受けした。これも全く予期せぬラッキーな事柄だった。実働は1989年から5年間で、計15億円を上限とする当時としては個人対象の研究費としては超大型プロジェクトである。研究方向と内容は総括責任者に一任されるが、若い研究者を自由に育てるのが主目的である。従って、総括責任者の大学等で進行中の研究の拡大延長は歓迎されない。企業での業務時間以外と土・日は、つくば市にあるプロジェクトの研究所で自由に研究するという条件で会社と合意した。これで進化研究を行う時間と研究費用は十分準備できた。本来のERATOの目的とは少し離れるが、筆者も一研究者として進化研究に没頭することになった。大学を辞してよかったと思ったのは実感だったが、歳は既に56、世間ではそろそろ退職後の事を考える年齢になっていた。

6. 投稿論文の要旨

進化の不均衡理論の最初の論文はNature誌に投稿した。図(2)に示した簡単なDNAの変異系譜の図を中心に、要旨をまとめた短論文である。



(図2) 均衡変異モデル (a) と不均衡変異モデル (b)

出所) Furusawa, M. & Doi (1992)^[4] を元に筆者作成

論文の中で、最も強調したのは以下の3点である。

1) DNAの連続鎖不/連続鎖複製様式は、知られている限り、例外なく全ての生物のゲノムの複製に使われている。経済市場でもそうだが、同じ目的に使われる機械なら、構造が簡単で安価で壊れにくい方が市場に残る。これは経済の鉄則である。理論上は図1左に示すように、DNAの両端から連続鎖で複製すればこの目的にかなう。しかし現実とは違う。一方の端から無理矢理に2本の新生鎖を同時に合成する。その結果、連続鎖と不連続鎖を用いた非対称性で不均衡な複製様式が採られている(図1右)。この様に生物のこの世界ではコストの高い方法が有利であり、経済学の理に反する。これには進化的な未知の理由があるに違いない。

2) もし仮に、連続鎖と不連続鎖で複製された2つの娘DNAの間に変異率の差あればどうなるか? こういう場合は極端な例

を考えると分かり易い。例えば、連続鎖の変異率=0、不連続鎖の変異率=2/複製とする。図2bに示すように、変異の入らない野生型は集団の中に永久に残る。一方、変異が蓄積したDNAの数は集団内に増えていく。最も注目すべきは、一度現れた遺伝子型はその存在が永久に担保される点である。環境が変わらなければ、もとの野生型(変異数0)で生きていけるし、環境が変われば、沢山準備されている変異株の中からベストフィットが選抜され、新しい野生株として子孫を残すことが出来る。新しい野生型は図の右側へとジャンプしながら移動していく訳である。やがて新種の誕生につながるかも知れない。正に不滅の戦略と言える。そして、種間の形質の区別は、現在観られるようにはっきりしたものになる。

以上のように、『変わらないこと』(遺伝)と『変わること』(進化)の二律背反する性質を同時に持つ生物の不可思議な特性は、DNA分子そのものに内在していて、複製とカップリングすることによって具現化すると結論付けられる。

3) 一方、従来から信じられている均衡変異の場合はどうか? 最も単純化された典型的な均衡モデルを図2aに示す。複製ごとに生ずる2匹の娘DNAにそれぞれ別の位置に1個の変異が入るとする。図で明らかなように、世代数に応じてDNA分子に変異が加算される。しかも、1匹として同じ変異を持っているDNAは存在しない。つまり、この集団を構成する個体の遺伝子型はてんでばらばらである。この状態は変異の閾値を超したケースを示す。複製を繰り返していくと、更に変異が蓄積し、そのなかには必ずある確率で致死遺伝子が存在するから、いずれ集団は消滅する運命にある。これが従来の平均変異を想定した場合の所謂エラーカストロフの状態である。集団が安全に生き延びていくためには、エラーの頻度を低く保ち、常に集団内に変異0の野生型の存在を保証しておかねばならない。言い換えると、変異の閾値を超してはならないので、進化の速度は非常に遅いことになる。種と種の間での区別ははっきりしないものになる。キリンの首が急に伸びたことや、環境の激変の後に起こる生物の急速な進化を上手く説明できない。筆者は以上3点がダーウィン進化の最大の弱点だと思う。

投稿の結果は、こちらの期待に反して惨憺たるものであった。Nature誌やScience誌を含めて2年以上にわたって投稿を繰り返したが、全て却下された。一般に新説は受け入れ難いのはよく承知していたが、問題は拒絶の理由が曖昧な点であり全く取り着く鳥も無かった。そうする内に、ある査読者から次の様なメールが入った。「どこか間違っている。本論文の結論は熱力学の基本法則に悖る」。これを翻訳すると、『沸騰水の中に、氷の塊が何時までも浮いていることなどありえない。』となるだろうか。つまり、系全体の平均情報エントロピーが限界を超している状況で、正常な情報エントロピーが何時までも保たれる訳がない、という意味と解釈できる。熱力学と情報科学のアナロジーは理解できるが、両者は同一ではないという内容の返事を出したが、それっきり応答は途切れたままだ。また、別のコメントでは「著者達はこの研究を長年続けているが、世界中の進化学者で信用している者は誰もいない。」という返事の書き

ようもないものもあった。

論文受理まで、ごく限られた研究者を除いて不均衡変異理論に関しては口外していなかった。富士通の土居洋文博士の協力で数理部分を強化し、やっと1992年になって最初の論文がJournal of Theoretical Biology (理論生物学誌)に発表された^[4]。これも一筋縄ではいかなかった。投稿後しばらくして、編集長から「査読者は全員反対だが、私は受理したい。それには図の数を少し減らしてほしい」という直々の電話が入り、一も二もなく了承した。実に、発想以来、既に3年近くが経っていた。この雑誌は派手ではないが、理論生物学の中でも最も伝統ある英国の国際学術誌の一つであり、今でも時々投稿している。

7. 生きている生物の進化の加速：不均衡ミューテーター

読者の中には、たしか子供のころからの夢であった進化の加速について触れていないではないか？と疑問を持つ方もいると思う。そのことに言及した論文は1998年まで待たねばならないが^[6]、実は、図2bから進化加速実験の可能性を容易に演繹することが出来る。

不連続鎖の変異率を遺伝子操作によって一方的に上げることができればその目的は達せられる。幸いヒトなどの真核生物では、連続鎖はPol ϵ で、不連続鎖はPol δ で別々の遺伝子産物により複製される。しかも、この二つの遺伝子は全生物でよく保存されているので、全真核生物で共通の手法が使用できる。Pol δ タンパク質のドメイン (タンパク質分子の一部) である塩基のミスマッチを除去する活性の中心を担う1~2個のアミノ酸をアラニンに置換するだけで目的を達することが出来る。このドメインはDNA複製時に起こる間違っただけの塩基の取り込みをチェックする第一ステップである。この時大切なことは、遺伝子操作によって可能な限りDNA複製活性を傷つけないことである。何故なら、Pol δ 本体のDNA合成機能を壊してしまうと、DNAの複製そのものが損傷されるからである。この操作により、変異率は1桁~2桁上昇する。

大腸菌では様子が違って、両鎖は同じ酵素で複製されるが、ミスマッチを除く酵素 *dnaQ* は別の遺伝子にコードされている。この遺伝子の活性を除けば、複雑な方の不連続鎖に更に多くの変異を導入することが出来る。この様に不均衡に変異が入る変異体を disparity mutator (不均衡ミューテーター) と呼ぶことにした^[5]。変異率が高い変異体の存在 (ミューテーター) は以前から知られていたが、高変異にも関わらず、何故、エラーカストロフを起こさないのか理由は不明であった。即ち、これまでミューテーターと呼ばれていた変異体は、全て不均衡ミューテーターであると考えると上手く説明できる。

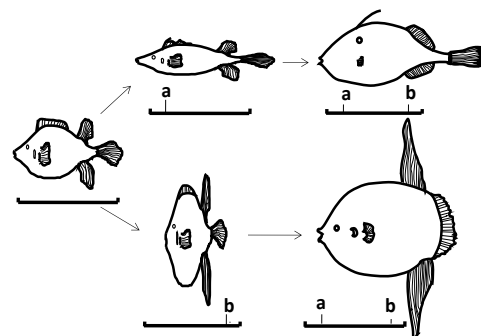
適当な環境を選んで不均衡ミューテーターを飼育し、所望の形質を得たらミューテーター遺伝子を野生型に戻せば進化実験は完成する。新しい育種法の完成である。この時、不均衡変異化しても複製速度が落ちない事が肝要である。何故なら進化は時間ではなく、複製回数に依存するからである。

次に、不均衡ミューテーターを使った進化加速の実例を示そう。大腸菌の不均衡ミューテーターである *dnaQ49* を、5種類

の別々の抗生物質を含む寒天培地を準備し、徐々に抗生物質の濃度を上げていく。すると、寒天上に抗生物質が結晶を生じる過飽和の状態でも大きなコロニーを作った。得られた超抗生物質耐性菌は選択圧に使用しなかった他の抗生物質には殆ど耐性を示さなかった。つまり選択圧特異的に適応進化したと言える^[6]。真核生物である実験酵母でも不均衡ミューテーターを作成し、温度耐性株を短期間で取得することができた。徐々に温度を上げていき、最終的に40℃でもかろうじて増殖する株を得た。遺伝解析の結果、新しい *hot1* 遺伝子を同定することが出来た^[7]。真核生物であるマラリア病原中の不均衡ミューテーターを使って、進化の加速を試みた研究がある。その結果、実際に存在する抗マラリア薬抵抗性変異遺伝子を持つ株が取得された^[8]。これらの結果は、我々の方法が自然界のやり方に沿って進化を加速しているように見える。これらの実績の上に立って、我々は2003年に、(株)ネオ・モルガン研究所 (現、(株)ちとせ研究所) を設立し現在に至っている。

上に述べたような研究は真の進化加速実験に見えるが、よく考えると実はそうではない。例えイトトンボとオニヤンマが分岐した時の動物が目の前にいたとしても、そしてその動物を不均衡ミューテーター化したとしても、子供のころ夢見たように、目の前でオニヤンマを進化させることはできない。何故なら、次の変異がゲノムDNAのどの位置に入るかは誰も知らないからである。不連続鎖に変異を導入することが出来ても、将来どの位置に変異が入るかはだれも予想コントロールできる問題ではない。それに、環境の問題もある。ダーウィンが指摘するように、進化の方向は環境によって大きく影響される。

生物が情報理論に従う限り、情報の影響は初期値によって影響される。図3のようにa, b 2つの異なる変異が同じ形質を持つ同一種の別個体に、 $a \rightarrow b$ と $b \rightarrow a$ のように逆の順に入った場合はどうなるか？右端の2個体の遺伝子組成は全く同じだが、形質は異なるという一見奇妙なことが起こり得る。つまり、DNAが全く同じでも2匹の形質 (外形も含む) は異なる。即ち種が違うこともあり得る。DNAの解析だけに頼ると、とんでもない間違いを犯す可能性がある^[9]。結局、どのような手段を用いても進化は二度と正確に再現できないが、進化の加速実験は、その生物の進化能力を知ること、さらに、新しく入った変異の形質に与える直接の影響を知る上で、大いに魅力ある実験系であることは確かであろう。また有効な育種技術であることは言を待たない。



(図3) 遺伝情報と形質の関係

出所) 古澤満『不均衡進化論』筑摩書房を参考に筆者作成

突然変異と表現型の関係は、日銀総裁が同じ内容のコメントを何時出すかによって為替レートが大いに異なることに喩えることができる。この場合、総裁のコメントを突然変異に、コメントが出た時の経済状況や為替レートを形質の初期値に、コメントの結果に反応して最終的に決まった為替レートは、新しく獲得した表現型に対応する。この様に、生物が情報理論に従う限り「同じ情報でも、その結果は系の初期値によって異なる」という情報理論の基本法則に従う。

8. 不均衡進化理論の評価

これほど賛否がはっきり分かれる学説も珍しい。1992年、本説を最初に論文に発表した時、先ずポジティブに反応したのは文科系の人、特に報道関係者だった。新聞や雑誌テレビにも取り上げられた。文科系の中でもノンフィクション作家最相葉月氏は特筆に値する。最初は別の用事で第一製薬の筆者の居室で会ったのだが、研究内容の理解力の高さには驚かされた。東京工業大学の非常勤講師をしていた彼女に『禁断の不均衡進化説—進化を加速する』という演題で特別講義を依頼された(2015年6月15日)⁽²⁾。現在も交流は続いている。

公の場で最初に発表したのは1991年10月31日、論文受理の報告を受けた後で、未だ論文は出版されていなかった。『古澤発生遺伝子プロジェクト』のコンサルタントであった大石道夫博士の紹介で、野村総合研究所の総会での講演であった。大石博士は、筆者がプロジェクトの研究を話すものと思っていたようで、一寸驚かれた様子だった。反応は極めて良かった。そこでは、出席者が講演者に感想を手紙で送る習わしがあり、その中の一通の短文の手紙に、「量子力学の発見の時と同じような感動を覚えた」というのがあった。身に余る出来事であったので今も鮮明に覚えている。社長始め、他の出席者の方々からも賛辞を頂いた。後で聞いた話だが、野村総研には物理系を含む数理系出身の方が多くそうである。京大基研短期研究会(国際会議)『量子力学とカオス:基礎的問題からナノサイエンスまで』に招待され講演をしたこともある⁽³⁾。この様に、発表当初は研究者の中でも特に物理系の研究者が興味を示したが、生物系の研究者の反応は一部の人を除いてきわめて鈍かった。

研究発表以来今日に至る33年間に、講演、講義、セミナー、座談会、学会発表等を含めて、国外で計21回、国内で160回の発表を行ってきた。ほとんど全てが招待されたもので、参加者の大多数は生物学者で一部物理系の研究者も含んでいる。一応理解が得られ、ある程度討論はできたと感じている。問題は論文投稿である。審査員の約半数に頭から拒否される状態が今も続いている。恐らく審査員の大部分は生物系の研究者であると想像すると、今でもなお、上述した例の『熱力学の問題』が残っているように思う。更に、ランダムな変異と変異の平均値という集団遺伝学の考え方からの脱却が困難なようにも思う。我々の努力の至らぬところと深く反省している。

勿論、生物学者で不均衡進化理論の強力な支持者も国内外にいるのも事実である。ここで個人名を挙げるのは差し控えるが、故人を含めて海外に約10名、その中にはノーベル賞受賞者も

3名含まれている。国内では10名余の生物学者と機会を見つけては議論をしている。

最近になって、全く予測も期待もしていなかった事態が起こった。再び文科系の話に戻るが、筑摩書房の高1の国語の教科書の教師用読本(2022年から4年間)に不均衡進化理論が紹介された。理科や生物関連の書物ならいざ知らず、国語の教師用読本に採用されるとは夢にも想わなかった。その掲載の趣旨は以下の如くである。生物進化における突然変異と社会における科学の役割について論じる中で、「変異としての科学」が疎んじられていること、これに対して、システムとしての科学のみが強調され、「無駄」が許容されないわが国の現実に警鐘を鳴らしている。高校生が教科書本文の勉強を終了した後で、より発展的な学習としてこのような資料を利用すれば学びの更なる発展と進化に結びつくだろうとしている。このような視点があるとは筆者も全く気付いていなかった。嘗てダーウィン進化論は、「生存競争」の結果生物は進化する」と言う一面だけを取り挙げて、為政者に利用された経緯がある。不均衡進化理論の研究結果がこのような形で教育の場に取り上げられたことは心外の喜びという他はない。

9. 不均衡進化理論を応用した遺伝アルゴリズムの開発

種は集団として進化する。集団の各構成員は複製によって増殖する。そこで我々は、2本鎖DNAの複製のメカニズムに進化の謎が潜んでいることを踏まえて、進化方程式を立てることに挑戦した。共同研究者である藤原一朗博士の専門は液体や溶液の構造や熱力学量のシミュレーションである。博士には、生物学の知識に捉われず自分の土俵で研究を進めるよう求めた。そして出来上がってきたのが、遺伝情報をマトリックス(格子)で表現するというアイデアであった。世界初の2次元DNA型遺伝アルゴリズム(GA)の誕生だ^[10]。各遺伝子はマトリックス上に点で表し、染色体はその点が密着して並んだ折れ線として表現され、別の次元には各遺伝子の適応値が表現される。つまり、このGAを使うと、理論上無限数の遺伝情報の表現が可能となる。更に変異による細胞死を折れ線(遺伝子相互作用)の切断として表現できるので、生体の内部選択圧も反映できる。

変異率等の条件を変えてシミュレーションを行い、最終的にシミュレーションで得られたグラフと解が極めてよく一致する2つの微分方程式(均衡変異の場合と、不均衡変異の場合)を立てることが出来た^[11]。不均衡変異の場合を示す。

$$FS = F_{in} \cdot a_{exp}(Pa, Pe) \left(1 - \exp \left[-C \cdot \left\{ (1-Pd)^{Pn} - Pe \cdot Pd \right\} \cdot \left\{ Pa \cdot (1-Pd)^{Pn} + Pe \cdot (1-Pd) \right\} \right] \right) \cdot G$$

この方程式の特徴は3つある。

- 1) 進化は時間の関数ではなく、世代数(G)の関数である。(これは重要な問題で、普通、進化は時間の関数と捉えられているが、いくら時間が経過しても複製しなければ進化しないことを意味する。)
- 2) 変数は、連続鎖の変異率(Pe)と不連続鎖の変異率(Pa)の2つである。(理論的には両鎖間の変異率の差が問題となる。)

3) どちらかの鎖の変異率が十分小さい限り、トータルの平均変異率がいくら大きくても集団の絶滅はない。つまり、変異の閾値は消滅する。

尚、 Pd は1変異による死亡率で定数 (0.45)、 C は積分定数である。

この式から、生物は連続鎖と不連続鎖の情報エントロピーの差 (カルバック=ライブラ情報量)^[12] をエンジンとして利用して、能動的に進化を駆動していると表現できる。進化は生物にとってどちらかと言うと受け身の現象であると捉えているダーウィン進化に対して、生物自身が進化を駆動する内部エンジンを持っていることになる。両者は全く違う立場であることは明白である。経済学では、我々が不均衡変異を考えた40年も前に、既に情報エントロピーの差という概念を提出している。筆者はこの事実を全く知らなかった。筆者は経済学は全くの門外漢なので、以前当該誌に執筆した村館靖之博士との共著論文の中の文章をそのまま以下に記す^[13]。“不均衡進化理論の非常に優れた点は、進化のメカニズムをランダムな変異と自然選択に丸投げするのではなく、進化の原理を不均衡変異の導入、つまりカオスの縁 (the edge of chaos) における情報エントロピーの差 (カルバック=ライブラ情報量) を連続鎖と不連続鎖の間に導入することで説明している点である。つまり不連続鎖に優先的に不均衡変異が導入されることで、保守に対応する連続鎖に対して情報エントロピーの差を生み出し、これが保持されることが生命系の永続条件になるという。不均衡変異モデルの特徴は「元本保証と多様性拡大」および「系としての変異の最大容量を有意に上げ、進化を駆動すること」であり、このように一見矛盾する2つの事象を同時に実現することができる。

不均衡動学も需要と供給の不均衡に着目しているが、不均衡進化理論のように、情報エントロピーの差に遡ってまで、不均衡現象を説明してはいない。情報を持っているものとそうでないものの非対称性については説明しているが、情報エントロピーの差 (カルバック=ライブラ情報量) について着目している点では、不均衡進化理論の優れた点といえる。”

共同研究者である明石基洋博士は上述の不均衡進化の方程式の基となったシミュレーションの式を使って、遺伝子間の相互作用に注目して新事実を見出した。1) 不均衡進化における遺伝子相互作用は、遺伝的多様化を制限し、集団構成員の過剰な多様化を抑制することで、集団が複数の遺伝型へと進化・分岐するための必須条件を提供する。2) 進化には、スタン・モード、進化モード、多様化モードの3つが存在する。スタン・モードでは、変異が入っても適応値が上昇しないし、集団のサイズも変わらない (将棋の千日手のように、いくら駒を打っても、場面は変化しない状態に似ている)。進化モードでは、適応値は改良される。多様化モードでは、遺伝的多様化は起こるが適応値は比較的安定している。注目すべきは、スタン・モードは不均衡変異モデルに限ってのみ観察される現象である点である。過剰な変異率の有害作用を抑制することで遺伝子相互作用を保持し、高変異率の下でも適応値を上げることなく集団の

形質の安定化維持が可能となる^[14]。

以上ここに挙げた2点は、ネオ・ダーウィニズムにおいては今までに指摘されたことのない点で、今後の検証の結果が待たれる。

10. 複製と変異のカップリングは新しい進化像、生命像へと導く

生命の特徴は複製することである。複製とは、全く同じものを作るという意味である。複製は専らDNAが一義的に制御する。しかしDNAが全く同じものを複製しても意味がない。何故なら進化できないからである。複製時には、細胞内にある割合で存在する塩基の互変異体を必ず間違っって新生鎖に取り込む。つまり、互変異体は量子化学の問題だから複製する限り変異を避けることは出来ない。『赤の女王』ではないが、我々は生まれたら最期、走り (=進化し) 続けなければならない運命を持つ。

DNAの複製は明確な複製開始点 (*ori*) から両側に同時に始まる。ヒトの場合、1本の染色体当たり2桁以上の数の *ori* がある。隣の *ori* から伸びて来た新生鎖が出会うところで複製は終わる。この複製単位をレプリコンと呼ぶ。レプリコンと変異をカップリングさせると新しい進化の景色が見えてくる。

生物のゲノムはレプリコンの集合体として捉えることが出来る。従ってゲノム全体の進化はレプリコンに還元して考えることが出来る。1) 全ての遺伝子はいずれかのレプリコンに所属するから、必ず連続鎖/不連続鎖方式で複製する。2) 遺伝子の染色体上の移動、ある特定の *ori* の使用・不使用、さらに、*ori* の位置の変化は遺伝子の連続鎖/不連続鎖複製様式に影響しない。

図2bはある1つのレプリコンを表す。大腸菌ではレプリコンは1個で、約3,000個の遺伝子が、ヒトでは1つのレプリコンに数個の遺伝子が載っていると考えられる。全てのレプリコンにおいて、連続鎖の変異率が0、不連続鎖の変異率が2とすると、ゲノム上の全ての遺伝子の野生型 (変異0) は集団内に確実に担保されることになる。この状態は理論上、不連続鎖の変異率がいくら上昇しても成り立つ。という事は、一度集団内に現れた変異型遺伝子は例外なく忠誠度の高い連続鎖により集団内に担保される事を意味する。性に伴う相同組み換えによって、環境に適応するように組み合わせられた遺伝子群を持つ個体が次世代を残すことになる。このように考えると、1世代当たり70個を超す変異を親から受け継ぐヒトが死滅しない理由が明快に説明できる^[3]。この様に、レプリコン単位でものを考えると、全く違ったゲノム進化の世界が開ける。

レプリコンは不可思議な世界である。2匹の娘DNAの一方が0に近い低い変異率を保つ限り、もう一方の娘DNAの変異率がいくら上昇しても生物は自滅することはない。奇妙な世界という他はない。例えていえば、全ての物質を飲み込んでしまうブラックホールのようなものであろう。不均衡変異の前に。この様な世界が待ち受けているとは最初は全く予測できなかった。

11. おわりに

不均衡進化理論の結論は以下の3つである。1) 集団が許容する変異総数の上昇（変異の閾値上昇，或は解消）。2) 過去に現れた遺伝子型の担保（元本保証）と遺伝的多様性拡大の実現。3) DNA は生物が持つ二律相反する現象，即ち，遺伝と進化の両ポテンシャルを内包している。DNA 複製時の変異の均衡の破れが2つのポテンシャルを開放し具現化する。

尚，不均衡進化理論全般に関しては，拙著『不均衡進化論』を参照されたい^{(1)[9]}。

謝辞

散文調の文体を許可いただいた吉田友敬博士に，更に初稿からの確なご示唆を頂いた村館靖之博士に心からの謝辞を表す。Abstract の英語の校正を依頼した F. Rueker 博士に感謝する。

注

- (1) 古澤満『不均衡進化論』筑摩書房（2010）。社会問題も含めて，一般向けに平易な文章で書かれているので，本雑誌の購読者の方にもお勧めする。
- (2) 最相葉月『（東工大講義）生涯を賭けるテーマをいかに選ぶか』ポプラ社（2015）。最相葉月『天の塵・海の慈・人の声』「遊歩人」文源庫（2003年4月号）の第11章『進化と時間の奇跡，古澤満氏との対談』には最相氏との初対面の対談が書かれている。
- (3) 古澤満，青木和博『不均衡進化論とカオスの縁』物性研究 vol.82 no.5, 773776 (2004)。

参考文献

- [1] Okazaki, R., Okazaki, T., Sakabe, K., Sugino, A. & Iwatsuki, N.: In vitro mechanism of DNA chain growth. Cold Spring Harbor (1968).
- [2] Keightley, P. Rates and fitness consequences of new mutations in humans. *Genetics* 190, 295–304 (2012).
- [3] Furusawa, M. The disparity mutagenesis model predicts rescue of living things from catastrophic errors. *Frontiers in Genetics* 421, 1-8 (2014).

- [4] Furusawa, M. & Doi, H. Promotion of evolution: disparity in the frequency of strand-specific misreading between the lagging and leading strands enhances disproportionate accumulation of mutations. *J. Theor. Biol.* 157, 127-133 (1992).
- [5] Furusawa, M. & Doi, H. Asymmetrical DNA replication promotes evolution: disparity theory of evolution. *Genetica* 102-103, 333-347 (1998).
- [6] Tanabe, K., Kondo, T., Onodera, Y., & Furusawa, M. A conspicuous adaptability to antibiotics in the *Escherichia coli* mutator strain dnaQ49. *FEMS Microbiol. Lett.* 176, 191-196 (1999).
- [7] Shimoda, C., Itadani, A., Sugino, A., & Furusawa, M. Isolation of thermotolerant mutants by using proofreading-deficient DNA polymerase δ as an effective mutator in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genes Genet. Syst.* 81, 391-397 (2006).
- [8] Honma, H., Hirai M., Nakamura, S., Hakimi H., Kawazu, S., Palacpac, N., Hisaeda, H., Matsuoka, H., Kawai, S., Endo, H., 680 Yasunaga, T., Ohashi, Mita, T., Horii, T., Furusawa, M. & K. Tanabe. Generation of rodent malaria parasites with a high mutation rate by destructing proofreading activity of DNA. *DNA Res.* 21, 439-446 (2014).
- [9] 古澤満『不均衡進化論』筑摩書房 pp.170-179, (2010).
- [10] Fujihara, I. & Furusawa, M. Disparity mutagenesis model possesses the ability to realize both stable and rapid evolution in response to changing environments without altering mutation rates. *Heliyon* 2(8), e0014 (2016).
- [11] Fujihara, I. & Furusawa, M. A differential equation, deduced from a DNA-type genetic algorithm with the lagging-strand-biased mutagenesis. *Heliyon* 8(3), e09155 (2022).
- [12] Kullback, S. & Leibler, R. A. On information and sufficiency. *Annals of Mathematical Statistics* 22, 79-86 (1951).
- [13] 村館靖之・古澤満. 不均衡進化理論と不均衡動学. *情報文化学会誌*, 29巻1号, 19-26 (2022).
- [14] Akashi, M., Fujihara, I., Takemura, M. & Furusawa, M. 2-Dimensional genetic algorithm exhibited an essentiality of gene interaction for evolution. *J. Theor. Biol.* 538, 111044 (2022).

著者紹介

古澤 満 (ふるさわ みつる)

博士（理学）1967年6月取得。

（株）ちとせ研究所。ファウンダー，最高科学顧問。