

創立記念講演会要旨

DNA からみた人類の起原

統計数理研究所 長谷川 政 美

(昭和60年10月26日, 統計数理研究所 講堂)

1. 分子進化速度の一定性について

「生物の進化とは、生物のもつ遺伝情報が地質学的な時間のスケールで変化してゆくことである」。この言葉は、生物進化の多様な側面のすべてを表わしているわけではないが、疑いなく真実である。従って、進化を論ずるには、遺伝の法則を無視することはできない。生物の形態レベルの進化も、当然遺伝的な基礎をもったものであり、生物発生を制御する遺伝的なしくみが将来もっと明らかになれば、形態レベルの進化に関するわれわれの知見も格段と増すことになる。

ところで、これまでの研究によると、形態レベルの進化速度と DNA や蛋白質などの分子レベルの進化速度とは互いに相関のないことが知られている。このことは、進化の過程で起る分子レベルの変化の大部分は、形態など適応的な形質とは関係のない中立的な変化であることを示している (Kimura, 1983)。また分子進化速度は絶対時間に関してほぼ一定であることも知られている。分子進化の中立説によれば、新しい中立的な突然変異遺伝子がランダムな交配を通じて集団に拡まって固定する速度は、集団の大きさにはよらず、配偶子当りの中立的な突然変異率に等しい。従って分子進化速度が中立的な突然変異率に等しくなる。もしも分子レベルの進化が中立的ではなく自然淘汰によって進行するものだとすると、進化速度は突然変異率の他に淘汰係数や集団の大きさにもよることになり、とても進化速度の一定性は出てこない。

機能的に重要でない分子や分子内の重要でない部分ほど、そうでないものよりも進化の過程でアミノ酸や DNA の塩基置換 (置換とは突然変異遺伝子が集団に拡まり、それまで支配的であった対立遺伝子に取って換わって集団に固定すること) が速く起る。特に機能を失っていわば死んでしまった遺伝子である偽遺伝子で進化速度が最高である。これらのことは、自然淘汰を考えたのでは到底説明することはできず、中立説が分子レベルの進化の多くを説明できることを示している。

このように中立説の正当性は近年ますます確かなものになっているが、中立説から絶対時間に関して一定の「分子時計」が必然的に導かれるわけではない。それは、生殖細胞内の突然変異率が絶対時間に関しては何とどの程度一定なのかがわからないからである。多くの人が、突然変異率は世代時間によると考え、分子進化速度は世代時間に関して一定であるはずだと考えた。しかし実際には、分子進化速度は世代時間に関してよりもむしろ絶対時間に関して一定なのである (Wilson et al., 1977)。

突然変異率が世代あたり一定と考える人が多いが、世代にこだわる必然性はない。分子時計のもとになる突然変異は生殖細胞内の DNA に起る塩基置換であるが、これが DNA の複製の際に起るものか、あるいは複製とは無関係に起るものかはっきりとわかっているわけではない。複製とは無関係に起っているものならば、突然変異率が絶対時間に関して一定であったとして

もなんの不思議もない。DNAの複製の際に起っているものならば、複製の回数が問題になる。その際、卵と精子のDNAを区別して考えなければならない。哺乳動物に限れば、卵を作るための生殖細胞の分裂回数は世代の長さによらず一世代あたりほぼ一定であろう。これを見る限り進化速度は世代時間に関係するようにも考えられるかもしれない。しかし問題は精子の方である。ヒトでは卵形成のための分裂回数は一世代あたりおよそ23回しかないのに対し、精子形成はほぼ連続的に起るために、28歳まででおよそ380回、35歳までで540回の分裂が起るものと推定されている(Vogel & Ratenberg, 1975; Vogel et al., 1976)。従って、DNAの塩基置換が複製の際に起っているものならば、そのほとんどは卵ではなく精子のDNAに起っていることになる。このように進化の過程で蓄積されるDNAの塩基置換の大部分がいつも分裂を繰返している精子の側の複製ミスに由来するものであれば、中立説から分子時計の存在は納得できるであろう。

ところでVogelら(1976)は、ヒトと比べて極端に世代の長さが短いマウスでは、精子の分裂回数が単位時間あたりヒトよりも7.5倍ほど多いと推定し、分子進化速度もこの2つの種でその程度違い得ることを示唆した。しかしマウスでの分裂回数推定の彼らの根拠ははっきりしない。一方Wilsonら(1977)は、この2つの種で精子の分裂回数が単位時間あたり2倍程度しか違わないと推定している。もしもヒトと比べて極端に世代の長さが短いマウスでさえ分子進化速度が2倍程度しか違わないのであれば、例えば真猿類の中だけに限れば分子時計の一定性はほぼ成り立っているものと予想される。

いずれにしても、分子時計の一定性はアприオリに仮定されるものではなく、用いるデータについて一定性を確かめた上で分子時計は用いられなければならない。このための方法が、相対速度テストと呼ばれるものである(Wilson et al., 1977; 長谷川, 1984, 1985)。図1に示すように、もしBの系統で他の系統Aよりも進化速度が速かったとすると、B-C間の差異はA-C間のそれよりも大きいはずである。このように、もしも系統ごとに進化速度の差があれば、相対速度テストを用いてそれを確かめることができるはずである。ただし、分子時計は存在するにしても進化は確率的な過程であり、変化量が一定なのではなく、変化の確率が一定であることに注意しなければならない。分子時計に対する従来の批判の多くは、この点を忘れた議論であった。分子時計の解析は、進化の過程における遺伝子の変化が確率的な現象であることをしっかりと認識した上で、統計的なモデルにもとづいて行われなければならない。

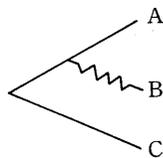
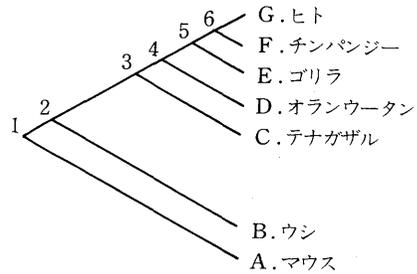


図1. 相対速度テスト, もしBの系統でAの系統よりも進化速度が速かったとすると, B-C間の差異はA-C間の差異よりも大きくなるはずである。

2. ミトコンドリアDNAの分子時計

近年の分子生物学の進歩により、ヒトや類人猿のDNAの塩基配列データが手に入るようになり、これを用いた分子時計の解析からヒトと類人猿とがいつ頃分かれたかが推定できるようになってきた。ヒトと類人猿の分岐年代を推定するためにわれわれの研究グループが最初に解析したのは、ミトコンドリアDNAの塩基配列データであった(Hasegawa et al., 1984a, 1984b, 1985; 長谷川, 1984)。相対速度テストで系統間の進化速度に差があるかどうかを調べるとしても、そのためにはあらかじめ生物種間の系統関係のトポロジーがわかっていなければならない

図2. ミトコンドリア DNA データから得られた尤度最大の系統樹 (Hasegawa and Yano, 1984).



い、真の進化速度が一定であっても、まちがった系統関係を採用した場合には、相対速度テストで系統間の進化速度に差があるように見えてしまうであろう。従ってアプリオリに進化速度の一定性を仮定しないで DNA 配列データから系統関係を知ることが必要となる。このための最良の方法が Felsenstein (1981) によって開発された最尤法に基づいた方法である (Hasegawa and Yano, 1984b)。この方法をミトコンドリア DNA の配列データに適用すると、尤度最大の系統樹は図2に示すようなもので、ヒトに最も近縁なのはチンパンジーで、ゴリラ、オランウータン、テナガザル、ウシ、マウスの順でヒトとの系統関係は遠くなる (Hasegawa and Yano, 1984a)。ヒト、チンパンジー、ゴリラの3者の系統関係に関しては、他の可能性は4.4%の危険率でしか否定できないが、オランウータンがこれら3者に対して遠い関係にあることは、たとえ進化速度が系統ごとに違っていたとしてもほとんど確かなことである。

われわれの扱ったミトコンドリア DNA 896 塩基 (Brown et al., 1982) は、2種類の蛋白質をコードしている遺伝子の一部と、3種類の転移 RNA (*tRNA*) 遺伝子を含んでいる。蛋白質をコードしている遺伝子のコドンの3番目は、塩基置換を起してもアミノ酸には変化を与えないことが多いので、他の座位にくらべて進化の過程でとても変りやすい。従って、このような座位 (232 塩基) をクラス1座位と呼び、残りの座位 (664 座位) をクラス2座位として互いに区別する。更に、T-C間、A-G間の置換、つまりトランジションは、T, CとA, Gの間の置換、つまりトランスバージョンにくらべて非常に起りやすいので、この2つの型の塩基置換も互いに区別して扱うことにする。

表1に、このように区別した上での、各動物種間の塩基の違いを示した。系統樹の一番外側のマウスから見て、ウシ、テナガザル、オランウータン、ゴリラ、チンパンジー、ヒトとの間で、塩基の違いに有意な差はない。ウシから見ても、各種霊長類との間で塩基の違いに有意な差はない。更に、テナガザルから見て、他の霊長類との間でも特に有意な差はない。このよう

表1. 哺乳動物種間のミトコンドリア DNA 塩基の違い。右上がトランジション型、左下がトランスバージョン型の違いを表わす。カッコ内はクラス1座位(232塩基)、カッコ外はクラス2座位(664塩基)に関するもの。

| | A | B | C | D | E | F | G |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| A. マウス | | 68(39) | 81(53) | 81(48) | 87(46) | 79(50) | 79(51) |
| B. ウシ | 91(82) | | 80(42) | 81(44) | 93(52) | 85(61) | 86(57) |
| C. テナガザル | 83(83) | 69(71) | | 57(59) | 65(59) | 61(64) | 59(58) |
| D. オランウータン | 90(85) | 65(65) | 18(34) | | 64(52) | 59(60) | 55(53) |
| E. ゴリラ | 85(77) | 72(67) | 19(26) | 15(18) | | 28(58) | 32(52) |
| F. チンパンジー | 86(79) | 71(67) | 18(26) | 16(18) | 5(4) | | 24(50) |
| G. ヒト | 89(77) | 70(67) | 19(26) | 15(20) | 4(4) | 3(2) | |

表2. 塩基置換確率一定モデルに基づいて計算機シミュレーションを行って得た図1の系統樹のA-Gの仮想的な塩基配列の間の違いの一例。

| | A | B | C | D | E | F | G |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| A. | | 93(42) | 66(36) | 57(36) | 56(47) | 55(39) | 59(42) |
| B. | 72(88) | | 78(46) | 75(44) | 81(36) | 84(37) | 80(47) |
| C. | 89(95) | 75(83) | | 64(48) | 58(58) | 64(50) | 62(47) |
| D. | 89(88) | 75(84) | 18(25) | | 62(67) | 61(60) | 62(59) |
| E. | 92(91) | 76(95) | 23(34) | 19(25) | | 25(49) | 17(52) |
| F. | 91(92) | 75(94) | 22(35) | 18(26) | 3(5) | | 16(52) |
| G. | 90(92) | 74(92) | 21(35) | 17(26) | 2(7) | 1(6) | |

に次々に相対速度テストを試しても、特定の系統で進化が速いとか遅いとかいった傾向は少しも見られない。例えば、クラス1座位で、テナガザルとオランウータン間のトランスバージョン型の違いが34個なのに対し、テナガザルとゴリラ、チンパンジー、ヒト間の違いが26個であることを取り上げて、進化速度が系統ごとに違っていると考える人がいるであろう。しかしこの程度の差は統計的には決して有意な差ではない。表2は、真の進化速度、つまり塩基置換確率一定のわれわれのモデルに基づいて計算機シミュレーションを行って得た仮想的なDNA配列について、表1と同じ比較を行ったものの一例である。進化速度が一定であっても、実際の塩基の違いはかなりばらつき得るものであることがわかるであろう。従って、このような見かけ上の違いは、単に統計的なゆらぎとみなすべきものなのである。もちろん相対速度テストにひっかからないような進化速度の多少の変動の可能性は否定できないが、少なくともこのデータに関して分子時計の存在を仮定することは妥当と考えられる。ミトコンドリアは卵を通してしか遺伝しないが、ミトコンドリアDNAの複製は卵細胞の分裂とは独立に、ほぼ一定の速度で起っているものと思われる。

塩基置換確率一定の確率モデルに基づいて、実際のミトコンドリアDNAのデータと最も良く適合するように分岐の年代を推定する。塩基置換の確率モデルとしては次のような定常マルコフ過程を採る。クラス k のある座位が変異可能である確率を f_k とする。変異可能座位が微小時間 dt の間で塩基 i から別の塩基 j に置換する確率 $P_{ij}^k(dt)$ を

$$P_{ij}^k(dt) = \begin{cases} \alpha_k \pi_j^k dt & \text{トランジション} \\ \beta_k \pi_j^k dt & \text{トランスバージョン} \end{cases}$$

とする。ここで π_j^k はクラス k 座位における塩基 j の組成値である。このモデルによれば、分岐してから時間 t だけ経過した塩基数 r の2種のDNA間で見られるトランジション型とトランスバージョン型の違いの期待値はそれぞれ次のようになる。

$$\begin{aligned} \overline{V(t)} &= 2fr\pi_Y\pi_R[1 + \exp(-2\beta t)] \\ \overline{S(t)} &= 2fr\{(\pi_T\pi_C + \pi_A\pi_G) \\ &\quad + (\pi_T\pi_C\pi_R/\pi_Y + \pi_A\pi_G\pi_Y/\pi_R)\exp(-2\beta t) \\ &\quad - (\pi_T\pi_C/\pi_Y)\exp[-2t(\alpha\pi_Y + \beta\pi_R)] \\ &\quad - (\pi_A\pi_G/\pi_R)\exp[-2t(\alpha\pi_R + \beta\pi_Y)]\} \end{aligned}$$

ただし、 $\pi_R = \pi_A + \pi_G$, $\pi_Y = \pi_T + \pi_C$.

分子時計はそれだけでは分岐の絶対年代を与えることはできない。どれか1つの分岐を基準に選んで、それに対してあらかじめ絶対年代を与えておかなければならない。そのような基準

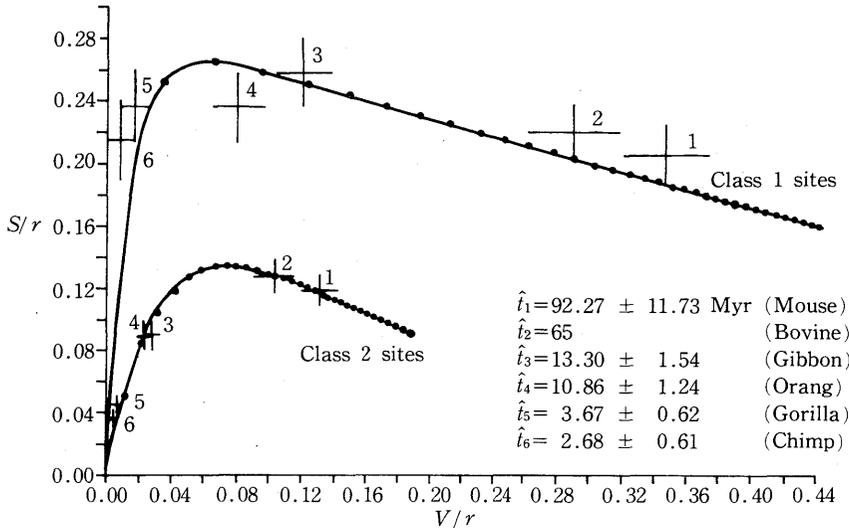


図3. 一般化最小自乗法によって得られた S/r と V/r の間の関係, 十字は $S^{(i)}/r$ と $V^{(i)}/r$ の1SDの幅を表わす。曲線に沿って並んだ小さな円の間隔が500万年である。Hasegawa et al. (1985) より

表3. ミトコンドリアDNA, η グロビン偽遺伝子, $C\epsilon$ 免疫グロブリン偽遺伝子などの分子時計による霊長類の分岐年代の推定値の比較。大文字の数字は分子時計の基準に選んだ分岐年代を表わす。±は標準偏差。単位は百万年。カッコ内は一般化最小自乗法によって得られたパラメータにもとづいて行われた100回のシミュレーションの結果の標本平均と標本分散。

| 分 岐 | ミトコンドリアDNA 分子時計 | | | η グロビン偽遺伝子時計 | | $C\epsilon$ 偽遺伝子時計* |
|--------------|--------------------------|------------|----------------------------|-------------------|------------|---------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| マウス: 霊長類 | 92.3±11.7 (91.8±11.3) | 106.5±13.5 | 129.5±21.3 (132.5±16.7) | — | — | — |
| ウシ: 霊長類 | 65 (65) | 75 | 88.2±11.4 (91.0±10.7) | — | — | — |
| 原猿類: 真猿類 | — | — | — | — | 100.3±23.6 | — |
| 新世界ザル: 旧世界ザル | — | — | — | 38 | 38 | — |
| テナガザル: ヒト | 13.3± 1.5 (13.2± 1.2) | 15.4± 1.8 | 20.3±2.1 (20.1± 1.9) | — | — | — |
| オランウータン: ヒト | 10.9± 1.2 (10.8± 0.9) | 12.5± 1.4 | 16 (16) | — | — | 16 |
| ゴリラ: ヒト | 3.7± 0.6 (3.7± 0.5) | 4.2± 0.7 | 5.6±1.1 (5.5± 0.9) | 5.8±0.6 | 1.0± 4.6 | — |
| チンパンジー: ヒト | 2.7± 0.6 (2.7± 0.4) | 3.1± 0.7 | 4.2±1.1 (4.2± 0.8) | 5.2±0.5 | 6.7± 3.8 | 5.9±? |

* Kyong-Ja Hong et al. (1984)

としては、化石の解釈の任意性になるべく入り込まないものが望ましい。われわれは基準として霊長類とウシの分岐、つまり図2の分岐2を選び、それを今から6,500万年前とした。これ以前に哺乳類のこの2つのグループが分岐したという化石上の確かな証拠は存在せず (Novacek, 1982; Savage and Russell, 1983), またこの時期に恐竜が絶滅したことから (Alvarez, 1980), それを引き金になって哺乳類の適応放散が起ったと考えるのが自然だからである。

このような基準を選んで、図2のその他の分岐の年代、および $f_1, a_1, \beta_1, f_2, a_2, \beta_2$ のパラメータを、一般化最小自乗法によりデータと最も良く合うように選ぶ。その結果、ヒトに至る

系統からマウス, テナガザル, オランウータン, ゴリラ, チンパンジーがそれぞれ分かれたのが今から 9227 ± 1173 , 1330 ± 154 , 1086 ± 124 , 367 ± 62 , 268 ± 61 万年前 (±は標準偏差) ということになった (図3および表3の第1欄, Hasegawa et al., 1985).

ただし霊長類とウシの分岐年代として採った6500万年は絶対的なものではなく, 実際には7500万年くらいまで遡る可能性はある (Novacek 私信). こちらを基準として分子時計をセットした場合には, 表3の第2欄のように全体の時間スケールが75/65だけ大きくなる.

霊長類とウシの分岐が6500万年から7500万年前までの間とすると, 分岐してから以後の塩基置換確率が時間的に一定ならば, ヒトとチンパンジーとが分かれたのは 270 ± 60 から 310 ± 70 万年前までの間ということになる. ここで2つの点に注意しなければならない. まず第一に, ミトコンドリアDNAは母性遺伝をするので, 異種間で交雑が起こった場合に, ミトコンドリアDNAが種の壁を越えてそっくりそのまま別の種に移ってしまうことがあり得るということである (Ferris et al., 1983). われわれがミトコンドリアDNAの分子時計から得た年代は, ヒトの祖先集団とチンパンジーの祖先集団との間で, そのような転移が起こった年代に対応しているのかもしれない. 霊長類の中では, アヌビスヒヒとマントヒヒ, アカオザルとディアデムグエノンなどの異種間で, 生殖能力のある雑種が自然条件下でかなりひんぱんに産まれていることが知られている. さらに, チンパンジー, ゴリラ, 更には多分ヒトの祖先では, 他の多くの霊長類と違って, 集団間を移籍するのは雄ではなくて雌の方である. したがって, 雌の移籍が異種間で行われた場合, ミトコンドリアDNAがこれらの種間で転移することは充分に可能であったと思われる. この点で, エチオピアのハダールとタンザニアのラエトリにおける380万年前から260万年前の地層から見つかり, *Australopithecus afarensis* と総称されているヒト上科の化石は, ヒト科 (ヒトの祖先) とオランウータン科 (チンパンジーあるいはゴリラの祖先) の混ざったものであるというFerguson (1983) の新しい解釈は興味深い. なぜならば, ヒトの祖先とチンパンジーあるいはゴリラの祖先がその頃, その地域で隣接して棲んでいた可能性が示唆されるからである.

第二の点は, マウスから見た相対速度テストで霊長類とウシとの間で進化速度に差が見られなかったとしても, 霊長類とウシとが分かれてからの長い進化の歴史を通じて分子進化速度に多少の変動はあったかもしれない. その場合, 分子時計の基準としては霊長類とウシとの分岐などという古いものを採らずに, ヒトとオランウータンとの分岐といった比較的新しいものを採るほうが望ましい. この分岐が1600万年前であったとすると, 表3の第3欄にあるように, ヒトの系統からテナガザル, ゴリラ, チンパンジーが分かれたのが, それぞれ 2030 ± 210 , 560 ± 110 , 420 ± 110 万年前 (±は1SD) となる.

3. 核DNAの分子時計

このようなミトコンドリアDNA分子時計の不確定さを検討するためには, 核DNAも調べてみる必要がある. 最近われわれはミトコンドリアDNAの場合と同じ方法で, 核DNAの偽遺伝子の一種, η グロビン遺伝子の塩基配列データ (Chang et al., 1984; Harris et al., 1984; Goodman et al., 1984) を解析した (Hasegawa et al., 1985). 真猿類のデータとしては, ヒト, チンパンジー, ゴリラのほかには新世界ザルのヨザルのものがあるので, 新世界ザルと旧世界ザルの分岐を基準として選び, これを3800万年前とした. 南米に霊長類が登場するのは, およそ3500万年前の漸新世からで, 彼らはアフリカから渡ってきたと考えられている (Ciochon and Chiarelli, 1980) から, この基準は妥当なものであろう. この偽遺伝子の分子時計によると, 表3の第4欄のように, ヒトの系統からゴリラとチンパンジーが分かれたのがそれぞれ580

±60, 520±50 万年前となる (Hasegawa et al., 1985). これは 2074 塩基座位 (欠失や挿入をふくむ座位は除く) のデータから得られたものである. この偽遺伝子は原猿類のブラウンキツネザルにも見られる. ただしキツネザルにいたる進化の過程で, この遺伝子は不等交叉を起こしており, 真猿類の遺伝子と相同な配列は, 746 塩基の部分に限られる. このデータに関しても同様に, 新世界ザルと旧世界ザルの分岐を 3800 万年前として解析すると, 表 3 の第 5 欄に示すようになる. データが少ないため, ゴリラやチンパンジーの分岐に関しては誤差が大き過ぎる. これに関しては第 4 欄の方を採るべきである. 一方, 原猿類と真猿類の分岐が 100.3 ± 23.6 百万年前となる. 古生物学の方ではこの分岐はおよそ 5500 万年前と考えられている. \pm は 1SD を示すから, $1.96SD$ (95% 信頼区間) を採れば分子時計の結果は必ずしもこれと矛盾しない (95% 信頼区間の下限は 5310 万年になる). それにしても推定年代の平均値は少し古過ぎるようなので, 原猿類の系統, あるいは原猿類と真猿類の 2 つの系統の進化の初期において, 分子進化速度が現在の真猿類のそれにくらべて速かったという可能性もある. この点に関してもっとはっきりしたことを言うためには, DNA のデータをもっとたくさん蓄積して, 分子時計の推定の誤差を小さくすることが必要である.

表 3 のミトコンドリア DNA 分子時計と η グロビン偽遺伝子分子時計の結果をくらべてみて残念に思うのは, この 2 つの分子時計に共通の分岐がヒトとチンパンジーおよびゴリラの分岐のデータしかないということである. そのため本稿で示したいくつかの可能性のうちのどれが真実であるかを定めることができなかった. 例えば, η グロビン偽遺伝子のデータとしてオランウータンやテナガザルのものをつけ加わったり, ミトコンドリア DNA のデータとして新世界ザルのものをつけ加わったりすれば, 分子進化速度の一定性やヒト上科における分岐年代に関してもっとはっきりしたことがわかるようになるであろう. 更に旧世界ザルのデータとしては, ヒト上科のものだけではなく, オナガザル上科のものも望まれる.

分子時計に関して大事なことは, DNA のこの種のデータが大量に蓄積することにより, たとえ分子進化速度が系統ごとに変動したとしても, その変動を定量的に評価することができ, 分岐年代が推定できるということである. 化石による分岐年代の推定は, 化石が断片的にしか見つからなかったり, 化石の解釈に任意性があったりして, 必ずしも確実なものではない. 従って, 分子時計は化石証拠の不完全性を補う強力な武器といってよいであろう. 今後, このようなデータが蓄積することによって, われわれ自身の属する種がどのような由来をもつものであるかが更に明らかになってゆくであろう. またその際, 新しい化石の発見ももちろん重要な貢献をするに違いないが, チンパンジーやゴリラの祖先の化石の発見が特に待ち望まれる. 人類の起原を明らかにすることは, 同時にチンパンジーやゴリラの起原を明らかにすることでもあるはずである. 従来の化石の探求は, この点でヒトにだけ偏り過ぎていたように思われる.

引用文献

- Alvarez, L.W., Alvarez, W., Asaro, F. and Michel, H.V. (1980). Extra-terrestrial cause for the Cretaceous-Tertiary extinction. *Science*, **208**, 1095-1108.
- Brown, W.M., Prager, E.M., Wang A. and Wilson, A.C. (1982). Mitochondrial DNA sequences of primates: tempo and mode of evolution, *J. Mol. Evol.*, **18**, 225-239.
- Chang, L.Y.E. and Slightom, J.L. (1984). Isolation and nucleotide sequence analysis of the β -type globin pseudogene from human, gorilla and chimpanzee, *J. Mol. Biol.*, **180**, 767-784.
- Ciochon, R.L. and Chiarelli, A.B. (1980). *Evolutionary Biology of the New World Monkeys and Continental Drift*, Plenum Press, New York.
- Felsenstein, J. (1981). Evolutionary trees from DNA sequences—a maximum likelihood approach, *J. Mol. Evol.*, **17**, 368-376.

- Ferguson, W.W. (1983). An alternative interpretation of *Australopithecus afarensis* fossil material, *Primates*, **24**, 397-409.
- Ferris, S.D., Sage, R.D., Huang, C.-M., Nielsen, J.T., Ritte, U. and Wilson, A.C. (1983). Flow of mitochondrial DNA across a species boundary, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **80**, 2290-2294.
- Goodman, M., Koop, B.F., Czelusniak, J., Weiss, M.L. and Slightom, J.L. (1984). The η -globin genes, its long evolutionary history in the β -globin gene family of mammals, *J. Mol. Biol.*, **180**, 803-823.
- Harris, S., Barrie, P.A., Weiss, M.L. and Jeffreys, A.J. (1984). The primate $\psi\beta 1$ gene, an ancient β -globin pseudogene, *J. Mol. Biol.*, **180**, 785-801.
- 長谷川政美 (1984). DNA からみた人類の起原と進化—分子人類学序説, 海鳴社.
- 長谷川政美 (1985). 分子時計と人類進化, 遺伝, **10**月号, pp. 45-49.
- Hasegawa, M. and Yano, T. (1984a). Phylogeny and classification of Hominoidea as inferred from DNA sequence data, *Proc. Japan Acad.*, **60B**, 389-392.
- Hasegawa, M. and Yano, T. (1984b). Maximum likelihood method of phylogenetic inference from DNA sequence data, *Bull. Biometric Soc. Japan*, **5**, 1-7.
- Hasegawa, M., Yano, T. and Kishino, H. (1984a). A new molecular clock of mitochondrial DNA and the evolution of hominoids, *Proc. Japan Acad.*, **60B**, 95-98.
- Hasegawa, M., Kishino, H. and Yano, T. (1984b). ミトコンドリア DNA の分子時計—人類の起原と進化, 統計数理研究所彙報, **32**, 59-70.
- Hasegawa, M., Kishino, H. and Yano, T. (1985). Dating of the human-ape splitting by a molecular clock of mitochondrial DNA, *J. Mol. Evol.*, **22**, 160-174.
- Kimura, M. (1983). *The Neutral Theory of Molecular Evolution*, Cambridge Univ. Press, Cambridge.
- Kyong-Ja Hong, 植田信太郎, 佐子山豊彦, 本庶 佑 (1984). オランウータンの免疫グロブリン ϵ 鎖遺伝子の単離とその構造, 日本遺伝学会第 56 回大会 (11 月 25 日三島).
- Novacek, M.J. (1982). Information for molecular studies from anatomical and fossil evidence on higher eutherian phylogeny, in (Goodman, M. ed.) *Macromolecular Sequences in Systematic and Evolutionary Biology*, Plenum Press, New York, pp. 3-41.
- Savage, D.E. and Russel, D.E. (1983). *Mammalian Paleofaunas of the World*, Addison-Wesley, London.
- Vogel, F. and Rathenberg, R. (1975). Spontaneous mutation in man, in (eds. Harris, H. and Hirschhorn, K.) *Advances in Human Genetics*, Vol. 5, Plenum Press, New York, pp. 223-318.
- Vogel, F., Kopun, M. and Rathenberg, R. (1976). Mutation and molecular evolution, in (eds. Goodman, M. and Tashian, R.E.) *Molecular Anthropology*, Plenum Press, New York, pp. 13-33.
- Wilson, A.C., Carlson, S.S. and White, T.J. (1977). Biochemical evolution, *Ann. Rev. Biochem.*, **46**, 573-639.

補 足

最近, オランウータンとアカゲザルの η グロビン偽遺伝子の塩基配列が決定され (Koop et al., *Nature*, **319**, 234 (1986)), そのために核 DNA 分子時計の精度が高まり, ヒトの進化に関してよりはっきりした描像がえがけるようになってきた. 詳細は長谷川 (科学, 1986 年 4 月号) を参照のこと.