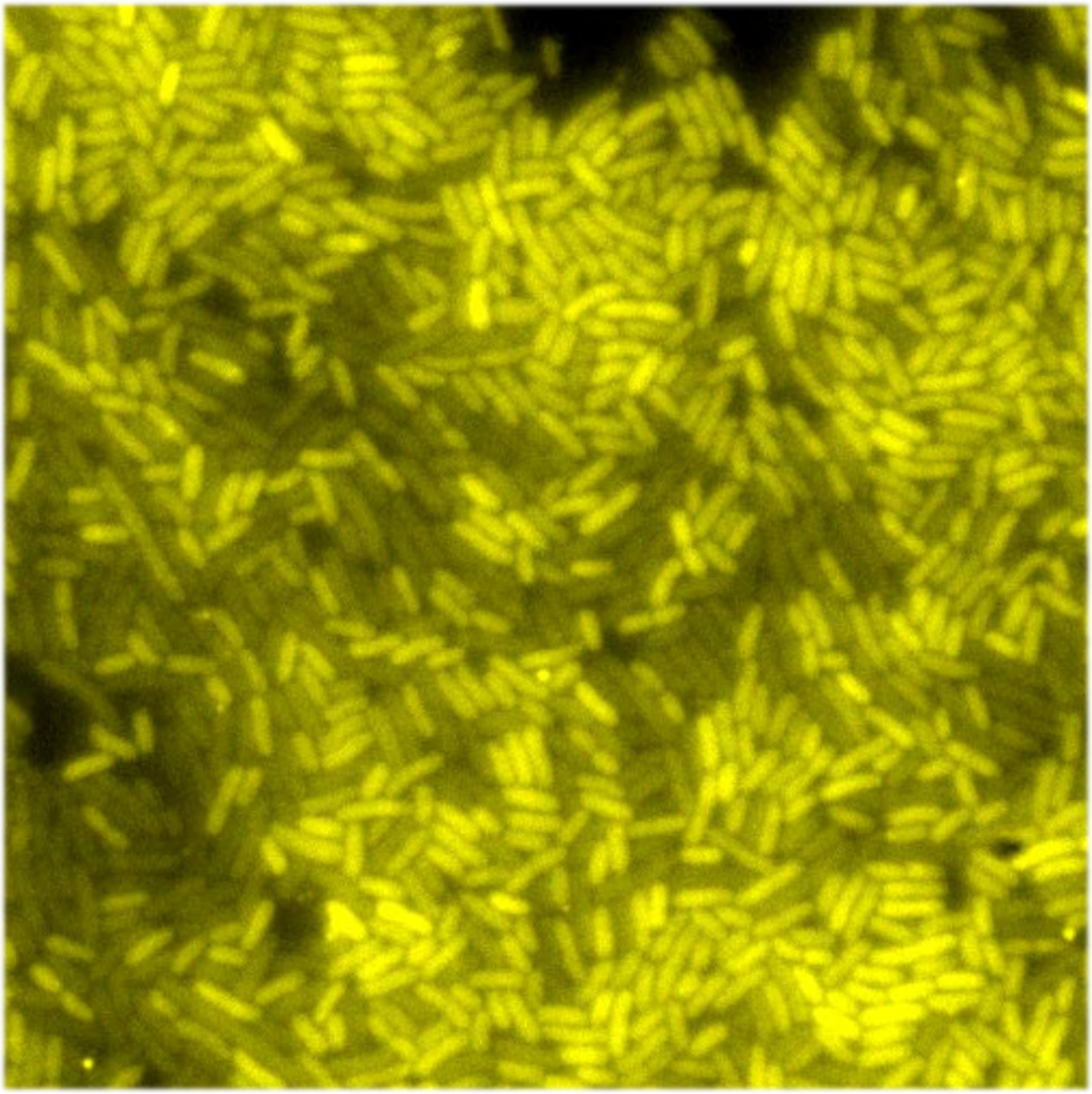
Evolutionary Theory for
CONSTRAINED & DIRECTIONAL DIVERSITIES
Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas
Constrained & Directional Evolution Newsletter Vol. 1 No. 4 (2017)

新学術領域研究

進化の制約と方向性

～微生物から多細胞生物までを貫く表現型進化原理の解明～



平成29年度研究成果報告

目次

2017 年度を振り返って	倉谷　滋	1
計画研究成果報告		
倉谷班 「脊椎動物の筋骨格系の形態進化に見る制約と方向性」		2
金子班 「進化の揺らぎ応答理論の確立と多階層・発生過程への展開」		3
入江班 「脊索動物胚発生の分子発生システム揺らぎ測定と進化的保存性」		4
深津班 「昆虫―微生物共生可能性の探索と分子基盤の解明」		5
古澤班 「多様な選択圧下での大腸菌進化実験による揺らぎ－応答関係の定量解析」		6
長谷部班 「摂動実験を用いた食虫植物の捕虫葉進化機構の解明」		7
総括班活動報告	倉谷　滋	8
大規模解析支援報告	重信　秀治	9
国際活動支援報告	入江　直樹	10
連載エッセイ(4) 「怪獣学」と「生物学」	倉谷　滋	11

表紙:大腸菌 *Escherichia coli* の遺伝子発現揺らぎ(東京大学 津留三良)

2017 年度を振り返って

倉谷　滋（理化学研究所）

思えばあれからもう一年。今となっては伝説と化した、あの、まるで幻でも見ていたかのごとき虎ノ門ヒアリングが、そう、確か 2017 年 5 月の末でした。そしてその 1 ヶ月後にまさかまさかの採択通知を受け、以来、あれよあれよという間に怒濤の初年度は終わってしまいました。これまで何とかやってこられたのは、まさに多くの方々からのご助力や励ましあってのこと、本当にお陰様と思っています。この場を借りてあらためて御礼申し上げます。

目を瞑れば思い出します、7 月にひっそりと祝賀会を兼ねた第 1 回総括班会議を東京で開き、そのあと食べた中華料理のおいしかったこと（会議のあと、東大赤門のそばの同じ中華料理屋へ行くのが恒例でした）。が、なんと言っても忘れられないのは、10 月に山上会館で開催したキックオフミーティングの予想を遥かに超えた盛況ぶりでありました。あのとき、進化生物学を推進する立場としての責任を計画班一同あらためて痛感した次第です。

思えば、私はもともと比較形態学者で、細かいことは気にせずに大局的な深層のパターンの一致を追い求め、そこに形態の重要性を見出そうという研究者だったのですが、この新学術に巻き込まれてからというもの、あれやこれやの議論を通じて、確かに「揺らぎと方向性」こそが、生物多様性と生物進化において真に追求すべき、唯一無二の問題であるかのように思い始めました。いわば、すっかり洗脳されてしまったわけです。げに、友人というのはありがたいものです。さもなければとてつもなく恐ろしいものです。本当のところ、そのどちらなのか、洗脳された私にはもう分かりません。それが人の出会いの本質でもありましょう。確かなのは、新学術の面白さもまた、人の出会いの中にこそ見出されるべきものだということです。それまで知ることのなかった研究者と出会い、それを通じて新しい考え方や現象に出会い、生物進化についての科学的視野を広げ、研究の可能性を大きく広げていただきたいと思います。

それではみなさま、これから目一杯、進化の謎を解くべく、この、途轍もなくエキサイティングな研究の旅を満喫して参りましょう。

2018 年 3 月 18 日倉谷宅にて

計画研究 A01 脊椎動物の筋骨格系の形態進化に見る制約と方向性

倉谷滋、平沢達矢、Juan Pascual-Anaya （理化学研究所）

2017 年度は、脊椎動物の進化において新規パターンが出現する場所と胚環境、遺伝子発現、細胞系譜についての考察（論文1，2，4，5，6）、ナメクジウオの中胚葉分節と脊椎動物における頭部中胚葉の成立についての考察（論文7）から論文の出版を見たほか、脊椎動物における基本的形態パターンの方向性を決定づけた Hox コードと Hox 遺伝子クラスター成立機構の起源を探るための、ヌタウナギ発生研究でも進展があった（論文3）。

2017 年度はまた、羊膜類四肢筋がどのような可塑性を潜在的に持ちうるか把握するため、カメの進化に際しての筋-骨格結合関係の変化に注目した。脊椎動物のボディプラン進化において質的に大きな部分を占めるのは、筋と骨格の結合関係である。ここには、形態要素の新しい関係の樹立がなければならず、そのためには抜本的な発生機構の改変がなければならず、さらにそれを許す発生機構の可動部分、すなわち揺らぎが存在しなければならない。一般的羊膜類では、胸筋近位部は胸骨外側に結合する。が、カメ類においては甲形成に伴い、同じ筋が皮骨性腹甲内側に付着する。この結合が樹立される過程について詳細に組織学的検索を行い、胸筋近位部の分化段階では腹甲が真皮深層に小さく生ずるにとどまり、一方で胸筋が真皮内面と結合、腹甲の成長と真皮の縮退にともない、二次的に胸筋と腹甲が接することが分かった。筋-骨格結合を担う腱前駆細胞に発現する *Scx* はここには発現しない。つまり、この結合は腱を介するものではない（ニワトリやマウスでは、胸筋原基と胸骨原基の間に *Scx* を発現する腱前駆細胞が認められる）。

腱を伴わず、真皮内面に結合する筋として、いくつかの脊椎動物に見られる皮筋がある。哺乳類胸筋の一部から進化した皮幹筋もそのひとつである。マウスを用いた先行研究によると、皮幹筋原基が広がり、真皮と結合する過程に、筋前駆細胞および移動経路の間葉に付随する Fat1 が関与するらしい。カメ胚の *Fat1* 遺伝子発現を解析したところ、胸筋と真皮が結合を形成する領域で確かに *Fat1* 発現が観察され、*Scx* 発現が欠如する点で、マウス皮幹筋の発生との類似性が示唆された。言い換えるなら、カメにおける胸筋の新しい結合の樹立の背景には、哺乳類の胸筋から皮筋が分化した経緯と似た機構的変化が用いられた可能性がある。羊膜類の四肢筋発生機構において、変化しやすい部分がここに示唆されている。さらに、舌筋原基が舌内部に入り込み舌粘膜（真皮に相当）内面に結合する際にも、*Scx* を発現せず *Fat1* を発現する細胞が結合を介在しているという予察的な観察結果をマウス胚から得ることができた。これは知られている限りで、最も祖先的な「皮筋的結合」の発明であり、これが系統特異的なコ・オプションの雛形になった可能性がある。

現時点では、カメの胸筋は腱前駆細胞との相互作用から解除されて真皮内面と結合を形成するに至ったと推測している。進化的な筋-骨格結合の「切り離し」、そして真皮との新たな結合の樹立、そこに関わるコ・オプションの可能性、それを許容する発生機構の構造に観る（であろう）揺らぎ、それらが今後、進化可能性の文脈において検証すべき課題となる。

1. Adachi, N., Pascual-Anaya,J., Hirai, T., Higuchi, S., Kuroda, S., and Kuratani, S. (2018, in press). Stepwise participation of HGF/MET signaling in the development of migratory muscle precursors during vertebrate evolution. ***Zool. Lett.***

2. Kuratani, S. (2018, in press). The neural crest and origin of the neurocranium in vertebrates. ***genesis***.

3. Pascual-Anaya, J., Sato, I., Paps, J., Yandong, R., Sugahara, F., Higuchi, S., Takagi, W., Ruiz-Villalba, A., Ota, K. G., Wang, W., and Kuratani, S. (2018). Hagfish and lamprey Hox genes reveal conservation of temporal colinearity in vertebrates. ***Nat. Eco. Evo.*** **2**, 859-866; https://doi.org/10.1038/s41559-018-0526-2; PMID: 29555777.

4. Adachi, N., Pascual-Anaya, J., Hirai, T., Higuchi, S., and Kuratani, S. (2018). Development of hypobranchial muscles with special reference to the evolution of the vertebrate neck. ***Zool. Lett.*** **4**: 5; https://doi.org/10.1186/s40851-018-0087-x.

5. Kuratani, S., Kusakabe, R., and Hirasawa, T. (2018). The neural crest and evolution of the head/trunk interface in vertebrates. ***Dev. Biol.*** https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2018.01.017.

6. Kuratani, S., and Ahlberg, P. E. (2018). Evolution of the vertebrate neurocranium: Problems of the premandibular domain and trabecula. ***Zool. Lett.*** **4**: 1; doi: 10.1186/s40851-017-0083-6.

7. Onai, T., Adachi, N., and Kuratani, S. (2017). Metamerism in cephalochordates and the problem of the vertebrate head. ***Int. J. Dev. Biol.*** **61**, 621-632.

計画研究 A02 進化の揺らぎ応答理論の確立と多階層・発生過程への展開

金子邦彦(東大総合文化)、藤本仰一(阪大理)

揺らぎを含む細胞内の多成分のダイナミクスから、可塑性やロバストネスといった性質を記述するマクロ状態量を抽出し、この量の揺らぎと応答の関係から表現型の可塑性と進化しやすさの定式化を行う、次に、複数種の集団が相互作用をとりいれた階層進化理論への展開を行う、そして表現型を形作る発生過程が進化を通してどのように変化していくかを理論とシミュレーションで調べて発生過程の進化拘束の定量的理解を目指す、を目的に研究を進めている。今年度の成果は以下のようなものである。

（1）表現型進化のマクロ理論：

古澤力との共同研究で、進化を通して安定した表現型が形作られるために、表現型が変動できる領域が状態空間内に制限され、その結果、環境変化による表現型変化と遺伝的変異による変化が強く相関してくることを示した。数理的には、これは遅く緩和するモードの生成として表現され、その進化シミュレーションによる確認も行った。さらに環境、遺伝子変化の変数として適応度（成長速度）のポテンシャル地形を表わす定式化を行って、遺伝子変異による発現量変化が環境変化によるそれを打ち消すように起こることを定式化した。また、2倍体有性生殖の場合に表現型安定性とメンデル遺伝の関係も議論し始めている。

（2）階層進化理論：分子―細胞―個体―個体集団の階層をまたがる進化シミュレーションと理論を進めた。竹内信人との共同研究で分子/細胞レベルでの進化の相克と遺伝子の起源、これの階層的 Price 方程式による理解を進めた。一方で多種相互作用による表現型可塑性と共生進化の起こりやすさの研究を始めた。

（3）進化発生対応の理論：発生過程を単純化したパタン形成モデルの進化シミュレーションを行い、進化―発生対応を調べているが、この際（1）でもみたような遅いモードの重要性を確認し、それが生じる理由を解明している。またこの遅いモードと発生の砂時計仮説との関連を調べている。

藤本グループでは、過剰に作られた花びら(花被片)の空間的配置の種内揺らぎを調べた。その結果、幾何的に可能な配置に比べて制約されていることを見出した。制約された揺らぎの発生基盤として、数理モデルからせん的な器官配置を予測した。

Kaneko K. and Furusawa C., Macroscopic Theory for Evolving Biological Systems Akin to Thermodynamics, Ann. Rev. Biophys, in press

Kohsokabe T. and Kaneko K., Boundary-Induced Pattern Formation from Uniform Temporal Oscillation, Chaos 28, 045110 (2018)

Furusawa C. and Kaneko K., Formation of Dominant Mode by Evolution in Biological Systems, Phys. Rev. E 97, 042410 (2018)

Ueda M., Takeuchi N., Kaneko K., Stronger selection can slow down evolution driven by recombination on a smooth fitness landscape, PLoS ONE12(8): e0183120 (2017)

Takeuchi N., Hogeweg P., Kaneko K., The origin of a primordial genome through spontaneous symmetry breaking, Nature Communications 8 (1), 250 (2017)

Kitazawa MS, Fujimoto K., Spiral phyllotaxis underlies constrained variation in *Anemone* (Ranunculaceae) tepal arrangement. *J Plant Res* 131(3): 459-468 (2018)

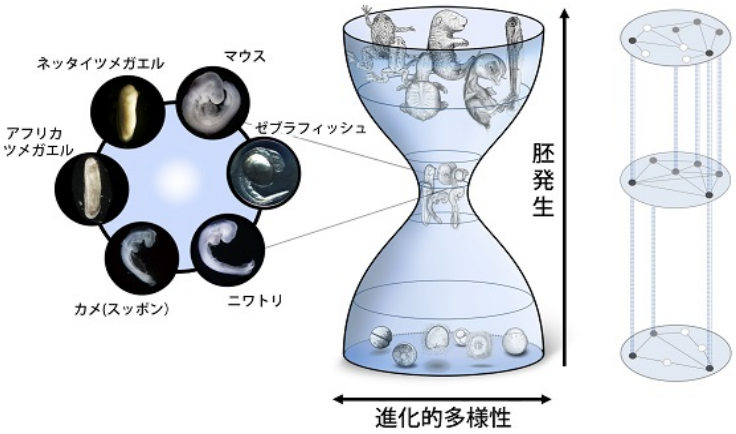
Hemmi N, Akiyama-Oda Y, Fujimoto K, Oda H., A quantitative study of the diversity of stripe-forming processes in an arthropod cell-based field undergoing axis formation and growth. *Dev. Biol.* 437 (2): 84-104 (2018)

計画研究 A03 脊索動物胚発生の分子発生システム揺らぎ測定と進化的保存性

入江直樹、内田唯（東京大学）

動物の発生過程における途中段階（特に器官形成期）は、初期胚や後期胚に比べてなぜか限られた進化的多様性を示すことが近年の研究から明らかになっている（発生砂時計モデル）。この胚発生と進化の関係性は、脊椎動物門に限らず、節足動物門、線形動物門、軟体動物門、環形動物、さらには植物の一部のグループでも成立する可能性が複数の独立した研究から示されているが、なぜこうした発生進化の法則性が生じるのかについては明らかになっていない。本課題では、この進化メカニズムの要因解明を目標としており、特に揺らぎ応答理論の視点から取り組む。

今年度はまず、発生砂時計モデルの適用範囲を調べるべく、メダカ、脊索動物、外群としての棘皮動物を対象として基盤データ（ゲノム、コーディング遺伝子、発生過程における遺伝子発現情報）の取得・構築を行った[論文 1-3]。従来仮説によれば、砂時計モデルが成立する範囲は動物門までとされていたが、（脊椎動物）亜門に限られる可能性が示唆された。これは、動物「門」の定義を再検討する余地があることも同時に意味している。次に、我々は、器官形成期の保存性をもたらす要因を探った。まず、従来仮説として有力視されてきた「器官形成期の胚致死性」を検証した。これは、器官形成期の発生過程は小さな摂動や遺伝的変化にも対応できず、すぐに致死となってしまうことから、進化的多様性が生じてこなかったという仮説であるが、我々の実験結果ではこの仮説は支持されなかった[論文 4]。一方で、器官形成期には様々な発生段階、組織で発現する多面発現遺伝子が発現していることが明らかになり、多面発現遺伝子が多い発生段階ほど、進化的に保存される傾向が示された[論文 3]。今回の発見は、遺伝子の制御レベルでの使い回しが、進化的な拘束を生み出している可能性を示唆している。遺伝子の使い回し(gene co-option)は新規形質の獲得に大きく寄与してきたことがこれまでの研究で明らかになっているが、今回の成果を踏まえると、遺伝子の使い回しは多様化と同時に進化的な拘束ももたらしうる効果があるのかもしれない。



[1] Centromere evolution and CpG methylation during vertebrate speciation
Kazuki Ichikawa, Shingo Tomioka, Yuta Suzuki, Ryohei Nakamura, Koichiro Doi, Jun Yoshimura, Masahiko Kumagai, Yusuke Inoue, Yui Uchida, Naoki Irie, Hiroyuki Takeda* & Shinich Morishita* ***Nature Communications*** 1833 (2017)

[2] Constrained vertebrate evolution by pleiotropic genes
Haiyang Hu, Masahiro Uesaka, Song Guo, Kotaro Shimai, Tsai-Ming Lu, Fang Li, Satoko Fujimoto, Masato Ishikawa, Shiping Liu, Yohei Sasagawa, Guojie Zhang, Shigeru Kuratani, Jr-Kai Yu, Takehiro G. Kusakabe, Philipp Khaitovich, Naoki Irie*; the EXPANDE Consortium, ***Nature Ecology & Evolution***,1, 1722-1730 (2017)

[3] Weighted gene co-expression network analysis reveals potential genes involved in early metamorphosis process in sea cucumber Apostichopus japonicas
Yongxin Li, Mani Kikuchi, Xueyan Li, Qionghua Gao, Zijun Xiong, Yandong Ren, Ruoping Zhao, Bingyu Mao, Mariko Kondo, Naoki Irie, Wen Wang* ***Biochemical and Biophysical Research Communications*** (2017)

[4] Embryonic lethality is not sufficient to explain hourglass-like conservation of vertebrate embryos
Yui Uchida*, Masahiro Uesaka, Takayoshi Yamamoto, Hiroyuki Takeda and Naoki Irie* ***EvoDevo*** 9:7 (2018)

計画研究 A04 昆虫—微生物共生可能性の探索と分子基盤の解明

深津武馬、古賀隆一、森山実（産総研）、細川貴弘（九州大）
西出雄大（農研機構）、重信秀治（基生研）

従来の共生研究はすでに高度に確立された共生関係を対象としてきたが、近年の研究により環境中に特定の宿主生物（例えば半翅目昆虫のカメムシ類など）に潜在的な共生能力を有する自由生活性細菌が普遍的に存在することがわかってきた。本計画研究では、このような「潜在的共生細菌」の全貌を把握するとともに、既知の「必須共生細菌」や「任意共生細菌」と比較解析することにより、共生進化の条件や可能性、さらに共生進化を促進する要因や制約する機構をさぐり、共生進化ダイナミクスの本質的な理解をめざす。

今年度は以下の研究課題に取り組んだ。

(1) 共生可能性進化実験モデルの探索および確立：我々が先行研究で確立したチャバネアオカメムシを主たるモデル系として、共生可能性の機構および進化に関する実験を遂行するとともに、他種カメムシ類やその他の昆虫類も含め、より有望な実験系の探索をおこなった。

(2) 共生可能細菌群の探索、分離、解析：共生細菌除去幼虫を日本各地の土壌試料に曝露、スクリーニングすることで、環境中の共生可能細菌群を網羅的に探索、分離、同定した。中でも南西諸島の宮古島は共生細菌 C のみが優占する特異な共生細菌叢を呈することが判明し（**図1**）、今後より詳細な解析を行っていくことにした。

(3) 共生能力と共生関連表現型の相関進化解析：異なる細菌間で競争感染実験を実施して、相対共生能力を定量化した。今後、これら異なるレベルの共生能力を示す細菌類について、感染密度、局在、垂直感染率、宿主共生器官の形態や大きさなどの相関、分散、揺らぎを測定し、共生能力と揺らぎ応答の関係について種間レベルで検討の予定である。

(4) 共生可能細菌の実験進化学的解析：共生可能細菌に感染させた昆虫系統を飼育維持し、適応度の高い個体を選抜して体内細菌を次世代に感染させることを継続的に繰り返して進化実験をおこなうための予備実験に着手した。

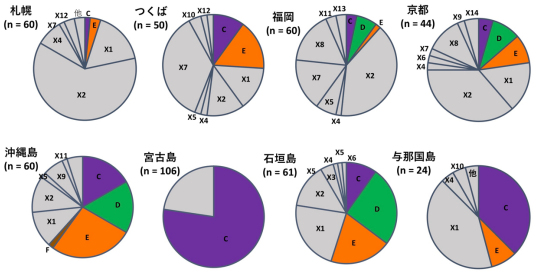


図1 日本各地の土壌試料から検出されたチャバネアオカメムシに潜在的な共生能力を持つ環境細菌

† Nishide Y., Onodera-Tanifuji N., Tanahashi M., Moriyama M., Fukatsu T., Koga R. (2017) Aseptic rearing procedure for the stinkbug *Plautia stali* (Hemiptera: Pentatomidae) by sterilizing food-derived bacterial contaminants. ***Appl Entomol Zool*** 53(3): 407-415.

† Anbutsu H., Moriyama M., Nikoh N., Hosokawa T., Futahashi R., Tanahashi M., Meng X. Y., Kuriwada T., Mori N., Oshima K., Hattori M., Fujie M., Satoh N., Maeda T., Shigenobu S., Koga R., Fukatsu T. (2017) Small genome symbiont underlies cuticle hardness in beetles. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 114(40): E8382-E8391.

† Salem H., Bauer E., Kirsch R., Berasategui A., Cripps M., Weiss B., Koga R., Fukumori K., Vogel H., Fukatsu T., Kaltenpoth M. (2017) Drastic genome reduction in an herbivore's pectinolytic symbiont. ***Cell*** 171(7): 1520-1531.

† Fukumori K., Koga R., Nikoh N., Fukatsu T. (2017) Symbiotic bacteria associated with gut symbiotic organ and female genital accessory organ of the leaf beetle *Bromius obscurus* (Coleoptera: Chrysomelidae). ***Appl Entomol Zool*** 52(4): 589-598.

† Hirota B., Okude G., Anbutsu H., Futahashi R., Moriyama M., Meng X. Y., Nikoh N., Koga R., Fukatsu T. (2017) A novel, extremely elongated, and endocellular bacterial symbiont supports cuticle formation of a grain pest beetle. ***mBio*** 8(5): e01482-17.

† Okude G., Koga R., Hayashi T., Nishide Y., Meng X. Y., Nikoh N., Miyanoshita A., Fukatsu T. (2017) Novel bacteriocyte-associated pleomorphic symbiont of the grain pest beetle *Rhyzopertha dominica* (Coleoptera: Bostrichidae). ***Zool Let*** 3: 13.

計画研究 A05 多様な選択圧下での大腸菌進化実験による揺らぎ－応答関係の定量解析

古澤力（理研 生命システム研究センター）、若本祐一（東京大学 総合文化研究科）

生物システムは環境変動に応じて、柔軟にその内部状態を変化させ、新たな環境に対して適応・進化する能力を持つ。一方で、その表現型変化は任意の方向に起こるのではなく、そこには明確な制約と方向性が存在する。その制約と方向性が出現するメカニズムを明らかにすることは、無方向でランダムな多様化過程を前提とした従来の進化理論では説明することが難しいさまざまな現象を、統一的に理解する新たな進化理論の構築に繋がる。そこで本研究課題では、大腸菌進化実験を用いることにより、表現型変化の制約と方向性の存在を定量的に明らかにする。表現型揺らぎの計測、そして細胞モデルの計算機シミュレーションと融合することにより、揺らぎ応答関係がどのように成り立ち、そこから進化過程の抑制と方向性をどのように予測できるかを検証する。

今年度は以下の研究課題に取り組んだ。

(1) 自動培養システムを用いた複数環境・複数系列での進化実験

表現型進化がどのように拘束されているかを明らかにするために、自動培養システム用いた複数環境・複数系列での大腸菌の進化実験を行った。95 種類のストレス環境を添加した環境下で大腸菌を 30 日間培養し、その過程におけるトランスクリプトームとゲノム配列の変化などを定量した。その結果、ストレス環境への耐性をもたらすトランスクリプトームの変化は、比較的低次元に拘束されていることが示唆された。今後、この進化の過程において拘束されている方向と、表現型の揺らぎの大きさがどのような関係にあるかを明らかにする。また、金子班と共同で、計算機シミュレーションと理論解析から、こうした表現型進化の拘束と揺らぎの大きさに関しての理論的検証を進める。

(2) 高変異率環境下での大腸菌進化実験を用いたゲノム配列変化と表現型揺らぎの解析

近縁種のゲノム比較から、タンパク質の配列進化速度は遺伝子ごとに大きく異なっていることが知られている。どのような進化的制約によってこうした違いが生じているかを理解するため、UV 照射や変異源を添加した環境下で大腸菌の進化実験を行い、そのゲノム配列変化が持つ特徴を解析している。今後、こうした配列変化とトランスクリプトーム変化、そして揺らぎ測定を統合し、表現型揺らぎと進化ダイナミクスの関係を明らかにする。

(3) 1 細胞レベルでの揺らぎ計測と遺伝子操作系の構築

顕微鏡下での 1 細胞計測を行いながら、光遺伝学の手法を用いて遺伝子操作を行う系を構築した。この系を用いることにより、揺らぎの計測を行いながら、同時にゲノム配列への摂動とその応答を解析することが可能となる。今後、この系を用いて抗生物質耐性の適応進化過程における揺らぎと遺伝子摂動への応答を解析する。

1. “Macroscopic Theory for Evolving Biological Systems Akin to Thermodynamics”, K. Kaneko, C. Furusawa, Annual Rev. Biophys., in press
2. “Formation of dominant mode by evolution in biological systems”, C. Furusawa and K. Kaneko, Phys. Rev. E, 97(4), 042410 (2018)
3. “Toward prediction and control of antibiotic-resistance evolution”, C. Furusawa, T. Horinouchi, T. Maeda, Curr. Opin. Biotechonl., 54, 45-59 (2018)
4. “Metabolic dynamics restricted by conserved carriers: Jamming and feedback”, T. S. Hatakeyama, C. Furusawa, PLoS Comp. Biol, 13(11), e1005847 (2017)
5. “Prediction of Cross-resistance and Collateral Sensitivity by Gene Expression profiles and Genomic Mutations”, T. Horinouchi, S. Suzuki, H. Kotani, K. Tanabe, N. Sakata, H. Shimizu, C. Furusawa, Sci. Rep., 7(1), 14009 (2017)
6. “Improvement of isopropanol tolerance of Escherichia coli using adaptive laboratory evolution and omics technologies”, T. Horinouchi, A. Sakai, H. Kotani, K Tanabe, C. Furusawa, Jour. Biotech., 255, 47-56 (2017)
7. “Time-programmable drug dosing allows the manipulation, suppression and reversal of antibiotic drug resistance in vitro”, M. Yoshida, S. G. Reyes, S. Tsuda, T. Horinouchi, C. Furusawa, L. Cronin, Nature Comm., 8, 15589 (2017)
8. “Raman spectroscopy as a tool for ecology and evolution”, A. Germond, V. Kumar, T. Ichimura, J. Moreau, C. Furusawa, H. Fujita, T. M. Watanabe, Jour. Roy. Soc. Interface, 14(131), 20170174 (2017)
9. “Acceleration and suppression of resistance development by antibiotic combinations”, S. Suzuki, T. Horinouchi, C. Furusawa, BMC Genomics, 18(1), 328 (2017)

計画研究 A06 摂動実験を用いた食虫植物の捕虫葉進化機構の解明

長谷部光泰、鳴川秀樹、Gergo Palfalvi（基礎生物学研究所）

1. 研究の目的

ダーウィン以来の進化研究が、未だに解明しきれていない問題として、一つ一つの形質は適応的ではないが、いくつかの形質があわさることで始めて適応的になる複合適応形質がどのように進化するかがある。複合適応形質はいろいろな生物に見られるが、複数の形質が確率的な突然変異の蓄積のみによって一斉に進化するのは困難であろうと考えられてきたものの、これまで妥当な代替仮説が存在しなかった。食虫植物の持つ食虫性は、小動物を誘引、捕獲、消化、吸収することではじめて適応的になるので、複合適応形質の典型例である。本研究では、フクロユキノシタの誘引、捕獲、消化、吸収を担う遺伝子を特定し、それらが、協調して進化しえた機構を「揺らぎ応答進化理論」で説明できるかを検証する。さらに、フクロユキノシタの温度依存的な捕虫葉形成に着目し、植物の温度感知に関わるクロマチン状態と協調的な表現型進化の関連を調べる。

2. 研究成果と将来展望

【課題1. 食虫性関連遺伝子の特定】フクロユキノシタ捕虫葉の発生段階別トランスクリプトーム比較を起点として、食虫性関連遺伝子の特定を目指している。本年度は、捕虫葉の大きさと捕虫葉形態、蜜腺、消化腺、吸収腺などの対応を明らかにしている。また、予備実験において部分的な遺伝子組換えが可能であったアグロバクテリウム法を完成させるため、フクロユキノシタの形質転換条件の検討を行っている。食虫植物コモウセンゴケ、ハエトリソウについても比較対照のため同様の研究を行うとともに、ハエトリソウの接触刺激伝達機構と記憶機構にカルシウムシグナリングが関与することを明らかにした。今後、モウセンゴケについても解析し、モウセンゴケからハエトリソウへの進化過程を推定する。

【課題2. 環境摂動による遺伝子発現応答の解析】フクロユキノシタに環境摂動を与え、食虫性関連遺伝子の発現応答を測定することで「揺らぎ応答進化仮説」が適用可能かを検証する。本年度は、異なる日照条件（16 時間明 8 時間暗、8 時間明 16 時間暗）、培養温度（15℃、25℃）、栄養（完全、窒素欠乏、リン酸欠乏）の全ての組み合わせとともに、連続明条件で培養温度（15℃、25℃）を変えた条件で（2x2x3+2=14 条件）、それぞれ 16 個の茎頂、成熟捕虫葉、成熟平面葉のトランスクリプトーム解析のための RNA 抽出を開始した。また、発生段階を追ったトランスクリプトーム解析のため、さらに、発現ゆらぎを解析できるよう、各茎頂ごとに、0.5 mm 以上の全ての葉を採取した。最終的に 150 捕虫葉原基、50 平面葉原基を解析する。さらに、ゲノム配列精度を上げるため、フクロユキノシタのゲノムリシークエンス、HiC 解析の準備を行った。

【課題3. 温度感受に関わるクロマチン動態の解析】食虫性関連遺伝子が共通のエピジェネティック制御を獲得して進化した可能性を検証する。本年度は、植物の温度感受に関わるヒストンバリアント H2A.Z の ChIP-seq に向けて、免疫沈降の条件検討および遺伝子制御領域の取得を行った。

Yilamujiang, A., Zhu, A., Ligabue-Braun, R., Bartram, S., Witte, CP. , Hedrich, R., Hasabe, M., Schöner, CR., Schöner, MG., Kerth, G., Carlini, CR., and Mithöfer, A. 2017. Coprophagous features in carnivorous Nepenthes plants: a task for ureases. Sci. Rep. 7, 11647.

Koshimizu, S., Kofuji, R., Sasaki-Sekimoto, Y., Kikkawa, M., Shimojima, M., Ohta, H., Shigenobu, S., Kabeya, Y., Hiwatashi, Y., Tamada, Y., Murata, T. and Hasebe, M. 2018. Physcomitrella MADS-box genes regulate water supply and sperm movement for fertilization. Nat. Plants 4, 36-45.

総括班活動報告

倉谷　滋（理化学研究所）

総括班活動として以下を行った。

(1) 領域会議の開催：2017 年 7 月 20 日、2017 年 10 月 1 日、2018 年 3 月 19 日に領域会議、総括班会議、国際活動支援会議を開催し、領域運営、研究計画と成果の評価と助言を行った。

(2) 大規模解析支援の審査システムを構築し、計画班に対して公募を行い、2件を採択し、支援を実施した。

(3) 理論情報交換会：キックオフシンポジウム時に領域で用いる理論について講演と質疑を行った。第 3 回領域会議時に第1回理論情報交換会を行った。ともに計画班若手研究者のほとんどが参加した。

(4) 大規模解析情報交換会：第3回領域会議時に第1回大規模解析情報交換会を行った。計画班若手研究者のほとんどが参加した。

(5) 国内シンポジウムとして10月1日にキックオフシンポジウムを開催し、領域の目的と展望を広く周知した。領域内外から約120名が参加した。

(6) 領域ウェブサイトを開設した。領域ニュースレターを Vol. 1 No. 1–No. 4，号外 No. S1–No. S2 の計6号を発行した。

国際活動支援として以下を行った。

(1) 国際活動支援班のウェブページを作成した。

(2) キックオフシンポジウムに海外在住研究者を招聘した。

(3) 国際共同研究支援の審査システムを構築し、計画班に対して公募を行い、審査の結果、2件の支援を実施した。

(4) 東京大学普遍性研究機構(UBI)とセミナー活動などを通して、UBI 機構の研究者ならびに、UBI セミナーに招聘された海外研究者と学術的交流を行った。

(5) 平成30年度開催のアジア圏における進化学コミュニティー形成のための AsiaEvo の設立メンバーとして開催準備を行った。また、情報をメイリングリストなどで配信した。

(6) 新規データの国際的共有のための方策を検討した。

大規模解析支援報告

重信　秀治(基礎生物学研究所)

本領域は総括班に大規模解析活動支援班を設置している。本領域が目指している、進化の制約と方向性の解明のために、次世代シーケンシング等の技術を用いた大規模解析が複数の班で計画されている。例えば、遺伝子発現の揺らぎを定量するための超多検体 RNAseq 解析など、従来の進化研究のスケールを大きく上回る大規模なゲノミクス解析が想定される。大規模解析支援班は、新学術領域ならではの研究プラットフォームを構築し、班員の解析をサポートすることを目指す。さらに、それらの新しい技術を班員が有効に活用できるよう、情報共有と領域メンバーの技術向上を促す役割も担う。初年度の平成 29 年度は以下の活動を行った。

大規模解析活動支援班は、総括班の長谷部光泰（主担当）と重信秀治（副担当）が担当している。さらに、研究員として真野弘明博士、技術支援員として大井祥子氏（ともに基礎生物学研究所）を採用し、支援や技術開発を推進する体制を確立した。

次世代シーケンサー等、大規模支援のための機器を導入し、セットアップした。主要な機器は以下の通り。

* 次世代シーケンサー　NextSeq550（イルミナ社）
* ナノポアシーケンサー GrdION（Oxford Nanopore 社）
* クラスターコンピュータ　（HP エンタープライズ社）
* 超高速微量分注装置 Mantis（Formulatrix 社）
* 自動分注ロボット　QIAGILITY　（キアゲン社）
* 超長鎖 DNA 自動抽出装置 SageHLS (Sage Science 社)

大規模解析支援の審査体制を確立した。今年度は、計画班から大規模解析支援の申請を２件受け付け、大規模解析支援委員会において審査し、２件ともに採択した。

* 長谷部班：フクロユキノシタの多検体 mRNA-seq, small RNA-seq など
* 深津班：チャバネアオカメムシの RNA-seq および、共生細菌のゲノム解読など

領域内でニーズの高い、超多検体 RNA-seq を効率よくかつ低コストで実施するためのプロトコル開発に着手した。また、ナノポアシーケンス技術など大規模解析のための新技術の情報収集も積極的に行った。

第 1 回情報交換会を開催した（詳細はニュースレター Vol. 1 No. 3 を参照）

国際活動支援報告

入江　直樹（東京大学）

本領域が目指す新たな進化理論の構築と検証のためには、動植物から微生物あるいは共生現象など、様々な生物種や生態系についての進化現象を対象に研究するだけでなく、理論研究から検証・統合も積極的に行っていく必要がある。こうした目的のためには、領域メンバーに限った研究や議論を重ねるのではなく、国内外の様々な研究者との連携が鍵となる。本領域では、この目的のために国際活動支援班を設置し、活動を行っている。

今年度は、古生物学そしてゲノム進化学分野において近年発展が著しい東アジア圏の進化学研究者のネットワーク構築を進めるべく、初のアジア圏における国際進化学会 AsiaEvo の開催準備（2018年 4 月 18-20 日に中国・深圳にて開催予定）を行うとともに、支援のための審査体制を確立した上で、海外の研究者や若手の受け入れ（アーヘン工科大学から大学院生 1 名)、招聘（コロラド大学からポスドク 1 名)、派遣（大学院生 1 名、博士研究員 1 名を The Les Houches Physics School へ)、そして相互交流（デンマーク NielsBohr 研究所 御手洗菜美子准教授、韓国 IBS Center for Soft & Living Matter, Group Leader Tsvi Tlusty）を行った。AsiaEvo は、計画班の入江が発起人の 1 人となっており、領域が共催者となっているだけでなく、オーガナイズ・支援する予定のシンポジウムが５つあり、領域が掲げる進化と制約の方向性の問題に関して、国際的な潮流を生み出すべく情報発信を行う予定である（当初、AsiaEvo の開催は 2017 年度末開催を予定していたが、開催地での準備等の関係で新年度(2018 年度)に持ち越すこととなった)。海外からの留学生受け入れに関しては、ドイツ・アーヘン工科大学の大学院生を半年間研究室に受け入れ、当領域がもつ学術的問題意識の共有や議論など、若手育成に努めた。また、最新のシーケンシング技術情報を収集するため Oxford Nanopore Meeting への派遣も行った。

本領域で得られる個体間での表現型揺らぎデータや集団ゲノムデータなどは新規性が高いだけでなく、領域が掲げる問題を解明する上で、世界的な潮流を生み出すための基盤データとなることが期待される。今年度は、脊索動物胚の時系列遺伝子発現情報を取得し、公共データベースに登録するだけでなく、領域ウェブサイトでも積極的に情報発信を行った。

連載エッセイ（４）

「怪獣学」と「生物学」

倉谷　滋

2016 年から 2017 年にかけ、お陰様で 3 冊の本を上梓できた。そのひとつは、長年の懸案となっていた「動物進化形態学」の改訂版。2004 年に第 1 版が出てから進化発生学の進歩がめざましく、かなりの分量を書き換えなければならなかった。ふたつめは「分節幻想」。「新版・動物進化形態学」が、脊椎動物の進化形態学に関することなら何でもかんでもぶち込んでしまおうというタイプの本だったもので、自分の専門に関する部分が止めどもなく膨らんでしまう。これはどうしようもないことだし、私の本に限った話ではない。しかし、いわゆる頭部問題についての蘊蓄があるレベルを超えてしまったと感じたため、それだけをひとつの本にまとめ、日頃から言いたかったことをすべて書いてしまえば気が楽になるだろうと思ったのである。そうこうしているうちに、出版社の編集者から、「ゴジラの本を書いてみないか」と言われた。そういえば、昔から書き溜めていたエッセーがあった。それをかき集めて、気が付いたら出来ていたのが、3 冊目の「ゴジラ幻論」である。

私とてプロの研究者であるから、こんなものを書いて良いのか躊躇しないわけはない。しかし、書き進めていくうちに、動物形態学についてかなり勉強しなければならない羽目になった。であるからには、これを読んで動物形態学の入門書に使おうという若い人も出てくるかも知れないと自分を正当化し、いつの間にかかなり突っ込んだ生物学的議論を展開している自分に気が付いたのである。じっさい、書き始めた当初、「これはなかなかにユニークで、画期的なことをやっているぞ」と、得意げになっていた。本物の科学研究であっても、自分の頭の中にある仮説が実証されていない時点で、それはサイエンス・フィクションとあまり違いはない。仮説を証明するために、観察や実験が必要になる。いわば、怪獣というのは既存の動物学と、想像上の産物、つまり妄想との間の界面に生ずる、ある仮想的なイメージに過ぎず、それが実証されれば、それはすなわち科学的に裏付けられた現実となり、否定されれば、ただのファンタジーと成り下がる。ただそれだけのことでしかない。しかも、検証作業にあって、データの吟味と怪獣の考察の間にあまり違いはない。

例えば、翼竜をモチーフにした東宝の有名な怪獣に、「ラドン」というものがある。これは、白亜紀に棲息していた現実の翼竜、プテラノドンの生き残りが巨大化したという設定であったが、映画ならではのデフォルメが施され、実際のプテラノドンとラドンのかたちはえらく違うものになっている。実際の翼竜は、いわゆる翼本体だけではなく、腕から頸にかけて皮膜が張り、これを「プロパタジウム」と呼ぶ。いわば、副次的な翼である。そして、手根部から頸にかけて、ひとつの棒状の骨が伸び、それがプロパタジウムを支えている。この小骨を「プテロイド」と称する。そして、このプテロイドを持つことこそが、翼竜であることの証なのである。

ところが、ラドンにはプロパタジウムもプテロイドも見当たらない。ひょっとするとあるのかも知れないが、そこまでの記載はない（当たり前のことだが）。かといって、こういったことを指摘して、怪獣のデザインをこき下ろすなどと言う無粋なことはしない。むしろ、ラドンが翼竜の生き残りであるならば、おそらく翼竜の共有派生形質であるプテロイドが見つかるはずだが、それがまだ報告されていないもので、古生物学者がやきもきしているのである、などと書くわけである。そうやって、怪獣の世界に科学的厚みを加えるのであ

る。つまり、この執筆は私にしてみれば、動物形態学のプロパガンダの意味もあったわけだ。

と、得意になっていたら、私とほとんど同じ作戦で書かれた書籍を見つけ、思わず「やられた」と叫んでしまった。ティモシー・ヴァースタイネン＆ブラッドリー・ヴォイテック著「ゾンビでわかる神経科学」（太田出版、2016 年）がそれである。もう、タイトルを見ただけで、中味が分かってしまう。いわゆるゾンビの行動パターンを吟味することによって、人間の脳の解剖学的成り立ちや、各部域の機能を大真面目に考察しようという本なのだ。中身を読んでしまうと自分の執筆に影響してしまうと思い、すぐに買うのは思いとどまった。そして、原稿が出来上がり、編集さんに送ったあとでさっそく購入、読んでしまった。

あぁ、やっぱり面白かった。

悔しいが、神経科学に真面目に取り組んでいることに関しては、この本の方がゴジラの上を行っている。とはいえ、彼等にも私と同じ悩みがあったらしいということも（著者だからこそ）分かり、それが微笑ましくもあった。どういうことかというと、ゾンビにしろ、怪獣にしろ、何かを科学的に説明しようとすると、まず基礎を教えなくてはならない。しかもそれは本物の科学であり、基礎なればこそ、無味乾燥にならざるをえない。私の場合は、脊椎動物の基本的な系統分類関係や、分類群の名称、そして分岐分類群の方法論を、進化的新規形態の獲得とからめて解説しなければならない。話の始まりがゴジラであっても、基礎論の講釈を始めると 5 ページとか 10 ページとかすぐに費やしてしまう。それを読む間ずっと、読者はゾンビや怪獣から引き離されるわけだ。したがって、いかに魅力的な本にするか、いかに読み続けて貰うか、そのためにどのような構成で話を進めるか、ということに意外と神経を使わざるを得ないのである。

もうひとつの悩みは、現実と虚構の境目である。ゾンビにしろ、ゴジラにしろ、現実には存在しない架空の産物であるから、科学的に整合的であることは一切保証されてはおらず、思考実験としてそれを考察することには、本当は意味はない。爬虫類でありながら、表情を持つ（表情筋がある）ということは矛盾だから、おそらくゴジラは非常に変わった哺乳類か、哺乳類に近い系統の動物が特殊化したものであろう、というのは実際の研究者が言うことであって、映画を作る側は、そこまで考えてるわけじゃない。それと同じことはゾンビについても言える。「ゾンビの様な行動パターンを取ると言うことは、脳のこれこれの部分が損傷しているためと考えられるが、その割りには彼等にはこれこれができる」等と言ったところで、ゾンビ映画のシナリオライターや演出家は、脳科学者ではないのである。

しかし、である。しかし、その割りには、モンスター映画に出てくるモンスター達は、徹底的に無茶苦茶なのではなく、ある程度のところまで、生物学的に説明できすぎている。それは、神経科学的に見たゾンビと、解剖学的に見た怪獣の両者について言える。彼等は、正確に科学的ではないかも知れない。が、決して無茶苦茶でもない。怪獣が恐ろしげであるためには、それがすでに我々が見知っている猛獣や恐竜と、どこかしら共通点を持ち、動物としての自然なプロポーションを伴い、その共通性を保持した上で巨大でなければならない。つまり、怪獣が怪獣らしくあるためには、それが科学的にぎりぎりの整合性を保つことが、最低レベルの要件なのだ。そういったことの総合が、脊椎動物として納得のいく解剖学的要件を満足させ、ひいては科学理論を疑似的に応用可能にするのである。

そもそも、19 世紀に隆盛を見た、ドイツロマン主義自然哲学は、上のような意味での自然の成り立ちを、人間の感性で以て正確に感知しようとしたものではなかったか（「分節幻想」を参照のこと）。無論、それは誤謬をも生みだしたが、それだけではない。ホメオボックス遺伝子の作用機序が帰結する形態進化と発生の傾向は、まさしく彼等が概念化した比較形態学のスキームに沿ったものだったのである。我々の感性や想像力は、常に自然の法則と同じ形を取ろうともがいている。そして、モンスターの生物らしさは、紛れもなくそこから生まれているのである。いわば、自然は人間に観念を植え付け、その観念よりモンスターは生まれてきた。従って、観念の延長に見出されるべき科学が自然を正確に模倣する限りにおいて、モンスターの科学性は一定レ

ベルで保証されるのだ。かくして、「分節幻想」のあとに「ゴジラ幻論」が書かれたことも、一種の必然だったのである、とまぁ、いまのところはそういうことにしておく。

Constrained & Directional Evolution Newsletter Vol. 1 No. 4

発　行：2018 年 3 月 30 日

発行者：新学術領域研究「進化の制約と方向性～微生物から多細胞生物までを貫く表現型進化原理の解明～」（領域代表者　倉谷 滋）

編　集：Constrained & Directional Evolution Newsletter 編集委員会（編集責任者　深津 武馬）

領域 URL：http://constrained-evo.org/