

理学博士太田朋子君の「分子レベルにおける集団遺伝学の

理論的研究」に対する授賞審査要旨

集団遺伝学は生物集団（種）の遺伝的構造の解明とそれを支配する法則の探究を目ざす遺伝学の一分野であるが、過去十数年間に分子生物学の概念と方法が導入され、大きな変革を受けた。これにより、変異と進化の問題を分子（DNA）レベルで扱う理論が生れ急速に発達して来た。太田朋子君は過去十年余り、この分野で世界的に認められる幾つかの業績を上げ、現在では世界でも指折りの研究者になっている。太田君の主な業績は次の三つに要約される。

(1) 連鎖不平衡の理論

集団遺伝学の研究では、普通、単一の遺伝子座（または座位）を考え、そこでの突然変異遺伝子の行動を扱い、二つ以上の座を扱うときは、おのおのが独立であると仮定して計算する。これに対し、異った遺伝子座の間で遺伝子頻度の組合せが集団内で完全に独立でない場合、連鎖不平衡が存在すると言う。不平衡の程度は独立な場合からのズレを表わす係数 D によって測られる。二つ以上の遺伝子座における突然変異遺伝子の集団内での行動を同時に扱うことは、連鎖不平衡の存在により一遺伝子座を単独に扱う場合にくらべ格段にむずかしくなる。集団の大きさが有限なために起る偶然的な頻度のゆらぎ（遺伝的浮動）により、どの位の連鎖不平衡が集団内に発生蓄積するかを理論的に求めることは長い間不可能であったが、太田君はこの問題を扱う拡散方程式の方法を開発し、係数 D の自乗平均の大き

さを各種の条件（たとえば突然変異圧）の下で計算することを可能にした。（確率過程論で知られている Dynkin の公式の一つを独力で発見し、これを用い複雑な多次元の場合のモーメントを求める計算を簡単化するなど、いちじるしい独創性を示した。^(3,6) その応用として、ある遺伝子座に注目したとき、隣接した座の有害突然変異群により、見かけ上の超優性が発生することを示した。^(4,5) そして、実験集団のデータを解釈する上でも淘汰だけを考えることの危険性を指摘した。また、一つの遺伝子内の異なった DNA 塩基座位の間では一般に種内で著しい連鎖不平衡が存在することを予測したが、⁽⁶⁾ これを支持するデータが出はじめている。現在、集団遺伝学分野で連鎖不平衡を論ずるときは必ずと言ってよいほど太田君の仕事が引用されるようになっていゝ。W.-H. Li 編（一九七七）の *Benchmark Papers in Genetics*, Vol. 7 には集団遺伝学の確率モデルに関する重要な業績として太田君の論文が二編も翻刻されている。^(5,6) 最近では、集団が細分化された繁殖構造を持つ場合に対し、不平衡の分散 (D^2 の期待値) を分割する理論を完成した。^(36,38) これは極めて困難な計算であったが、見事にやりとげた。この理論はすでにアメリカの研究者により大腸菌の自然集団の遺伝的変異の分析に有効に利用され始めている。

(2) 微弱有害突然変異仮説

古典的な集団遺伝学では、突然変異遺伝子に自然淘汰が働く場合、その淘汰の強さ（淘汰係数 s で測る）は突然変異率 (v) より遙かに大きいと仮定し、決定論的扱いを展開するのが普通であった。太田君はこの常識に挑戦し、分子レベルでは突然変異率より少し大きいかそれ以下 (s が 10^{-4} 位またはそれ以下) の微弱有害な突然変異が頻繁に起り、これが分子レベルでの種内変異と進化に重要な役割を演じているという仮説を提唱した。この説は一九七三、

一九七四の両年に英国のネイチャー誌に発表され^(10, 14)多くの注目を集め論争を引き起した。この仮説は分子進化中立説の発展として出されたもので、その後の分子レベルの進化と変異の分析に大きな影響を与えた。特に自然淘汰的制約(負の自然淘汰)を分子の三次元構造との関連で考える必要性を唱えたこと⁽¹⁴⁾は重要で、「中立突然変異」の本質を考える上で大きく貢献した。分子レベルの遺伝的多型の原因として、中立突然変異以外にごく微弱的有害突然変異の存在を仮定しないと説明できないと考えられるデータが出はじめている。たとえば、平均ヘテロ接合頻度の低い酵素遺伝子座ではヘテロ接合頻度の種間分散が、中立説にもとづき Stewart の式から計算した期待値より一般に小さくなる⁽¹⁴⁾ことが明らかになって来たが、これは太田仮説により最も自然に説明される。

(3) 多重遺伝子族の集団遺伝学

ここ数年來、分子生物学の新しい進歩により、高等な真核生物のゲノムを特徴づけるものとして大規模な遺伝子重複を含む多重遺伝子族が脚光をあびて来た(例・リボソーム、免疫グロブリンなどの遺伝子群)。進化的に興味深いのは、多重遺伝子族内のメンバーが同時に進化する協調進化と呼ばれる新現象が見出されたことである。太田君は多重遺伝子族の変異と進化を扱う集団遺伝学の数学的理論を世界に先がけて開発^(19, 21)したが、これに関する同君のモノグラフ⁽⁴⁷⁾は、この分野の研究者の注目を集めた。この研究により、多重遺伝子族に関する観察を理論モデルと比較することが可能となり、すでに幾つかの重要な成果が得られたが、特に注目すべきものとして次の二つをあげることができる。第一は免疫グロブリン遺伝子に関するもので、この分子の可変領域の種内および種間のアミノ酸変異は進化の過程でランダムに起った中立突然変異が並列している遺伝子コピーの間に蓄積したとして、難なく説明できることを示

(26,29) した。特に抗原特異性決定部位である超可変領域は、これまで各種タンパク質の中でも分子進化速度が最高であることが知られている、フィブリノペプチドと同じ速度を持つことを初めて明らかにした。(29) 抗原変異の大部分が、進化的に見るとランダムに蓄積した中立的突然変異の組合せによるという発見は、進化遺伝学上極めて重要な意味を持つ。

第二は組織適合抗原遺伝子に関するもので、この遺伝子座で見出されている異常に高い種内多型性の原因究明への貢献である。この異常な多型性はこの分野の研究者にとって大きな謎であったが、太田君は一九八二年に発表した論文(37)で遺伝子変換のモデルと多重遺伝子族の理論を用い、現実的な各種パラメーターの下で観察結果を量的に十分説明できるところを示した。すでに、これを支持する結果が出はじめており、恐らく太田君のモデルはこの難問解決への大きな前進となるものと期待される。また、最近では英国のG・ドーバー⁽⁴⁷⁾によって分子進化の一要因としてモレキュラードライブの概念が提唱され世界的な注目を集めたが、その基礎として太田君の計算が重要な役割をはたした。⁽⁴⁸⁾ それ以外に、トランスポゾン(動く遺伝子)に関する集団遺伝学的理論の開発も、世界的に見て最先端の研究である。その他、分子レベルの集団遺伝学への数多くの貢献がある。

以上のような業績により、太田君は集団遺伝学および分子進化機構研究の分野で過去十年間世界的に見ても指導的な役割をはたした。そのすぐれた業績は海外でも広く認められ、一九八四年五月には日本人女性として初めて米国芸術・科学アカデミーの外国人名誉会員に選ばれている。

国際研究会(ゴードン会議その他多数)にしばしば講演の招待を受けたほか、一流の欧米の国際雑誌数種のEditorial Boardに加えられたことも同君が欧米の研究者から極めて高く評価されていることを示している。

1. Ohta, T. 1968. Effect of initial linkage disequilibrium and epistasis on fixation probability in a small population, with two segregating loci. *Theoretical and Applied Genetics* 38: 243-248.
2. Ohta, T. and M. Kimura 1969. Linkage disequilibrium due to random genetic drift. *Genet. Res., Camb.* 13: 47-55.
3. Ohta, T. and M. Kimura 1969. Linkage disequilibrium at steady state determined by random genetic drift and recurrent mutation. *Genetics* 63: 229-238.
4. Ohta, T. 1971. Linkage disequilibrium and associative overdominance due to random genetic drift. *Jap. Jour. Genetics* 46: 195-206.
5. Ohta, T. 1971. Associative overdominance caused by linked detrimental mutations. *Genet. Res., Camb.* 18: 277-286.
6. Ohta, T. and M. Kimura 1971. Linkage disequilibrium between two segregating nucleotide sites under steady flux of mutations in a finite population. *Genetics* 68: 571-580.
7. Ohta, T. and M. Kimura 1971. On the constancy of the evolutionary rate of cistrons. *Jour. mol. Evolution* 1: 18-25.
8. Kimura, M. and T. Ohta 1971. Protein polymorphism as a phase of molecular evolution. *Nature* 229: 467-469.
9. Ohta, T. 1973. Effect of linkage on behavior of mutant genes in finite populations. *Theor. Pop. Biol.* 4: 145-162.

10. Ohta, T. 1973. Slightly deleterious mutant substitutions in evolution. *Nature* **246**: 96-98.
11. Ohta, T. and M. Kimura 1973. A model of mutation appropriate to estimate the number of electrophoretically detectable alleles in a finite population. *Genet. Res., Camb.* **22**: 201-204.
12. Kimura, M. and T. Ohta 1973. The age of a neutral mutant persisting in a finite population. *Genetics* **75**: 199-212.
13. Ohta, T. and C. Clark Cockerham 1974. Detrimental genes with partial selfing and effects on a neutral locus. *Genet. Res., Camb.* **23**: 191-200.
14. Ohta, T. 1974. Mutational pressure as the main cause of molecular evolution and polymorphism. *Nature* **252**: 351-354.
15. Ohta, T. and M. Kimura 1975. Theoretical analysis of electrophoretically detectable polymorphisms: Models of very slightly deleterious mutations. *Amer. Nat.* **109**: 137-145.
16. Ohta, T. 1975. Statistical analyses of Drosophila and human protein polymorphisms. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.* **72**: 3194-3196.
17. King, J. L. and T. Ohta 1975. Polyallelic mutational equilibria. *Genetics* **79**: 681-691.
18. Ohta, T. 1976. Simulation studies on the evolution of amino acid sequences. *J. molec. Evolution* **8**: 1-12.
19. Ohta, T. 1976. Simple model for treating evolution of multigene families. *Nature* **263**: 74-76.
20. Ohta, T. 1976. Role of very slightly deleterious mutations in molecular evolution and polymorphism. *Theor. Pop. Biol.* **10**: 254-275.
21. Ohta, T. 1977. Genetic variation in multigene family. *Nature* **267**: 515-517.

22. Ohta, T. 1977. On the gene conversion model as a mechanism for maintenance of homogeneity in systems with multiple genomes. *Genet. Res., Camb.* 30: 89-91.
23. Ohta, T. 1977. Extension to the neutral mutation random drift hypothesis. *Proc. Second Taniguchi International Symposium on Biophysics* (ed. by M. Kimura) pp. 148-167.
24. Ohta, T. 1978. Theoretical study on genetic variation in multigene families. *Genet. Res., Camb.* 31: 13-28.
25. Ohta, T. 1978. Theoretical population genetics of repeated genes forming a multigene family. *Genetics* 88: 845-861.
26. Ohta, T. 1978. Sequence variability of immunoglobulins considered from the standpoint of population genetics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75: 5108-5112.
27. Ohta, T. 1979. An extension of a model for the evolution of multigene families by unequal crossing over. *Genetics* 91: 591-607.
28. Kimura, M. and T. Ohta 1979. Population genetics of multigene family with special reference to decrease of genetic correlation with distance between gene members on a chromosome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76: 4001-4005.
29. Ohta, T. 1980. Amino acid diversity of immunoglobulins as a product of molecular evolution. *J. Mol. Evol.* 15: 29-35.
30. Ohta, T. 1980. Linkage disequilibrium between amino acid sites in immunoglobulin genes and other multigene families. *Genet. Res., Camb.* 36: 181-197.
31. Ohta, T. 1980. Two-locus problems in transmission genetics of mitochondria and chloroplasts.

- Genetics* **96**: 543-555.
32. Ohta, T. 1981. Genetic variation in small multigene families. *Genet. Res., Camb.* **37**: 133-149.
33. Ohta, T. and M. Kimura 1981. Some calculations on the amount of selfish DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78**: 1129-1132.
34. Ohta, T. 1981. Population genetics of selfish DNA. *Nature* **292**: 648-649.
35. Ohta, T. 1982. Further study on the genetic correlation between members of a multigene family. *Genetics* **99**: 555-571.
36. Ohta, T. 1982. Linkage disequilibrium due to random genetic drift in finite subdivided populations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **79**: 1940-1944.
37. Ohta, T. 1982. Allelic and nonallelic homology of a supergene family. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **79**: 3251-3254.
38. Ohta, T. 1982. Linkage disequilibrium with the island model. *Genetics* **101**: 139-155.
39. Ohta, T. 1983. Time until fixation of a mutant belonging to a multigene family. *Genet. Res., Camb.* **41**: 47-55.
40. Ohta, T. 1983. On the evolution of multigene families. *Theor. Pop. Biol.* **23**: 216-240.
41. Ohta, T. and G. A. Dover 1983. Population genetics of multigene families that are dispersed into two or more chromosomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **80**: 4079-4083.
42. Ohta, T. 1984. Some models of gene conversion for treating the evolution of multigene families. *Genetics* **106**: 517-528.
43. Ohta, T. 1984. Population genetics of transposable elements. *IMA Journal of Mathematics Ap-*

plied in Medicine & Biology 1: 17-29.

44. Ohta, T. 1984. Population genetics theory of concerted evolution and its application to the immunoglobulin V gene tree. *Jour. Mol. Evol.* 20: 274-280.

45. Ohta, T. and G. A. Dover 1984. The cohesive population genetics of molecular drive. *Genetics* 108: 501-521.

石川昌雄

十一 雜 體

46. Kimura, M. and T. Ohta 1971. *Theoretical Aspects of Population Genetics*. Princeton University Press, Princeton.

47. Ohta, T. 1980. Evolution and Variation of Multigene Families. *Lecture Notes in Biomathematics* Vol. 37, Springer.