

題名	進化生物学の理論と現実
Title	Theory and Reality of Evolutionary Biology
著者名	根井 正利
Author(s)	Masatoshi Nei
言語 Language	日本語・英語 Japanese, English
書名	稲盛財団：京都賞と助成金
Book title	Inamori Foundation: Kyoto Prize & Inamori Grants
受賞回	29
受賞年度	2013
出版者	公益財団法人 稲盛財団
Publisher	Inamori Foundation
発行日 Issue Date	8/20/2014
開始ページ Start page	142
終了ページ End page	179
ISBN	978-4-900663-29-9

## 進化生物学の理論と現実

根井正利



With my father, ca. 1934 父と (1934年頃)  
Fig. 1

このたびは、権威ある京都賞を基礎科学部門生物科学分野で受賞でき、非常に名誉なことと思うと同時に恐縮しています。私は、50年以上にわたって集団遺伝学と進化生物学の研究をしてきました。本日は、これまでの人生を振り返るとともに、どのような研究をしてきたかをお話したいと思います。

### 1. 家族のことと子ども時代

私は1931年1月2日に、宮崎県的那珂という小さな村で生まれました。那珂は宮崎市から北へ15キロほどのところに位置していました。(現在では宮崎市の一部になっています。) 私が生まれた当時、私の家は焼酎の醸造をしていて、かなり繁盛していました。しかし、この家業は、祖父の根井源蔵の経営ミスもあり、1930年代の大恐慌で、ほどなく倒産のうきめに逢いました。この倒産の後、私の父、根井正 (Fig. 1) は、独立して、一家のために残された田んぼの一部を使って農業を始めました。父も母(根井まさえ)も働き者だったので、倒産の時に失った土地のほとんどを徐々に取り戻しました。

両親には2人の息子と6人の娘がおりました。私は上から2番目の子どもで、長男でした。しかしながら、4番目に生まれた弟は、赤痢にかかり3歳で亡くなりました。抗生物質のない1936年のことでした。これは私にとって最初の心を痛める出来事で、彼の死の瞬間を決して忘れることができません。この出来事を除けば、私たち家族は、当時の日本の田舎としてはありふれた普通の生活を送っていました。食べ物

## Theory and Reality of Evolutionary Biology

Nei Masatoshi

I am honored and humbled to receive the prestigious Kyoto Prize for the basic sciences of biology. I have been studying population genetics and evolutionary biology for more than 50 years. Today I would like to talk about a brief history of my life and what I have done in my scientific career.

### 1. My Family and Childhood

I was born on January 2, 1931, in a small village of Miyazaki Prefecture called Naka, about 15 km north of the city of Miyazaki in Kyushu Island of Japan. (It now belongs to the city of Miyazaki administratively.) At the time when I was born, my family operated a fairly prosperous business of liquor (shochu) making. However, this family business soon became bankrupt mainly because of the Great Depression in the 1930s and partly because of the mismanagement of my grandfather, Genzo Nei. After this bankruptcy, my father, Tadashi Nei, started an independent business as a farmer using a small portion of rice fields retained for the family (Fig. 1). My father and mother, Masae Nei, were both hard-workers and gradually regained most of the land they lost at the time of bankruptcy.

They had two boys and six girls as their children, and I was the second child and the first son. However, my brother, who was the fourth child, died at the age of three because of dysentery. This happened in 1936 when there were no antibiotics. This was the first traumatic event in my life, and I never forget the moment of his death. Except for this event, our family had a normal life, which was common in the rural area of Japan at that time. We had plenty of food, and we played a lot with our friends, going fishing and bird trapping. However, education was not particularly emphasized. In elementary school, we used nationally standardized textbooks, and our parents bought virtually no other supplementary books or magazines. In 1937 when I entered in the elementary school, the Japan-China War (invasion of the Japanese army into China) broke out, and in 1941 World War II (The Pacific War) started. In this period we were taught to be loyal to the country and sacrifice our lives for the glory of the country. This tendency was strengthened as the war expanded worldwide. For this reason, most people endured poor life (Fig. 2) and supported the military machine.

Near the end of World War II, most Japanese cities were attacked by American bombers and burned out. The city of Miyazaki was no exception, and we often saw the city being bombed and burned at night from our village. Unexpectedly, part of our rural village was also bombed in the morning of April 18 of 1945. This bombing destroyed



は豊富にあり、私たちは魚釣りに出かけたり、小鳥を捕まえたりして、友だちとも大いに遊びました。しかし、教養はそれほど重視されませんでした。小学校では、国定教科書を使いましたが、両親がその他の副読本や雑誌を買ってくれることは殆どありませんでした。小学校に入学した1937年、日中戦争(日本軍の中国侵攻)が勃発し、1941年には第二次世界大戦(太平洋戦争)が始まりました。戦争中、国民は、国家に忠誠を尽くし、国のために命を捧げるようにと教育されました。この傾向は戦争が世界中に拡大するにつれて強化されました。それゆえに、国民のほとんどは窮乏生活に耐え(Fig. 2)、軍隊を支えたのです。

第二次世界大戦が終わりに近づくと、日本の都市の大半はアメリカの爆撃機による空襲で焼け野原になりました。宮崎市も例外ではありませんでした。夜になると、市がたびたび空襲を受け、火が燃え上がるのを私たちの村からも見ることができました。予想外でしたが、1945年4月18日の朝、私たちの村の一部に対しても空襲がありました。この空襲で多くの家屋が破壊され、親戚の4人を含む50人以上が亡くなりました。父の田んぼにも爆撃による大きな穴がいくつかできました。少年だった私は爆撃を受けた地域に走って行きましたが、すでに息絶えた人々や、深い傷を負い、助けを求めて叫んでいる人たちが目に飛び込んできました。しかし、医学的な知識がなかった私はどうすることもできませんでした。私たちの村は九州の太平洋側に近く、アメリカ軍の日本本土への最初の上陸目標になると考えられていました。

第二次世界大戦は、1945年8月15日、突然に終結しました。昭和天皇が、ラジオ放送を通じて、アメリカとその同盟国に対し無条件降伏したと発表しました。このことは多数の日本国民の心に戸惑いと混乱を引き起こしましたが、内乱が起こることはありませんでした。私自身は戦争の終結を喜んで受け入れました。もし、あと1ヶ月戦争が続いていたら、私は死んでいたかもしれなかったからです。第二次世界大戦終戦間近の頃には、中学校のほとんどが閉鎖され、生徒たちは軍事工場で働くことを余儀なくされたり、夫が徴兵されたために女手だけとなった農家の手伝いをさせられたりしました。つまり、ほとんどの学校の授業はなくなりました。戦後、学校は再開されましたが、学習への意欲はあまり感じられませんでした。加えて、日本占領連合国軍最高司令官のダグラス・マッカーサー元帥は、日本の教育制度の一連の改革を実施しました。

この異常な戦時や社会的混乱に関わらず、私たちは、少なくとも小学校ではしっかりした標準的な授業を受けました。当時の私は、普通の少年で、科学者になる気な



Elementary school class photo, 2<sup>nd</sup> grade, (4<sup>th</sup> row, leftmost).  
At war time, no shoes were allowed for children except in winter.

小学2年生の時のクラス写真(4列目左端) 戦時中で冬期を除き生徒は裸足。

Fig. 2

many houses and killed more than fifty people, including four of my relatives. Some of my father's rice fields were also bombed, and big craters were formed. As a young boy I rushed to the bombed area and found that some people were already dead while others were severely wounded and crying for help. However, I could do nothing for them because I had no medical knowledge. Our village was located at the Pacific side of Kyushu Island and was considered as the prime target of invasion of the American military force into the mainland Japan.

World War II suddenly ended on August 15, 1945. The Emperor of Japan announced by radio that the Japanese government surrendered unconditionally to the American and Allied forces. This caused a confusion and chaos in the minds of many Japanese, but no civil war occurred. For myself, I welcomed the end of the war because if the war continued for another month I would have been most probably killed. Near the end of World War II, most secondary schools were closed, and the students were forced to work in military factories or help female farmers whose husbands were drafted for the war. This meant that most classes in schools were cancelled. After the war, schools were opened, but there was not much enthusiasm for learning. Furthermore, General Douglas MacArthur, who was the Supreme Commander of the Occupation of Japan, introduced a series of reforms for the educational system in Japan.

Despite this unusual war-time and social turmoil, we received a solid and standard education at least in elementary school. At this time I was a normal boy and had no intention to become a scientist. I was the only son in my family, and my father wanted me to become a farmer to succeed his business. For this reason, he never encouraged me to study hard in school. Yet, I excelled in most study subjects and received a



ど全くありませんでした。私が家族の中でただ一人の男子だったため、父は私に家業を継いで農夫になって欲しいと考えていました。ですから、私に学校の勉強を頑張るようにというようなことは決して言いませんでした。それでも、私はほとんどの科目でよい成績を修め、学年の終わりに毎年優等賞を受けていました。

私は小さい頃から好奇心が旺盛でした。特に、色々な機械がどうして正しく動くのかを知りたいと思っていました。ある日、大きな壁掛け時計がどのようにして時を刻んでいるのかを知りたくて分解したのですが、元通りに復元できなかったことを覚えています。また、納屋で縄をなう機械の仕組みを知りたくて機械を触っていたら、自分の指先を切ってしまったこともありました。その時の傷が治るまでには3、4年かかりました。しかし、もっと大きな事故はその後で起こりました。戦時中に使われていた爆弾の発火装置を分解していた時のことでした。私は、田んぼのあちらこちらに落ちていた発火装置のいくつかを拾ってきて、発火装置の中を見ようとペンチで開けようとした時、それが爆発したのです。（実は、それが発火装置であるというのは、実際に発火するまで知らなかったのです。）それは大きな爆発ではありませんでしたが、左目の瞳孔を傷めてしまいました。父は動転し、直ぐに私を宮崎市内の眼科医に連れて行きました。医師の診断では1ヶ月ほど入院すれば完治するということでしたので、その診察結果に従いましたが、傷は治りませんでした。従って私の左目は今でも見えません。

この事故は、私が15歳の時に起き、色々な意味で私の人生を変えました。まず、距離感がなくなり、友だちと球技をして遊ぶことができなくなりました。第二に、ほとんどの人は私の目の怪我のことに気付かなかったのですが、この怪我は私にある種の劣等感をもたらし、それにより人付き合いが悪くなりました。しかし、この事故は、私の人生に良い影響も与えました。入院している間に、私は、戦後になって出版され始めたばかりの様々な本を読み始めました。本を読むためには、左目が見えないことは問題ではありませんでした。私は、戦前の中学校で使われていた教科書も何冊か読みました。また、従兄弟の1人が戦前の高校と大学に行っており、幸運にも使った教科書を全部残していました。これらの本に目を通す中で、私は数学、物理、化学などに余りにも無知であることに気付きました。特に英語がだめでした。戦時中、英語は敵国の言葉ということで、学校では教えなかったからです。そこで、本を読むことで、これらの科目を自分で勉強することにしました。もし私が農家を継いで欲しいという両親の願いに従っていれば、これは必要なかったのですが、色々なこと

certificate of excellence at the end of each school year.

I have been a man of curiosity from the time when I was young. Particularly, I wanted to know how various machines worked properly. I remember that one day I decomposed a large wall clock to find out how it worked but I could not reassemble it. I also sliced the tip of my forefinger in the process of figuring out the mechanism of a rope-making machine in our barn. The scar made on my finger at the time remained unhealed for three or four years. However, a more serious incident occurred when I was decomposing the ignition equipment for a war-time bomb. I had collected several ignition equipments that were scattered in various parts of our fields. To see the inside of the ignition, I tried to open it with a pair of pliers. The ignition then exploded. It was not a big explosion but serious enough to damage the pupil of my left eye. My father was very upset and immediately took me to an eye doctor in the city of Miyazaki. The doctor's prognosis was that my eye would heal if I stayed in his clinic for about a month. So, I followed his advice, but the damage never healed, and my left eye is still blind.

This incidence occurred when I was fifteen years old and changed my life in various ways. First, I lost my sense of measuring spatial distance, so that I could no longer play ball games with my friends. Second, this generated some kind of inferiority complex for me and made me less sociable, though most people did not notice my eye injury. However, this incidence also had a positive effect on my life. While I was in the clinic, I started to read various books, which were just about being published after the war. For this purpose, the loss of my left eye sight did not matter. I also read several textbooks, which were used in the pre-war secondary schools. Fortunately, I had one cousin who went to a pre-war high school and a university, and he had kept all the textbooks he used. Looking through these books, I came to realize how ignorant I was about mathematics, physics, chemistry, etc. I was particularly poor in English, because English was the language of our enemy and was not taught during the war time. I then decided to learn these subjects by myself by reading books. If I had followed the advice of my parents to become a farmer, this would not have been necessary. However, my curiosity to know various things had an overriding power.

I then worked hard to learn the subjects I missed during the war, even reducing my sleeping hours. This was the hardest time in my entire life, but this hard work eventually paid off. When I graduated from our high school, I was the top student in my class. When I took the aptitude test similar to the American ACT test for college entrance, I was one of the few highest ranking students in the entire Miyazaki Prefecture. Because of these achievements, two teachers of the school visited my home



を知りたいという私の好奇心が勉強することを最優先にしたのです。

それから、私は戦争でできなかった勉強を、睡眠時間を削ってでも、一生懸命にしました。これは私の人生の中でも最もよく勉強した時期でしたが、そのがんばりは、その後、報われたのです。高校を卒業する時には、成績はクラスでトップでした。その頃大学受験するには、米国のACTテストに似た適性検査を受ける必要がありましたが、私は、このテストにおいて、宮崎全県で数少ない最高成績位の1人になりました。これを見て、高校の先生2人が、私を大学に進学させるようにと父を説得するために私の家にまで訪ねてきました。父は、私の大学進学を承諾しましたが、その条件は自宅から通える宮崎大学で農業を学ぶことでした。様々なことを自分で学ぶという習慣はこの時に養われ、現在でも変わっていません。また、書物を読むか原論文を読むかして、自分で確かめられない限り、聞いたことを信じないという傾向もこの頃から変わっておりません。

## 2. 大学での学生生活

宮崎大学は1949年に創立された新しい大学で、マッカーサー統治下で確立された新しい大学制度に基づいて運営されていました。最初の2年間は一般教養科目を受講しなければなりませんでした。この制度は、数学、物理、化学といった基礎科学に関心のあった私にはよく合っていました。高校では、数学と物理が好きでした。大学に入ると、量子化学入門の課目があり、これには非常に興味を惹かれました。しかし、私がもっと興味を持ったのは生物学の講義で聞いたトーマス・モーガンの遺伝子の染色体説でした。その後、文献調査をしていたら、集団遺伝学という学問分野があり、そこでは数学が頻繁に使われていることを知りました。私は、図書館で、集団遺伝学者のS・ライト、J・B・S・ホールデン、R・A・フィッシャーの論文を読み始めました。こうして、私は遺伝学で学士号を得る決心をしました。しかし、私たちの遺伝学の教授は、細胞遺伝学者で、集団遺伝学には関心がありませんでした(Fig. 3)。それでも、私は理論集団遺伝学に関する論文を英語でなんとか書き上げ、1953年の育種学雑誌第1巻3号に発表しました。

当時の日本には、集団遺伝学の理論に詳しい遺伝学者はほとんどいませんでした。ですから、自分で原論文を読んで勉強するほかなかったのです。(実際には、国立遺伝学研究所の木村資生先生がこの学問分野を意欲的に研究しておられましたが、私はそのことを知りませんでした。) 集団遺伝学は、遺伝子頻度の変化を調べて生物集団



Prof. Katayama and his lab, Miyazaki University, 1953 (leftmost).  
宮崎大学の片山研究室にて(左端)(1953年)  
Fig. 3

to persuade my father to let me go to college. He then approved it on the condition that I should study agriculture in the University of Miyazaki so that I could commute from home. My habit of learning various things by myself developed during this period, and it has not changed for my entire life. I have also developed my tendency not to trust what I hear unless I confirm it by reading books or original papers.

## 2. Student Life in Universities

The University of Miyazaki was a new university established in 1949 and operated by the new university system established by the McArthur regime. We had to take a liberal arts education in the first two years. This system was good for me, because I was interested in basic sciences such as mathematics, physics, and chemistry. In high school, I liked mathematics and physics. In college we learned an elementary quantum chemistry, which I found fascinating. Another class that excited me was a biology course, in which we learned Thomas Morgan's chromosome theory of genetics. Conducting literature search, I then came to know that there is a field called population genetics, in which mathematics is used extensively. I then started to read the papers written by population geneticists S. Wright, J. B. S. Haldane, and R. A. Fisher in the library. For this reason, I decided to study genetics for my B. S. degree. However, our genetics professor was a cytogeneticist and was not interested in population genetics (Fig. 3). Nevertheless, I managed to write a paper on theoretical population genetics in English and publish it in a Japanese journal in 1953.

At that time there were very few geneticists who were acquainted with population



の遺伝的变化を研究する学問です。従って、進化、動植物育種、そして遺伝的疾患の理解に役立つと考えられていました。私は農学部にいたものですから、集団遺伝学を植物育種にもっと役立てたいと思ったものです。

こうした理由もあって、私は京都大学の大学院に進学することにしました。京都大学は日本の一流大学で研究設備も整っていました。しかし、ここでも集団遺伝学専門の教授は1人もいませんでした。ただ、教授の1人(赤藤克己先生)はメンデル遺伝学者で、量的形質の遺伝機構の研究をしていました。また、有名な木原均教授もおられました。木原先生は、小麦の近縁種を使って古典的なゲノム解析をしておられました。また、三倍体の特性を利用して種なしスイカも作られました。私は、京都大学でも宮崎大学の時と同様に全額支給奨学金を得ていましたので、経済的な心配をする必要はありませんでした。

### 3. 量的形質の集団遺伝学

先に述べましたように、赤藤先生は量的遺伝学の研究をしておられましたが、その手法は古く、私はより良い手法を開発したいと思いました。この頃、イギリスのケネス・マザーが『統計遺伝学』を出版し、この中で、量的形質の遺伝的基礎の新しい解析手法を提案しました。この手法を使うと、量的形質の全分散を相加遺伝分散(VA)、優性分散(VD)、及び環境分散(VE)に分解することができました。私は、すぐに、この手法を異なる形質間の共分散分析に使えるような統計的方法を考案しました。そして、イネの形質のいくつかについて分散・共分散成分を、3、4世代にわたる実験を行って、推定することにしました。イネは一年生植物ですから、この実験は、数人の研究助手の力を借りて、3、4年を要しました。この実験で、草丈、開花期などの形質について遺伝分散・共分散の成分を推定することができましたが、理論的予想と実験結果はとりたてて高い一致を示しませんでした。私は、この結果が年毎の環境変化に起因するものだとして結論付けました。同時期に、私は、量的形質の遺伝率の有意性を調べる統計手法も開発しました。それで、私は2つの結果を合わせて博士(農学博士)論文を書き、1959年に認定されました。また、博士号を受ける直前には、京都大学植物育種研究室の助教授に任じられました。

この過程で、私は、野生植物集団と動物集団における量的形質の遺伝的解析が非常に困難であり、集団の進化的変化を理解するためには研究対象の形質を制御する遺伝

genetics theory in Japan. I therefore had to study the subject by myself by reading original papers. (Actually, Motoo Kimura at the National Institute of Genetics was actively studying this subject, but I did not know it.) Population genetics is for studying the genetic change of populations by examining gene frequency changes, and therefore it was considered to be useful for understanding evolution, animal and plant breeding, and genetic diseases. Because I was in the college of agriculture, I wanted to make population genetics more useful for plant breeding.

Partly for this reason, I went to the graduate school of Kyoto University, which was a prestigious university in Japan and had good research facilities. In this university too, however, there were no professors who specialized in population genetics, but one professor (Katsumi Syakudo) was a Mendelian geneticist and was analyzing the genetic control of quantitative characters. There was also a famous professor named Hitoshi Kihara, who initiated a classical genome analysis with wheat species. He also had produced seedless watermelon by using the property of triploidy. In this university as well as in the University of Miyazaki, I had a full-time scholarship, so I did not have to worry about financial problems.

### 3. Population Genetics of Quantitative Characters

As mentioned above, Professor Syakudo was working on quantitative genetics, but his methodology was old. I then wanted to develop a better method. Around this time, Kenneth Mather in England published a book called "Biometrical Genetics." In this book a new way of analyzing the genetic basis of quantitative characters was presented. In this method one could decompose the total variance of a quantitative character into the additive genetic variance (VA), dominance variance (VD), and environmental variance (VE). I soon extended this method for the analysis of covariance between different characters. I therefore decided to estimate the variance and covariance components of several characters of rice plants by doing experiments for three or four generations. Because rice was an annual plant, this experiment required three or four years of work with the help from a few research assistants. In this experiment, I could estimate the components of genetic variances and covariances for characters such as plant height, flowering time, etc., but the agreement between the theoretical expectations and experimental results was not particularly high. I concluded that these results were due to environmental changes in different years. During this period, I also developed a statistical method for testing heritability of quantitative characters.





With Prof. M. Kimura (left) in Mishima, Japan, 1986  
木村資生先生(左)と 静岡県三島市にて (1986年)  
Fig. 4

子の研究が必須であることに気がきました。この経験は、その後の進化研究に意味のある統計的手法を開発するために重要なことでした。

#### 4. アメリカの大学への留学

私は博士論文を完成させた後、アメリカの様々な大学に行くことのできるロックフェラー財団奨学金を得ました。これには、当時すでに面識のあった木村資生先生の助けもありました(Fig. 4)。この奨学金は、自分で選んだ一流大学に行って研究をすることができました。また、様々な研究機関を訪れる旅費まで提供されました。私が最初に選んだ本拠とする大学はカリフォルニア大学デービス校でした。同校のロバート・アラード教授が植物育種に集団遺伝学を適用することに意欲的に取り組んでいたからです。私は、1960年6月から半年間、デービス校に滞在しました。しかし、行って分かったのですが、アラード教授は、私が京都大学でしていたことと本質的に同じことをしていました。そのため、私は、本拠とする大学をノースカロライナ州立大学に移すことにしました。この大学はノースカロライナ州の州都、ローリーにあり、複数遺伝子座に関する理論集団遺伝学の研究が活発に行われていました。京都大学時代の友人、小島健一(Fig. 5)が同校の准教授だったことも理由になりました。

しかし、デービス校に行ったことが時間の無駄であったわけではありません。英語を学ぶことができたからです。アメリカに行く前には、私は英語の論文をあまり苦勞せず書くことができたので、アメリカに行っても問題なく生活していけるだろ



Ken-ichi Kojima (left) and Therese Kelleher  
at North Carolina State University  
小島健一君(左)とテレーズ・ケラハー  
ノースカロライナ州立大学にて

Fig. 5

I therefore combined these results and wrote a Ph.D. thesis (for Doctor of Agriculture), and this thesis was approved by the university in 1959. Just before I received my Ph.D. degree, I was appointed as an assistant professor of the Laboratory of Plant Breeding in Kyoto University.

In this process I learned that the genetic analysis of quantitative characters in wild plant and animal populations is very difficult and that to understand the evolutionary changes of populations we must study the genes controlling the characters under investigation. This experience was important for me to develop meaningful statistical methods for the study of evolution in later times.

#### 4. Visit to US Universities

After I finished my Ph.D. thesis, I obtained a Rockefeller Foundation Fellowship to visit various universities in the United States, partly because of the help of Professor Motoo Kimura, with whom I was already acquainted (Fig. 4). This fellowship allowed me to choose a major university of my choice and to do research. However, they also gave me travel funds to visit various research institutions. I first chose the University of California at Davis as my home university, because Professor Robert Allard there was active in applying population genetics for plant breeding. I therefore stayed at Davis for about 6 months from June, 1960. However, staying at Davis, I found that Allard was doing essentially the same thing as what I did in Kyoto University. I therefore decided to change my home university to North Carolina State University at Raleigh, where theoretical population genetics with multiple genetic loci was being studied actively. The



うと考えていました。現実は大きく違っていました。すぐに、英語を書くこと、話すこと、そして聞くことは大変違うことだということに気付きました。私の英語の発音はひどく、聞く力も劣っていましたので、デービスに着いた時には、アメリカ人とまともな会話ができませんでした。これには意気消沈しました。そして真剣に英会話を勉強せざるをえませんでした。基本的な英会話を学ぶのに半年かかりましたが、私は理論集団遺伝学については、多くのアメリカ人遺伝学者より豊富な知識を持っていましたので、この話題については意義のある議論ができました。そのため、私は、1960年の冬に中西部(ウイスコンシン州、ミネソタ州、そしてアイオワ州)のいくつかの大学を訪問し、シュール・ライト、ジェームズ・クロー、J・L・ラッシュなどの著名な集団遺伝学者にお目にかかることができました。この出張で最も印象に残った人はシュール・ライトでした。誠実で非常に知識のある人物でした。

1961年1月に、私はデービスからローリーに移りました。ノースカロライナ州立大学では、小島健一やクラーク・コッカーハムを始め何人かの理論集団遺伝学者がいて、この人達と議論することができました。ここで、私は人為選択の効率性に関する連鎖の強さと遺伝子との相互作用の影響についての論文を1本書きました。1961年夏、「統計遺伝学と植物育種」に関する国際シンポジウムがノースカロライナ州立大学で開催され、多くの著名な遺伝学者が世界中から集まりました。これは、多くの方にお目にかかる良い機会となりました。また、この場で自分の論文を発表することもできました。このシンポジウムでは、様々な統計的手法を使って量的形質の遺伝特性を理解しようとする出席者の熱心な姿勢には感心せざるを得ませんでした。

## 5. 応用科学から基礎科学へ

1961年の9月末、私は京都大学に戻りました。アメリカでの研究生活を経験した私は、以前とは大きく異なる考え方を持つようになっていました。アメリカには「フロンティア精神」なるものが存在し、科学者は皆、新しいものに挑戦していました。また、新しいアイデアが提案されると、科学者同士で積極的に意見が交わされ、学内、あるいは大学を跨いだ学者間のコミュニケーションが自由に行われていました。応用科学系の学部で基礎科学の研究をすることも珍しいことではありませんでした。例えば、コーネル大学で植物育種の研究室からは、ノーベル医学・生理学賞受賞者を2人輩出しています(ジョージ・ビーデルとバーバラ・マクリントック)。当時の日本

fact that my friend, Ken-ichi Kojima (Fig. 5), at the time of Kyoto University was an associate professor there, was also attractive.

However, my stay at Davis was not a waste of time, because I could learn English there. Before visiting the United States, I could write English papers relatively easily, and therefore I had thought that I could live there without much trouble. Reality was very different, and I quickly discovered that writing, speaking, and hearing English were very different. Because my English pronunciation was very poor and hearing ability was bad, I could not make reasonable conversation with Americans when I arrived at Davis. This was a big disappointment for me, and I had to study English conversation seriously. It took six months for me to learn basic English conversation. However, because I knew theoretical population genetics more than most American geneticists, I could have meaningful discussion on this subject. I therefore visited several universities in the mid west (Wisconsin, Minnesota, and Iowa) and saw famous population geneticists like Sewall Wright, James Crow, and J. L. Lush in the winter of 1960. The most impressive person I met on this trip was Sewall Wright, whom I found a sincere and very knowledgeable person.

In January, 1961, I moved to Raleigh from Davis. The North Carolina State University had several theoretical population geneticists including Ken-ichi Kojima and Clark Cockerham with whom I could interact. Here I could write one paper on the effect of linkage intensity and gene interaction on the efficiency of artificial selection. In the summer of 1961 an international symposium on "Statistical Genetics and Plant Breeding" was held in the North Carolina State University, and many famous geneticists attended the symposium from around the world. This gave me a good opportunity to see many of them. Furthermore, I could present my own paper in the symposium. In this symposium, I was impressed with the attendant's effort to understand the genetic nature of quantitative characters using various statistical methods.

## 5. Transition from Applied Science to Basic Science

At the end of September, 1961, I returned to Kyoto University. My experience of doing research in the United States changed my view considerably. In the U.S. there was a frontier spirit, and scientists were trying to do something new. The communication of new ideas among scientists was also very good, and there were little barriers among different departments of the same or different universities. It was not uncommon that in departments of applied science some people were working on basic





Fig. 6

の大学では、封建的な「しきたり」やポストの確保が第一に考えられていました。

1960年代になって、分子的研究から進化を捉えるという試みがアメリカの一部の大学で始まり、興味深い研究成果が発表されるようになりました。したがって、帰国後の関心は植物育種という応用研究から進化生物学という基礎科学の分野に移っていきました。1962年には京都大学から当時創設されたばかりの放射線医学総合研究所に移りました。この研究所には、突然変異の分子の基礎の理解と集団における突然変異遺伝子拡散の研究を目的とした遺伝研究室がありました。そこでは、基礎科学の進歩に貢献するものであれば、遺伝学や集団遺伝学に関する様々な問題を研究することが許されていました。1963年、私は原信子(Fig. 6)と結婚し、以来、50年間一緒に暮らしています。1964年には長男の啓太郎(Fig. 7)が、1967年には長女、麻呂実が生まれました。自分の家族を持つことによって、私は生きる喜びを知りました(Fig. 8)。

1965年当時、相互作用遺伝子の集団遺伝学理論はほとんど進んでいなかったため、私は新天地でこのテーマやその他様々な問題を対象に研究を始めました。1967年、私は、エピスタシス効果(遺伝子間相互作用)を示す一対の遺伝子は、いずれも同一染色体上において強く連鎖する傾向がある、あるいは強く連鎖した遺伝子は進化の過程において長く保持される傾向のあることを発見しました。当初、この発見の妥当性検証に役立つデータがそれほど多くは存在していませんでしたが、それでも私はネイチャー誌にこの種の論文を1つ発表しました。その後、1980年代あるいは1990年代になって、ゲノム上の遺伝子配置の研究が進み、お互いに強く作用しあう遺伝子はその大半が密接に連鎖していることが明らかになりました。例えば、動物の体形パター



Fig. 7



Fig. 8

science problems. For example, the department of plant breeding at Cornell University produced two Nobel laureates (George Beadle and Barbara McClintock) in Physiology and Medicine. In Japanese Universities feudalism and job security were still quite important.

In the 1960s, the molecular study of evolution was initiated in some American universities, and interesting results were being published. After I came back from the United States, my interest shifted toward the basic science of evolutionary biology from the applied study of plant breeding. In 1962, I changed my job from Kyoto University to the newly established National Institute of Radiological Sciences. This Institute had a department of genetics, of which the mission was to understand the molecular basis of mutation and study the spreading of mutant genes in the population. However, as long as we could contribute to the progress of basic science, we were allowed to study various problems of genetics and population genetics. In 1963 I married my wife, Nobuko Hara, (Fig. 6) and then we have been living together for 50 years. In 1964 our son, Keitaro Nei, was born (Fig. 7), and in 1967 our daughter, Maromi Nei, was born. Having this family gave me a joy of life (Fig. 8).

Around 1965 the population genetic theory of interacting genes was poorly understood, and I therefore started to study this subject and various other problems in the new Institute. In 1967, I discovered that any pair of genes with epistatic effects (gene interaction) tends to be tightly linked on the same chromosome or the tightly linked genes tend to be maintained in the evolutionary process. Initially there was not much data that could be used for testing the validity of this finding, although I published one paper supporting my idea in Nature. In the 1980s and 1990s, however, the study of gene



ン形成に関わるホメオボックス遺伝子(HOX遺伝子)は、2、3の動物種を除き、密接に連鎖しています。同様に、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)遺伝子も、ほとんどの場合、強く連鎖しています。対照的に、嗅覚受容体遺伝子などのように相互作用の弱い遺伝子はゲノム全体に広がっています。これは、私の理論を支持するものです。

1960年代には様々な生物を用いてゲノム中のDNAの含量を調べる研究が行われ、昆虫などの単純な生物よりも哺乳類のような複雑な生物の方が、DNA含量が一般的に高いことが分かりました。これは遺伝子重複によってDNA含量が増えたことを示唆していますが、重複遺伝子は突然変異によって消滅してしまうこともあるため、単純な生物よりも複雑な生物の方が重複遺伝子の数が本当に多いのかは明らかではありませんでした。そこで私はアミノ酸置換と遺伝子重複の速度を調べることによってこの問題を解明することを考えました。その結果、哺乳類のような複雑な生物のゲノムには多量の重複遺伝子が含まれるが、そうした重複遺伝子のかなりの部分は非機能性(偽遺伝子)であるという結果が得られました。これをネイチャー誌に発表しましたが、その頃はデータが乏しく、あまり広く認められませんでした。しかし、2000年代初頭に数種類の生物のゲノム配列が解読された時、私の予測は再び正しいことが示されました。

## 6. ブラウン大学、テキサス大学ヒューストン校、ペンシルベニア州立大学

こうした研究を続ける中、私は進化の分子的研究は今後、益々重要となるであろうということ、そしてそうした研究を続けていくためには、当時、新たな分子データの取得が最も盛んに行われていたアメリカに拠点を移す必要があると考えました。幸いなことに、1968年、ロードアイランド州プロビデンス市のブラウン大学から准教授(終身在職権付)就任のオファーをいただいたので、翌1969年の2月にそちらに移りました。ブラウン大学ではNIHやNSFという研究助成機関から研究費をとってきて、自分の研究グループを作り、次々と新しい結果を出すことができました。こうして、1971年には正教授にいただきました。同じ年、テキサス大学ヒューストン校集団遺伝学研究センターのジャック・シャル教授からも新しい職のオファーをいただきました。こちらのポストは学生指導の負担が軽く、研究に集中できるため非常に魅力的でした。そして1972年の夏、私はヒューストンに移ることにしました。

ヒューストンでは、シャル教授がちょうどできたばかりの集団遺伝学研究センター

arrangement in the genome showed that most of the genes which interact strongly with one another were closely linked. For example, HOX genes that control the formation of the animal body pattern are closely linked except in a few animal species. Similarly, the major histocompatibility complex (MHC) genes are almost always tightly linked. By contrast, loosely interacting genes such as olfactory receptor genes are scattered all over the genome.

In the 1960s the DNA content in the genome was studied in various organisms, and it was shown that DNA content is generally higher in complex organisms like mammals than in simple organisms like insects. This result suggested that the DNA content has increased by gene duplication, but it was not clear whether complex organisms really have more duplicate genes than simple organisms, because duplicate genes can be melted down by mutations. I therefore studied this problem by considering the rate of amino acid substitution and the rate of gene duplication. My results suggested that the genome of complex organisms such as mammals contains a large number of duplicate genes but a large fraction of duplicate genes were nonfunctional (pseudogenes). These results were published in Nature in 1969. When the genome sequences of several organisms were deciphered in the early 2000s, my prediction was again shown to be right.

## 6. Brown University, University of Texas at Houston, and Pennsylvania State University

While doing this type of work, I realized that the molecular study of evolution would be essential in the future and that to do the molecular study I should move to the United States where the study for acquiring new molecular data was most active. Fortunately, Brown University at Providence, Rhode Island, offered me a job of associate professor with tenure in 1968. I therefore moved to Brown University in February, 1969. In this university I was quite successful in getting research grants and starting my own projects, and in 1971, I was promoted to a full professor. In 1971, however, I had another job offer from Professor Jack Schull of the University of Texas Health Science Center at Houston. This job was quite attractive to me, because the teaching requirement was light and I could concentrate on my research. In the summer of 1972, I moved to Houston.

In this university, Jack Schull was appointed as Director of the newly established Center for Demographic and Population Genetics, and the Center was composed of a



の所長として就任されていました。このセンターには、遺伝医学を研究する部門と理論集団遺伝学を研究する部門があり、シャル教授は前者の立ち上げを、私は後者の展開を担当しました。大学からは潤沢な研究資金の提供を受けていましたので、私たちのセンターは比較的短時間に高い評判を得ることに成功しました。当時、それまで存在していなかった種類の分子データが次々と発表され、それに伴って進化に関する新たな問題も数多く提起されました。

私の研究室には李文雄、ラナジット・チャクラボルティという二人の若手の理論集団遺伝学者を始め、数多くの大学院生や博士研究員が在籍していました。1985年までには私たちのセンターは分子集団遺伝学の分野では世界で最も業績のある研究所の1つと目されるようになっていました。当時の研究成果は1987年に発表した「分子進化遺伝学」という著書にまとめています。また、1983年にはウォルター・フィッチ博士の協力を得て、『*Molecular Biology and Evolution* (分子生物学と進化)』という学術誌を創刊しました。

1989年、今度はペンシルベニア州立大学のロバート・セランダー教授から新しく創設される分子進化遺伝学研究所の所長職のオファーをいただきました。何か月も考えた末、私はこの新たな挑戦がいのある仕事を引き受けることを決意し、1990年にペンシルベニア州立大学に移りました。この大学には分子進化学者のグループが存在し、大学院生や博士研究員共々、活発に研究を行っていました。私は主に分子系統学や表現型進化に関するデータの解析に役立つ統計的手法の研究を行っていました。この研究所もこの分野で名を成すのに時間はかかりませんでした。

これら3つのアメリカの大学で私が行った研究は、継続的で、かつ関連性のあるものですので、次に私の研究活動について、テーマ毎に簡単にお話しさせていただきます。当時の私は統計的手法に最も大きな関心を寄せていました。これは、その頃、分子レベルでの進化の研究がどんどん進み、新しい分子データの統計的分析の方法を開発する必要があったからです。

## 7. 分子進化

### (a) 異なる集団間の遺伝的距離

1970年前後には、多くの研究者がタンパク電気泳動を用いて集団内および集団間の遺伝的変異の研究を行っていましたが、彼等はそうしたデータを使って、異なる集

section for studying medical genetics and a section for studying theoretical population genetics. Jack was in charge of establishing the first section, and I was responsible for developing the second group. Because the university provided good financial support, we could develop a reputable Center relatively quickly. At that time there were many new evolutionary problems because new types of molecular data were being published. I had two junior theoretical population geneticists, Wen-Hsing Li and Ranajit Chakraborty, and many graduate students and postdoctoral fellows. By 1985, our Center had become one of the most productive research centers of molecular population genetics in the world. I have summarized many of our achievements in my 1987 book "Molecular Evolutionary Genetics." In 1983 I also established a new journal "Molecular Biology and Evolution" in collaboration with Walter Fitch.

In 1989, however, Professor Robert Selander at Pennsylvania State University asked me to move to his university as Director of the Institute of Molecular Evolutionary Genetics, which would be newly created. After several months of deliberation, I decided to accept the new challenging job and moved to Pennsylvania State University in 1990. At this university, there were a group of molecular evolutionists, and their graduate students and postdoctoral fellows were working actively. In this university I studied mainly statistical methods that are useful for analyzing data on molecular phylogenetics and phenotypic evolution. Our institute was quickly recognized as one of the research centers in the field.

My researches conducted in the three U.S. universities were continuous and interconnected. I therefore would like to present a brief summary of my studies on each research topic in the following. During this period I was interested primarily in statistical methods that are realistic and useful for data analysis in the study of evolution at the molecular level.

## 7. Molecular Evolution

### (a) Genetic distance between different populations

Around 1970 many investigators were studying the genetic variation within and between populations by using protein electrophoresis, and they were interested in using these data for studying the extent of genetic differences between populations. However, there was no proper statistical method for measuring the number of nucleotide or codon differences between populations. Electrophoresis is a crude method of detecting codon (amino acid) differences, and one day in 1969 I suddenly realized that the number of



団間で、どの程度遺伝的な差異が存在するかを解明しようと考えていました。しかし、集団間のヌクレオチドやコドンの相違の数を計測するのに適した統計的手法は存在していませんでした。コドン(アミノ酸)の相違を検出する手段としては、電気泳動はいささか大雑把過ぎたのですが、ある時、私は分子進化におけるアミノ酸置換のポアソン過程の理論を用いればコドンの相違の数を推定できるのではないかと閃きました。1969年のことです。そして私は遺伝子座ごとのコドンの相違の数に比例する遺伝的距離を計測するための統計的手法を開発しました。コドン置換の速さが分かれば、遺伝的距離の値から集団間の分岐時期を推定できるのです。もちろん、この作業を行うためには大量のタンパク遺伝子座が必要となりますが、この手法により集団の系統樹構築に関する理論的基礎が得られました。この理論が初めて発表された論文およびその後改良を加えた論文の引用回数はこれまでに1万件を超えています。後に私はこの手法をDNAの配列データにも応用したのですが、そちらの論文も数多くの研究者に引用されています。

#### (b) タンパク多型と中立説

1960年代から1970年代にかけて、タンパク質進化とタンパク多型のメカニズムを巡って大きな論争がありました。1960年代後半に木村資生、ジャック・キング、トム・ジュークスが「タンパク質のアミノ酸置換は主に中立突然変異の機会的固定によって発生する」と提唱したことが事の発端です。こうした中立説の発表はジョージ・シンプソンやエルンスト・マイヤーといった、当時既に名を成していた数多くの進化論者を刺激しました。というのも彼等は汎選択主義者で、進化というものはほとんど必ず自然淘汰によって起こるものと信じて疑わなかったからです。当時の集団遺伝学者の多くは、形態学的形質の研究を行っており、自然淘汰なしには進化は起こりえないと考えていました。一方、私はフリーズ、吉田、ツッカーカンドル、マーゴリアッシュといった研究者がタンパク質内のアミノ酸置換の特性について記した論文を読んでいたもので、中立説を受け入れることに何ら抵抗はありませんでした。そうしたこともあって、私は中立説を支持することになり、中立説を裏付けるために、実験に基づいた証拠を得るべく研究を行いました。

しかし、中立進化の仮説を検証するためには、タンパク多型に関するデータを解析するための統計的手法をいくつも編み出さなくてはなりません。私たちは

codon differences can be estimated if we use the theory of the Poisson process of amino acid substitution in molecular evolution. I then developed a statistical method of measuring the genetic distance that is proportional to the number of codon differences per locus. Therefore, if the rate of codon substitution is known, we can estimate the time of divergence between populations from the genetic distance value. Of course, for this purpose we have to use a large number of protein loci. Yet, this method provided a theoretical basis of the construction of phylogenetic trees of populations. The papers in which this theory was published and improved have been cited over ten thousand times. Later I extended this method to be applicable to DNA sequence data, and this work has also been cited by a large number of investigators.

#### (b) Protein polymorphism and neutral theory

In the 1960s and the 1970s there was a great controversy over the mechanism of protein evolution and polymorphism. This controversy started when Motoo Kimura, Jack King, and Tom Jukes proposed in the late 1960s that the amino acid substitution of proteins occurs mostly by random fixation of neutral mutations. The presentation of this neutral theory irritated many established evolutionists such as George Simpson and Ernst Mayr, who were panselectionists and believed that evolution occurred almost always by natural selection. Many population geneticists at that time were studying morphological characters and believed that evolution cannot occur without natural selection. However, because I had read the papers describing properties of amino acid substitution in protein by Freese, Yoshida, Zuckerkandl, and Margoliash, I did not have any problem in accepting the neutral theory. Therefore, I joined the neutralist camp and made some efforts to generate empirical evidence to support the theory.

To test the hypothesis of neutral evolution, however, we had to develop various statistical methods for analyzing data on protein polymorphisms. We first worked out the theoretical expectations of the distribution of single locus heterozygosity and compared the expected distributions with the observed ones obtained from many different organisms. The results from these studies showed that the expected and observed distributions agree quite well with each other though the statistical power was not very high (Fig. 9). Of course, this study was not sufficient to convince neo-Darwinians about the neutral theory, and the controversy is still continuing, as discussed in my 2013 book.



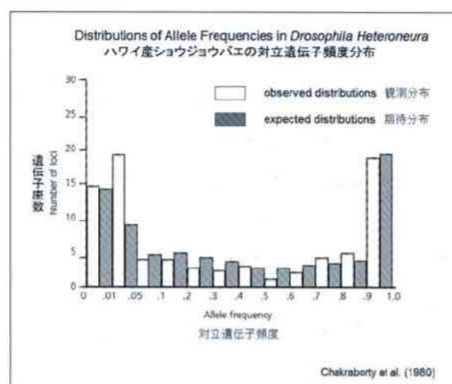


Fig. 9

まず単一遺伝子座の遺伝子頻度の分布に関する理論的予想を行い、色々な生物から得られた観察分布と期待分布を比較しました。その結果、統計的検出力はそれほど高くなかったものの、期待分布と観察分布が大変似通っていることが分かりました (Fig. 9)。もちろん、新ダーウィン主義者に中立説を受け入れさせるためには、この研究結果だけでは不十分で、今年出版した著書にも記したように、この論争は現在も続いています。

### (c) スクレオチドの同義置換と非同義置換

遺伝子におけるスクレオチドの同義置換では生成されたタンパク質のアミノ酸は変化しないので、ほぼ中立と考えることができます。対照的に、非同義置換の場合、生成されるタンパク質の相対的適合性を変化させるためにアミノ酸が変化します。このことを念頭に置いて、五條堀孝と私はスクレオチドの部位毎の同義置換の数( $ds$ )と非同義置換の数( $dN$ )を計算する簡単な手法を開発し、 $w (=dN/ds)$ の値が1よりも有意に高い時は遺伝子の中で正のダーウィン淘汰が行われているが、それに対し $w=1$ 及び $w<1$ の場合は中立淘汰、負の淘汰がそれぞれ行われている、という説を発表しました。さらに、 $dN$ と $ds$ の差を調べる統計的検定を開発しました。現在、これらの手法は正の淘汰の検出に幅広く利用されています。後で詳しく述べますが、主要組織適合遺伝子の正の淘汰はこの手法によって発見されています。同時に、この手法は単一コドン部位における淘汰の検出には用いるべきではないことも示しています。

### (c) Synonymous and nonsynonymous nucleotide substitution

Synonymous nucleotide substitutions in a gene do not change amino acids of the protein produced, and therefore they are considered to be more or less neutral. By contrast, nonsynonymous substitutions change amino acids so that they may change the relative fitness of the protein produced. Considering this situation, Takashi Gojobori and I invented a simple method for computing the number of synonymous ( $ds$ ) substitutions and the number of nonsynonymous substitutions ( $dN$ ) per nucleotide site and suggested that if  $w (=dN/ds)$  is significantly higher than 1, positive Darwinian selection may be operating in the gene. By contrast,  $w = 1$  and  $w < 1$  may represent the cases of neutral and negative selection, respectively. I also invented a statistical test of the difference between  $dN$  and  $ds$ . These methods are widely used for detecting positive selection at the present time. In fact, positive selection for major histocompatibility genes was discovered by this method, as will be mentioned below. However, I showed that this method should not be used for detecting selection at a single codon site.

## 8. Human Evolution

Humans are a highly heterogeneous group of individuals, and there are many different populations which are more or less isolated. For some time, human geneticists have been interested in knowing how these heterogeneous populations were formed. Luca Cavalli-Sforza and Anthony Edwards conducted an evolutionary study of human populations by using the allele frequencies for 5 blood group loci and reached the conclusion that modern humans originated somewhere near Afghanistan and spread through the world. I was skeptical of this conclusion, because the number of genetic loci used was very small. I then started to collect allele frequency data for both protein and blood group loci. In 1974 we could use 35 protein loci and 21 blood group loci for computing genetic distances between Europeans, Orientals, and Africans.

This study suggested that the divergence time between Europeans and Orientals is about 55,000 years ago and Africans and Europeans or Asians diverged about 115,000 years ago (Fig. 10). Therefore, this dataset suggested that Africans were the first group of humans separated from others. This study was re-examined by using different genetic loci and many other populations, but the estimate of time of divergence between Africans and non-Africans has not changed very much. Furthermore, the fossil record of modern humans, which was about 200,000 years old, was later discovered in Africa.



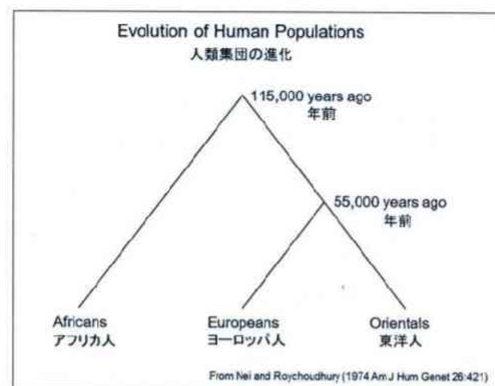


Fig. 10

## 8. 人類の進化

人類は非常に個体差の大きい集団で、事実上周りから孤立したような集団が数多く存在します。かねてより、ヒト遺伝学者はこのような個体差の大きい集団がどのように形成されたかを解明することに関心を寄せてきました。ルーカ・カヴァッリ=スフォルツァやアンソニー・エドワーズは、五つの血液型遺伝子座の対立遺伝子頻度を用いてヒト集団に関する進化的研究を行い、現生人類は、現在のアフガニスタン近郊で誕生し、その後世界に広がっていったのだと結論付けましたが、私はこの説には懐疑的でした。彼らが研究で使った遺伝子座の数が非常に少なく、しかも統計方法に疑問があったからです。そこで私はタンパク質および血液型遺伝子座に関する対立遺伝子頻度のデータを集め始め、1974年にはタンパク質遺伝子座を35個、血液型遺伝子座を21個使って欧州系、東洋系、アフリカ系人類集団間の遺伝的距離を計算しました。その結果、欧州系と東洋系集団はおよそ5万5,000年前、アフリカ系と欧州系あるいはアジア系の集団はおよそ11万5,000年前に分かれたものと推定されました(Fig. 10)。つまり、これらのデータは他の集団から最初に分かれたのはアフリカ系であることを示しているのです。この研究はその後、別の遺伝子座や数多くの集団を使って再検証が行われましたが、アフリカ系がそれ以外の人種から分岐したと推測される時期はそれほど大きくは変わっていません。またその後、およそ20万年前の現生人類の化石記録がアフリカで発見されたのですが、ロイチョウドリや私の研究成

These data as well as Cann, Stoneking, and Wilson's (1987) mitochondrial gene data which supported Nei and Roychoudhury's results, later formed the out-of-Africa theory of human origins, which is now generally accepted. In addition, we later compiled data on microsatellite DNA loci and inferred the expansion of human populations on the world basis (Fig. 11).

## 9. Molecular Phylogenetics

### (a) Neighbor joining method

When I presented my first phylogenetic tree for *Drosophila* species in 1971, the branch lengths of the tree were estimated by using a method called the unweighted pair-group method using arithmetic averages (UPGM). This method is based on the assumption that the rate of codon substitution is the same for all the species used. This type of method was often called phonetics. Around this time, this method was increasingly criticized by investigators who advocated the cladistics, in which the rate of codon substitution was allowed to vary with species and the branch length was estimated by using the parsimony method. The assumption of constant rate of codon substitution was certainly incorrect when a relatively small number of genetic loci were used. I therefore wanted to develop a method that would take care of the rate variation but without using parsimony methods. In collaboration with my student Yoshio Tateno, I first tried to modify Farris's distance-Wagner method by using the average pair-wise distances, but our computer simulation suggested that it does not work well.

I then started thinking of a method in which Fitch's least-squares method and the minimum evolution method are combined. At that time, Felsenstein (1985) published a paper on the bootstrap test of the reliability of a phylogenetic tree, of which the null hypothesis is a star tree. Naruya Saitou and I then came up to the idea of constructing a phylogenetic tree by decomposing a star tree step by step. This method of tree construction is now called the neighbor joining method, and the tree constructed satisfies both the least-squares criterion and the minimum evolution criterion at each step of tree construction. However, this method was immediately criticized by the cladist group, who argued that this method is just an algorithm and there is no optimization process involved. Andrey Rzhetsky, Kei Takahashi, Sudhir Kumar, and I then examined various statistical properties of this method and provided a statistical justification.

This method produces phylogenetic trees very fast, and the trees generated are



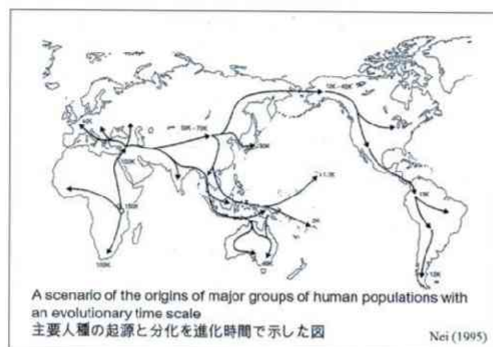


Fig. 11

果の裏付けとなるキャン、ストーンキング、ウィルソンによるミトコンドリア遺伝子の研究(1987年)やその他の研究も人類のアフリカ起源説を支持しています。さらに、私たちはマイクロサテライトDNAの遺伝子座に関するデータをまとめ、ヒト集団の進化についての推論を世界規模で行いました(Fig. 11)。

## 9. 分子系統進化学

### (a) 近隣結合法

1971年、私が初めてショウジョウバエの系統樹に関する研究成果を発表した時には非加重結合法(UPGM)と呼ばれる手法を用いて系統樹の枝の長さを推定しました。この手法は、「コドン置換は、用いるすべての種に関して同じ速度で生じる」という仮定の上に成り立っています。このタイプの手法は、表形分類学とも呼ばれていましたが、これは当時の分岐論から批判を受けることがしばしばありました。ちなみに分岐論では、コドン置換の速度は種毎に異なることもあるため、最大節約法を用いて枝の長さを求めます。確かに、比較的少数の遺伝子座を用いる場合、コドン置換の速度が一定であると考えるのは間違っています。そのため私は速度の違いに対応できるだけでなく最大節約法を用いない手法を開発したいと考えました。そこで、当時教え子だった館野義男の協力を得て、まず平均ペアワイズ距離を用いてファリスの距離ワグナー法の改良を試みたのですが、コンピュータでシミュレーションをしてみたところ

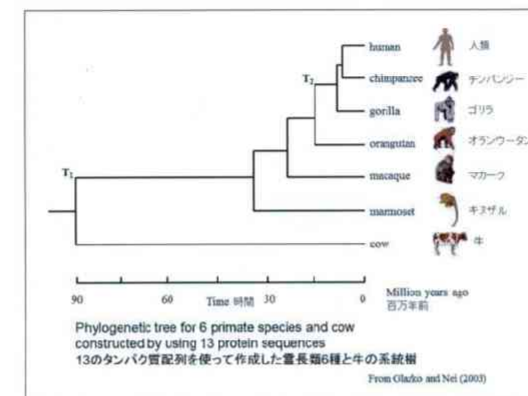


Fig. 12

almost always biologically reasonable (Fig. 12). Therefore, it has now become the most frequently used method for constructing trees, and the original paper has been cited more than 34,000 times by now. However, this method still has some deficiencies, and we are trying to improve it.

### (b) MEGA: Molecular Evolutionary Genetics Analysis

Around 1992, there were two major computer program packages for constructing phylogenetic trees. One was "PHYLP" developed by J. Felsenstein, and the other was "PAUP" by D. L. Swofford. However, these packages included only traditional methods and did not include many new statistical methods. Furthermore, they were not user-friendly, and most users had to spend a considerable amount of time to understand the computational procedure. They were also only for constructing trees and did not include other statistical methods for studying molecular evolution. One day in 1992, Sudhir Kumar, Koichiro Tamura, and I had a conference about creating a new computer program package and decided to include many new computational methods developed in our laboratory as well as in others. In the production of this package, I took the responsibility for choosing the methods to be included and prepared the manual. However, the entire set of computer programs was written by Sudhir Kumar and Koichiro Tamura. The final product of MEGA was released in August, 1993 (Fig. 13). Although we did not officially advertise this program, it soon became popular, and the original package has been cited more than 3,700 times. MEGA has been updated several



ろ、うまくいかないことが分かりました。

それならフィッチの最小二乗法と最小進化法を組み合わせた手法ではどうだろうか、と私は考えるようになりました。その頃、フェルゼンシュタインが、星状系統樹を帰無仮説とする、系統樹の信頼性に関するブートストラップ検定についての論文(1985年)を発表しました。斎藤成也と私は、その論文から、星状系統樹を少しずつ分解することによって系統樹を構築する、というアイデアを得ました。現在、この系統樹作成手法は近隣接合法と呼ばれていますが、私たちの作った系統樹は、すべての作成過程において、最小二乗法と最小進化法の両方の基準を満たしています。しかし、この手法はたちまち分岐論学者の批判的となりました。曰く、「この手法は単なるアルゴリズムに過ぎず、最適化プロセスが一切含まれていない」と。これを受け、私はアンドレイ・ルゼツキー、高橋景、スディア・クマーとこの手法の統計的性質を様々な角度から検討し、統計的な妥当性を示しました。

この手法を用いれば短時間で系統樹を作成することができるだけでなく、その結果得られる系統樹はほとんどの場合、生物学的にも合理性のあるものとなります(Fig. 12)。そのため、系統樹作成手法としては現在、最も頻繁に用いられており、原論文はこれまでに3万4,000回以上引用されています。とは言え、この手法もいくつか改善すべき点があり、私たちは現在もそれらを解決すべく努力を続けています。

#### (b)分子進化遺伝解析ソフトウェア(MEGA)

1992年頃、系統樹を構築するためのコンピュータ・プログラムとしては、主に二種類ありました。一つはJ・フェルゼンシュタインが開発した「PHYLIP」、もう一つはD・L・スウォフォードによる「PAUP」です。しかし、これらのソフトウェアに収められていたのは、ほとんどが古典的な手法で、新しい統計手法はそれほど多く含まれていませんでした。また、計算手順を理解するのにかなりの時間がかかることもしばしばで、決してユーザー・フレンドリーとは言えませんでした。さらに、こうしたソフトウェアは系統樹作成専用で、分子進化の研究に用いられるその他の統計的手法は含まれていませんでした。そこで、1992年のある日、スディア・クマー、田村浩一郎、それに私の三人で新たなコンピュータ・ソフトウェアの開発について話し合いを行い、私の研究室だけでなく、他の研究室で開発された新しい計算手法も含めたソフトウェアを作ることになりました。制作にあたって、私はどの手法を含めるか



MEGA 分子進化の遺伝解析ソフトウェア

Fig. 13

times, and currently MEGA5 is generally used. It is now the most frequently used software for constructing Phylogenetic trees.

## 10. Molecular Basis of Phenotypic Evolution

### (a) Birth-and-death evolution

In the 1980s I became interested in the study of the molecular basis of phenotypic characters. Our approach was to investigate the evolutionary changes of genes controlling a specific phenotypic character rather than the evolutionary change of phenotypic characters themselves. The first group of genes we studied was the immunoglobulin genes that control the mammalian immunity against viruses, bacteria, and other parasites. Immunologists had already clarified the basic molecular structure of immunoglobulin genes (Ig), which are composed of various types of polypeptides, but their evolutionary change was not known. We first examined the evolutionary change of variable region genes of the Ig gene by comparing the human and mouse genomes. We soon discovered that the variable region genes are frequently subject to gene duplication and gene silencing (pseudonization) and that this gene family contains many pseudogenes. This result was against the then popular view that all multigene families are subject to concerted evolution and each gene family evolves as a group. Our results implied that each component gene is not an indispensable element but that many duplicate genes play similar functions and therefore some genes can be nonfunctional. Later we studied the evolutionary changes of many multigene families including such highly conserved genes as histone and ubiquitin genes, but almost all of them showed



を決め、マニュアルの作成も行いましたが、全体のプログラムを書いたのはスティア・クマーと田村浩一郎の二人でした。こうして完成したMEGAは1993年8月に私の研究室から発表されました(Fig. 13)。特に宣伝などはしていなかったのですが、すぐに評判となり、最初のバージョンは3,700を超える論文で引用されています。MEGAはその後何度かアップデートされ、現在専ら使用されているのはMEGA 5ですが、系統樹作成ソフトウェアとしては最も頻繁に使用されています。

## 10. 表現型進化の分子的基础

### (a) 「生死」進化

私が表現形質の分子的基础の研究に関心を抱いたのは1980年代のことでした。当時、私たちのグループは、表現形質そのものの進化的変化ではなく特定の表現形質を司る遺伝子の進化的変化を調べる、という方法を採用していました。私たちが最初に取り上げた遺伝子群は、哺乳類においてウィルス、バクテリアなどの寄生体に対する免疫を司る、免疫グロブリン遺伝子でした。数多くの種類のポリペプチドで構成されたこの免疫グロブリン(Ig)遺伝子の基本分子構造は免疫学者によってすでに明らかにされていたのですが、その進化的変化は依然として未解のままでした。そこで、ヒトとマウスのゲノムを比較することによってIg遺伝子の可変領域遺伝子の進化的変化を調べてみたのですが、可変領域遺伝子は遺伝子重複や遺伝子サイレンシング(疑似化)の影響を頻繁に受けること、そしてこの遺伝子族には偽遺伝子が数多く含まれていることを間もなく突き止めました。この結論は、「すべての多重遺伝子族は協調進化に支配され、各遺伝子族は遺伝子群として進化する」という当時広く支持されていた考え方に反するものでした。私たちが得た結論は、「全体を構成する一つ一つの遺伝子自身は必要不可欠な要素ではなく、多くの重複遺伝子が良く似た機能を果たしているため、一部の遺伝子は機能していなくてもよい」ということを示唆しています。その後、私たちはヒストン遺伝子やユビキチン遺伝子など、高度に保存された遺伝子を含む数多くの多重遺伝子族の進化的変化を研究しましたが、そのほとんどが「生死」進化を示していました。これは、突然変異(遺伝子重複と遺伝子の死を含む)が進化に重要な役割を果たしていることを示しています。

the birth-and-death evolution. This finding indicates that mutation (including gene duplication and gene death) plays an important role.

### (b) MHC loci and positive Darwinian selection

However, there are some genetic loci which are subject to classical overdominant selection. A good example is a group of genes called the major histocompatibility complex (MHC) genes. It was known for many years that MHC loci are highly polymorphic, but the reason for this polymorphism was unclear and various hypotheses had been proposed. In 1988, Austin Hughes and I then suspected that the polymorphism is maintained by overdominant selection because two alleles at a locus in an individual cope with different sets of foreign antigens, and heterozygotes are expected to have a higher fitness. In fact, there are some experimental data to support this hypothesis. We then showed that the  $dN/ds$  ratio was significantly higher than 1 in most MHC loci. After we published these results with humans and mice, a large number of authors studied the same problem with many other vertebrate species and obtained a similar result. Therefore, MHC polymorphism is apparently maintained by overdominant selection. There are several other genes which are apparently under overdominant selection in vertebrates, and most of them are immunity-related genes.

### (c) Evolution of chemosensory receptors

In animals chemosensory receptors are used to find food, detect mates and offspring, recognize territories, and avoid danger. Animal genomes contain a large number of genes that allow these species to distinguish between millions of different odor and taste chemicals. Recent genomic studies have shown that the number of chemoreceptor genes is very large and vary enormously among different species and that each species contains a surprisingly large number of pseudogenes. To understand the mechanism of evolution of these unusual groups of genes, I conducted extensive statistical studies of olfactory (smelling element) receptors in collaboration with Yoshihito Niimura and Masafumi Nozawa. In this study we first identified the genomic location of all functional genes and pseudogenes in the genomes of several representative vertebrate organisms.

The results we obtained were quite interesting. First, we discovered that in the human genome there are about 400 functional genes and 414 pseudogenes and they are



## (b) MHC遺伝子座と正のダーウィン淘汰

しかし、一部の遺伝子座は伝統的な超優性選択の支配を受けています。その良い例は主要組織適合遺伝子複合体(MHC)遺伝子と呼ばれる遺伝子群です。MHC遺伝子座が高度な多型性を持つことは昔から知られていましたが、その理由は明らかにされておらず、様々な仮説が提唱されていました。1988年、オースティン・ヒューズと私は、多型性は超優性選択によって保持されるのではないかと考えたのです。と言うのは、個体内の遺伝子座上の二つの対立遺伝子がいくつもの異種抗原に対応するなら、ヘテロ接合体はホモ接合体よりも高い適応度を持っていると考えられるためです。事実、この仮説を裏付ける実験データがいくつか存在します。次に私たちは、ほとんどのMHC遺伝子座において $d_N/d_S$ 比が1より有意に高いことを示しました。こうしたヒトとマウスを使った研究結果を発表すると、多くの研究者が他の脊椎動物種を使って同じテーマの研究に取り組みましたが、同様の結果を得られました。つまり、MHCの多型性は明らかに超優性選択によって保持されていることが証明されたのです。脊椎動物の中には、超優性選択の支配下にあるような遺伝子が他にもいくつかありますが、そのほとんどが免疫関係の遺伝子です。

## (c) 化学感覚受容体の進化

動物は食べ物の探索、仲間や子供の認識、縄張りの確認、危険の回避などに化学感覚受容体を使います。動物のゲノムには臭いや味の異なる数百万もの化学物質の識別を可能にする遺伝子が数多く含まれています。近年のゲノム研究では、化学受容体遺伝子の数は非常に多く、また、種と種の間で大きく異なること、そして個々の種に驚くほど多くの偽遺伝子が含まれていることが明らかになっています。こうした通常とは異なる遺伝子群の進化のメカニズムを理解するため、私は新村芳人、野澤昌文の二人と嗅覚(匂いの要素)受容体の統計的研究を広範囲に行いました。この研究では、まず複数の代表的な脊椎生物のゲノム中のすべての機能遺伝子と偽遺伝子の位置の決定をしました。

私たちが得た結果は大変興味深いものでした。まず、私たちのヒトゲノムにはおよそ400の機能遺伝子と414の偽遺伝子が存在し、それらは22番染色体とY染色体を除くすべての染色体に分布していることを発見しました(Table 1)。次に、牛の遺伝子はそれより多い、1,152の機能遺伝子と977の偽遺伝子を持っていることが分かりまし

Numbers of functional genes and pseudogenes in the multigene families for chemosensory receptors and immunoglobulins.  
化学感覚受容体と免疫グロブリンの多量遺伝子座内の機能遺伝子と偽遺伝子の数

	Olfactory	Pheromone	Taste	Immunoglobulin		
	OR	V1R	T2R	IgVH	IGV $\alpha$	IGV $\kappa$
Human	398 (414)	5 (115)	25 (11)	46 (84)	33 (28)	31 (28)
Mouse	1063 (328)	187 (121)	35 (6)	89 (84)	7 (6)	80 (78)
Dog	822 (278)	8 (33)	16 (5)	81 (86)	43 (61)	16 (6)
Cow	1152 (977)	49 (45)	19 (15)	12 (5)	22 (9)	1 (1)
Opusium	1188 (294)	98 (35)	29 (5)	24 (7)	45 (27)	76 (48)
Platypus	348 (370)	270 (579)	5 (1)	43 (21)	14 (7)	9 (9)
Chicken	300 (133)	0 (0)	3 (0)	1 (48)	1 (24)	0 (0)
Xenopus	1024 (614)	21 (2)	52 (12)	38 (42)	8 (4)	45 (15)
Zebrafish	155 (21)	2 (0)	4 (0)	38 (3)	9 (0)	8 (5)
Lamprey	40 (27)	3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Amphioxus	34 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Nei, Nishimura, and Nozawa (2006)

Table 1

scattered on all chromosomes except for chromosome 22 and the Y chromosome (Table 1). We then found that the cow genome has even more genes, 1,152 functional genes and 977 pseudogenes. Further studies indicated that land vertebrates generally have a larger number of genes than marine vertebrates but the number varies greatly among species. By contrast, a number of marine vertebrates such as zebrafish and lampreys have much smaller numbers of genes. This result suggests that a larger number of olfactory genes in land vertebrates than in marine vertebrates occurred probably because land vertebrates cope with air-born odorants as well as for watery odorants.

## 11. Theory of Mutation-Driven Evolution

At the present time most evolutionists believe in the neo-Darwinian theory of evolution, in which mutation is regarded to provide raw material for evolution but the real evolutionary change of phenotypic characters is caused by natural selection, which is initiated by environmental changes. This view was generated partly because most genic mutations observed around the 1920s were deleterious and did not appear to be useful for evolution. During the last 40 years, it has been shown that the evolutionary change of proteins occurs mainly by fixation of neutral mutations. However, phenotypic evolution is still believed to be caused by natural selection. In recent years the study of genomic sequences has shown that genetic variation is caused by various genomic changes (gene duplication, segmental duplication, genome duplication, horizontal gene transfer, transposon, epigenetics) in addition to genic mutation. There are also many different ways of controlling gene expression, and phenotypic evolution occurs by



た。また、その後の研究では陸生脊椎動物は海生脊椎動物よりも遺伝子の数が多いが、その数は種によって大きく異なることが分かりました。対照的に、ゼブラフィッシュやヤツメウナギなど、多くの海洋生物においては、遺伝子の数はかなり小さくなります。この結果から、おそらく陸生脊椎動物では嗅覚を空中の臭気物質だけでなく水中の臭気物質にも使用するため、海生脊椎生物よりも嗅覚遺伝子の数が多いのではないか、ということが示唆されます。

## 11. 突然変異主動進化説

現在、ほとんどの進化論者は、突然変異は進化の「原材料」を提供するものであり、本当の意味での表現形質の進化的変化は、環境の変化による自然淘汰によって生じるとする新ダーウィニズムの理論を支持しています。こうした考え方が形成されたのは、1920年代前後に見つけられた遺伝子の突然変異のほとんどが有害なもので、進化に役立つとは思えなかったからです。過去40年間、タンパク質の進化的変化は主に中立突然変異のランダムな固定によって生じるということが示されてきましたが、表現型の進化は、現在でも自然淘汰によるものであると信じられています。近年、ゲノム配列の研究により、遺伝的変異は、遺伝子の突然変異だけでなく、様々なゲノム変化(遺伝子重複、分節重複、ゲノム重複、遺伝子水平伝播、トランスポゾン、エピジェネティクス)によって生じることが分かってきました。また、遺伝子の発現を制御する方法は各種存在し、相互作用する多数の遺伝子が増加することによって表現型の進化が起こります。今日お話したように、私はこの40年間、重複遺伝子や多重遺伝子族の進化だけでなく、表現形質の進化の研究にも携わってきました。現在、多数の遺伝子族を生み出すだけでなくコピー数多型の原因となる遺伝子重複が、表現型の進化において、おそらくは遺伝子の突然変異よりも重要な役割を果たしているであろうことは明白です。このような理由で私は、表現形質の進化においても突然変異こそがその原動力であり、自然淘汰は二次的な意味合いしか持たない、とする説を提唱しました。また、大規模な文献の調査を行い、分子データが得られている限り、この新説は一般的に適用可能であることを示しました(根井正利『*Mutation-Driven Evolution*(突然変異主動進化説)』オックスフォード大学出版 2013年)。しかし、利他現象や脳の機能といった複雑な形質の進化にこの理論が適用可能であるかどうかに関しては、さらに慎重な検討を行う必要があります。

changes of a large number of genes that interact with one another. During the past 40 years, I have been involved in the study of evolution of duplicate genes and multigene families as well as the evolution of phenotypic characters, as mentioned above. It is now clear that gene duplication causing copy number variation as well as the large number of gene families plays important roles in phenotypic evolution probably more than genic mutation. For these reasons I proposed that mutation is the driving force of evolution even in phenotypic characters and natural selection is of secondary importance. Recently, I have conducted an extensive literature survey and showed that as long as molecular data are available this new theory is generally applicable (Nei, *Mutation-Driven Evolution*, Oxford University Press, 2013). However, the applicability of this theory to the evolution of complex characters such as altruism and brain structure should be examined more carefully.

## 12. Future Studies

There are millions of different species inhabiting our planet, and they are classified into different kingdoms, phyla, classes, families, genera, and species. The morphological and physiological diversity of these organisms is enormous. How did this diversity evolve from a single proto-organism? Our answer to this question is quite limited at present. We do not know why and how animals and plants have evolved differently. Even the mechanism of differentiation of humans and chimpanzees is mysterious. In the future these questions will undoubtedly be studied at the molecular level. In these studies it would be very important to set up a hypothesis of mechanistic evolution and test the hypothesis by using all available data. In the past evolutionary biology was full of imaginative arguments, and it was often unclear whether we can accept the arguments or not. Availability of the recent molecular technique has transformed evolutionary biology into a scientific discipline with hypothesis testing. However, this type of research has just begun, and it will take enormous amounts of efforts and time to answer our questions. If one wants to develop a mathematical model of evolution, it is important to examine whether the assumptions made are realistic from the biological point of view.

In these studies it is important to doubt any scientific dogma and critically examine the dogma in a scientific manner. Because evolutionary biology is so diverse and complicated, a single explanation or theory may not be able to explain all different evolutionary phenomena. We may have to consider different mechanisms for explaining



## 12. 今後の研究

私たちの地球には数え切れないほどの異なる種が生存し、界、門、綱、<sup>こ</sup>属、そして種に分類されています。これらの生物の形態的、生理的多様性は膨大なものです。この多様性が1つの原始生物からどのようにして生まれたのでしょうか。この質問に対する答は、現在のところ、かなり限られています。動物や植物が、なぜ、またどのようにして異なった進化を遂げてきたのかについてはほとんど分かっていません。ヒトとチンパンジーの分化機構さえ、謎に包まれたままです。将来、これらの疑問は、間違いなく分子レベルで研究されるでしょうが、この時には、機構進化の仮説を打ち立て、可能な限りのデータを使って仮説を検証することが非常に重要なことだと思います。これまでの進化生物学は想像的議論に溢れ、その議論が受け入れられるかどうかは、あいまいな場合があります。近年の分子技術によって、進化生物学は仮説検証を伴う科学的学問に変貌を遂げました。しかし、この種の研究はまだ始まったばかりであり、多くの疑問に答えられるまでには、膨大な労力と時間が必要でしょう。たとえば、人間の眼とハエの眼は同じ祖先から分化したという証拠はありますが、これがどうしてこんな違いをもたらしたかは分かっておりません。進化の数理モデルを開発しようと思うなら、仮定が生物学的観点から現実的であるかどうかを検証することが重要です。

これらの研究においては、科学的定説を疑い、どのような定説であっても科学的手法によって批判的に検証することが大切です。進化生物学は非常に幅広く、複雑であるがゆえに、一つの見解や理論ですべての進化現象を説明できるとは限りません。異なる進化現象を説明するために異なるメカニズムを考えなければならないかも知れません。しかし、進化生物学の未来は明るいと思います。ゲノミクスや発生生物学と共に発展してきた分子技術を使えば、進化の様々な問題を、不十分ながらも解決していけると思います。

different phenomena. However, the future of evolutionary biology is bright. If we use the molecular techniques developed in association with genomics and developmental biology, we will be able to solve various issues of evolution at least in a crude fashion.



稲盛財団2013——第29回京都賞と助成金

発 行 2014年 8 月20日

制 作 公益財団法人 稲盛財団

〒600-8411 京都市下京区烏丸通四条下ル水銀屋町620番地

Phone: 075-353-7272 Fax: 075-353-7270

E-mail [admin@inamori-f.or.jp](mailto:admin@inamori-f.or.jp) URL <http://www.inamori-f.or.jp/>

**ISBN978-4-900663-29-9 C0000**