

(続)人類の進化と腎性貧血の薬

今回は本ニュース141号の改訂版になりますが最後に少しだけ薬との関係に少し触れます。

1) 続・人類の進化(前回141号の振り返り)

当時のニュース(2014年)は主に2012年に発刊された「**人類の進化大図鑑**(以下、**図鑑**)」を基に書きました。その図鑑では人類が類人猿のチンパンジーと進化の系統で分かれたのが約700万年前としています。そして人類と類人猿の違いは完全な直立二足歩行が可能、手と足の役割が異なる、犬歯が小さい、脳の容積が大きい、子供の期間が非常に長いなどが挙げられます。

最初の人類発生の地は中央アフリカ付近と言われています。その周辺の地殻変動で大地溝帯ができ、それにより山脈が形成され山脈の東側に乾燥地帯いわゆるサバンナといわれる草原地帯ができた時期になります。人類の発生理由は森の状態から木々がまばらな草原状態となり、それまで樹上生活をしてきた人類の祖先が木から下りて二足歩行をせざるを得なくなったからという説が有力です。その後様々な気候変動などの影響で何種類もの人類が絶滅や進化を繰り返し、図鑑では様々な人類の生存期間が示され、いくつかの種類の人類が地球上に併存していたことも示されています。しかし何種類の人類がいたか、またその生存していた期間などは今後も化石の骨の発見によって将来的に変化しうるでしょう。

人類の進化に応じた呼び名は脳の大きさや道具を使う能力などにより大きく4つのグループに分けられ**猿人→原人→旧人→新人**へと進化していきます。また人類にはアフリカに留まったまま絶滅を迎えた種やアフリカに留まる組とアフリカを出た組(出アフリカ)の二つに分かれた種がいました。

2) 人類最初の出アフリカ

最初にアフリカを出た人類は中東アジアに進出した**ホモ・エルガスター**(190万年～150万年前生息)や**ホモ・ハビリス**(240万年～160万年前生息)と言われています。ホモ・エルガスターはアフリカに残った組と中東アジアに進出した組がいたのですが、それぞれから進化を遂げた人類が**ホモ・エレクトス**(180万年～3万年前生息、現在約11万年前絶滅説が有力)と考えられています。そのホモ・エレクトスの中には教科書にも載っていたジャワ原人や北京原人が含まれています。さらに出アフリカを果たした人類に**ホモ・ハイデルベルゲンシス**(60万年～20万年前生息)がいます。そのヨーロッパへ進出した集団が、その後ホモ・ネアンデルタレンシス(**ネアンデルタール人**: 35万年～2万8000年前生息、現在4万年前の絶滅が定説)へと進化しました。従ってネアンデルタール人の標本はアフリカでは発見されずヨーロッパ全域、シベリア、西南アジアにかけて分布しています。

3) ホモ・サピエンスの出アフリカ

我々の先祖の**ホモ・サピエンス**はアフリカのエチオピア、スーダン、南アフリカで標本が発見されています。アフリカに残っていたホモ・ハイデルベルゲンシスからの進化型とされていますが、出現した時期は従来の20万年前より古い30万年前というのが最近の定説になっているようです。ホモ・サピエンスはネアンデルタール人と同じホモ・ハイデルベルゲンシスを起源としますから親戚関係になりDNAが良く似ていた可能性があり**交配も可能**で我々ホモ・サピエンスのDNAの中の約2%がネアンデルタール人のDNA由来であることが判明しています(ネアンデルタール人の男性とホモ・サピエンスの女性の交配)。形質上ネアンデルタール人はホモ・サピエンスよりやや背は低く、頑丈さでは勝ってお

り、脳の容積はホモ・サピエンスよりやや大きいという違いが多く化石記録から明らかになっています。ホモ・サピエンスは10万年～7万年前にはアフリカを出て西南アジアへ、5万年以前にはヨーロッパ方面に、4万年～2万年前には北アジアと東アジアに、さらに南北アメリカにはホモ・サピエンスが人類史上初めて移住していきました。移動ルートは当時陸続きだったベーリング海峡方面からと一部ヨーロッパ方面からの移動も考えられ、遺跡から1万5000年前には南北アメリカに到着していたとされています。オセアニア方面はオーストラリアには4万5000年前～6万年前と早く到着していたとされますが、オセアニアの各諸島に到達したのは比較的最近で紀元前3300年にフィリピン、紀元前1200年に中央ポリネシア、西暦500年にイースター島、西暦1000年にニュージーランドとされています。そして現在は全世界中に居住を拡げています。他の人類と比べると移動範囲が非常に広く、各地域での順応性がかなり優れていたと言えます。ホモ・サピエンスが出現して以来併存していたホモ・エレクトスとネアンデルタール人は氷河期への対応技術を持ってないまま絶滅したと言われていす。それ以来、我々**ホモ・サピエンスのみが地球を独占**してきたわけです。ちなみによく耳にするクロマニオン人はホモ・サピエンスがヨーロッパ方面の一部に移動した集団でありホモ・サピエンスそのものになります。

4) DNA分析について

700万年前に出現した人類以降の分類は、主に化石として残る骨格や使用していた道具などの違いを基にしています。本来ならばDNA分析による違いが種の分類をする有用な手法になりますが昔の標本はDNA自体が破壊されているため分析が困難です。実施できるとしても数十万年前の状態の良い標本からと言われていす。逆に言うと数十万年前からであればDNA分析が可能で前述したようにホモ・サピエンスDNAの中の2%はネアンデルタール人由来と判明した訳です。

また図鑑の中には小さいコラムでしか取り上げられていなかったので前回ニュースでは無視していたのですが**デニソワ人**(わずかな標本から30万年～4万年前生息)の存在が話題になっています。

5) デニソワ人と腎性貧血治療薬への応用

シベリアのデニソワ洞窟から指の骨が見つかりDNA分析も含めて詳しく調査したところ5万年前の少女の指の骨だと分かり、さらにホモ・サピエンスでもネアンデルタール人のDNAでも無いことが分かりデニソワ人と名付けられました。つまりこれまで知られていない謎の人類がいるのではないかと話題になったのですがDNAはネアンデルタール人に近いとされています。他にも標高3280mのチベットの洞窟で見つかった顎の骨もデニソワ人と認定されデニソワ人は寒冷高地に耐えられる低酸素環境適応の遺伝子(EPAS1 遺伝子の変異型)を持っていたことが分かりました。チベット付近に暮らすホモ・サピエンスがデニソワ人と交配し、デニソワ人のEPAS1 変異型遺伝子を継承した結果、チベット民族の高地生活が可能になったとされています。通常のEPAS1 遺伝子は**低酸素状態**では**HIP2 α** という転写因子を活性化させ**エリスロポエチン合成増加**に作用し赤血球を増やし血液の粘性を高め血栓リスクを高めて高山病も引き起こします。しかしEPAS1 **変異**遺伝子は**エリスロポエチン合成を抑制**するため高山病にならずに済みチベット民族は高地でも生活できるとされています。一方**酸素が十分にある低地**では転写因子HIP2 α はHIFプロリン水酸化酵素(HIF-PH)により分解され**エリスロポエチン合成が抑制**されています。腎性貧血の透析患者さんはエリスロポエチンの必要量が合成されないので**HIF-PHを阻害**すれば**HIP2 α は分解されず**エリスロポエチン合成を活性化させ**腎性貧血治療**に応用できそうです。そこで生まれたのが**HIF-PH阻害薬**のロキサデュスタット等の**内服薬**になります。チベット民族のEPAS1 変異遺伝子から医薬品に結びつけた発想とそこからデニソワ人とつながる連鎖には人類進化の奥深さを感じてしまいます。さらにネアンデルタール人から受け継いだ2%のDNAも現代人に功罪の影響を与えているようです。その点に興味があれば皆さんでも調べてみてください。(終わり)