



Evolutionary Theory for

**CONSTRAINED & DIRECTIONAL DIVERSITIES**

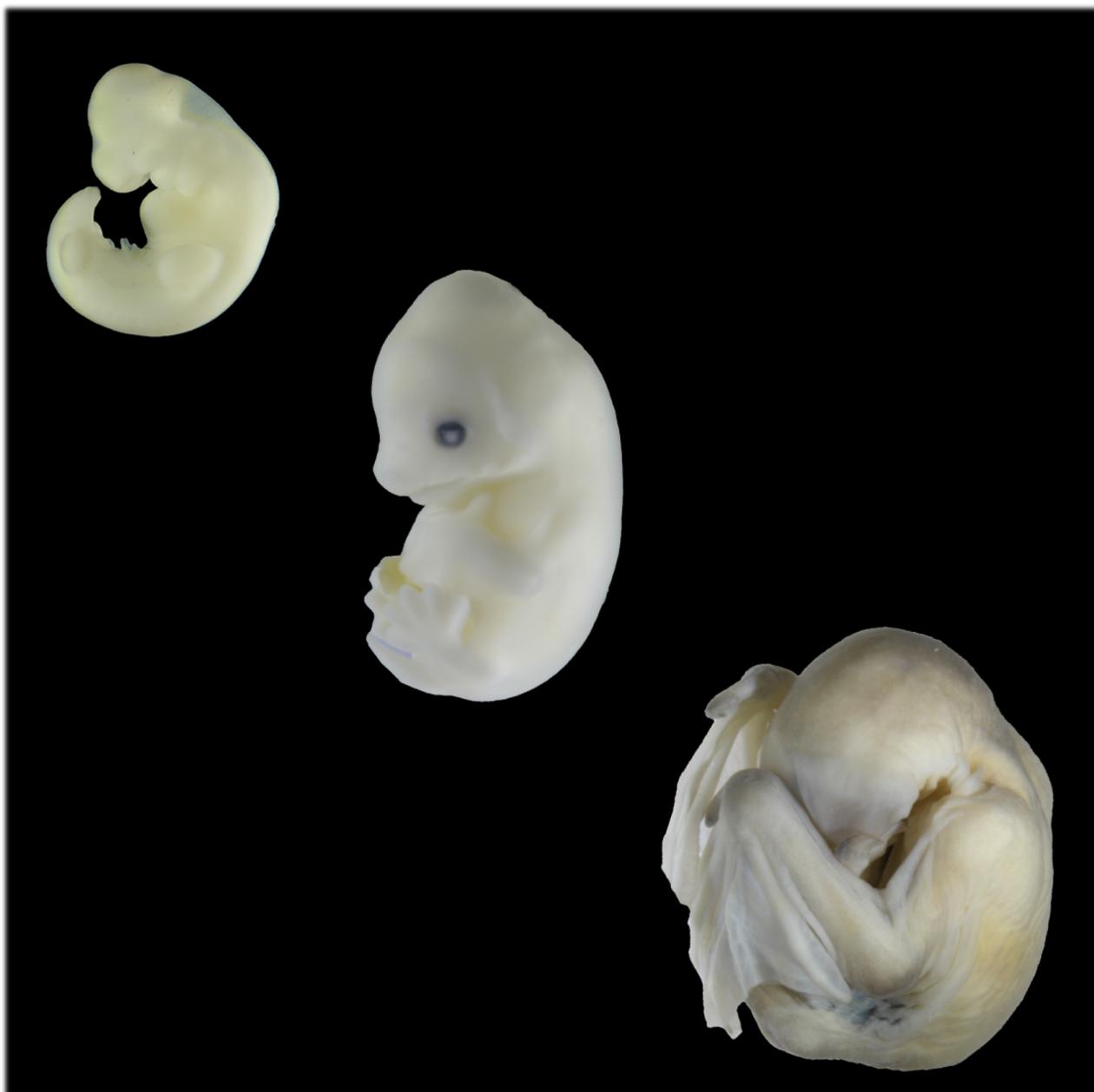
Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas

Constrained & Directional Evolution Newsletter Vol. 2 No. 6 (2018)

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30年度研究成果報告



# 目次

領域代表挨拶	倉谷 滋	1
総括班活動報告	長谷部光泰	2
大規模解析支援報告	重信 秀治	4
理論解析支援報告	古澤 力	5
国際活動支援報告	入江 直樹	6
計画研究成果報告(6課題)		
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」		8
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」		9
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」		10
深津班 「昆虫—微生物共生可能性の探索と分子基盤の解明」		11
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」		12
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」		13
公募研究成果報告(16 課題)		
田村班 「胸鰭の鰭条本数の個体間ゆらぎ要因と種間形態多様性」		15
守野班 「軟体動物割球特異化機構を題材にした発生システム浮動の方向性と制約の解明」		16
土松班 「「鍵と鍵穴」の進化を解く:植物自家不和合性を用いた理論と再現実験によるアプローチ」		17

小林班 「深層ネットワークを援用した表現型制約と表現型進化原理の探索と普遍構造の探求」	18
岡田班 「武器と性形質進化における発生の拘束と可塑性」	19
小藪班 「骨化順序へテロクロニーの揺らぎと制約」	20
上野班 「酵素1分子の活性揺らぎと進化能の関係」	21
田中班 「脊椎動物の陸上進出による新奇形質の誕生—環境変化により揺らぐ形態形成経路に迫る—」	22
石川班 「神経ネットワークの揺らぎは配偶者選好性の進化を規定しうるか」	23
市橋班 「人工 RNA 進化システムを用いた RNA の構造揺らぎと進化の関係の解析」	24
細田班 「生態系の揺らぎ応答関係と内部進化の実験的解明」	25
晝間班 「植物感染糸状菌の共生性と病原性を規定する分子の進化論的考察」	26
守屋班 「発現量揺らぎ—適応系により探るプロテオームの制約条件とその適応—進化への影響」	27
安岡班 「ネットアイツメガエル胚発生における転写因子—標的遺伝子関係の揺らぎ測定」	28
大林班 「ゲノム倍数性がもたらす進化可能性～揺らぎと安定性の両立～」	29
新美班 「テントウムシ斑紋の揺らぎから探る表現型進化の制約と方向性」	30
連載エッセイ(10) 今西錦司を読む	倉谷 滋 31

## 領域代表挨拶

皆様、御達者ですか。年度末でお忙しいところ恐れ入ります。この号では、2018 年度を振り返ってみたいと思います。

2018 年度もいろいろなことがありました。まず、公募班の皆様にとっては、領域研究の 1 年目が本格的に始まったわけですが、折良く 4 月に、記念すべき最初の「アジア・エヴォ」大会が中国の深セン(Shenzhen, China) で開催され、かの国の凄まじい科学研究の発展に圧倒されたことが、参加した多くの皆さんの記憶に新しく残っていると思います。これについては、「CDE Newsletter Vol. 2 No. 2」でまとめられています。あれからもう 1 年が経ったわけです。次の大会は 2021 年に東京で予定されています。



(左) The 1<sup>st</sup> AsiaEvo Conference が開催された Shenzhen, China。(右) The 7<sup>th</sup> Euro Evo Devo が開催された Galway, Ireland。

6 月にはアイルランド国立大学ゴールウェイ校で第 7 回 EED 大会が開催され、これにも多くの班員が参加し、7 月には神戸で第 4 回領域会議、第 2 回大規模解析情報交換会、ならびに第 2 回理論情報交換会が開催、12 月には岡崎の基礎生物学研究所で理論情報交換会、大規模解析情報交換会、ならびに若手企画ワークショップを行いました。そういえば、内藤カンファレンスもありました。このように盛りだくさんで充実した 2018 年でしたが、多くの重要な業績が領域から発表されたこともここに記しておくべきでしょう。それは、ニュースレターの号外でお知らせしたとおりです。

さて、新しい年度を前に、皆様にはこれまで以上に、進化の謎に果敢に挑戦し続けて頂きたいと思います。私はここで、ウォディントンの「エピジェネティック・ランドスケープ」が、進化の Modern Synthesis に決定的に欠けていたコンセプトを補おうとするものであったことを思い出したいと、そう思います。むろんこれはまだ、発生と進化を結びつけるモデルにしかならず、その実体を解析しようとする試みは今やっと始まったところといっていい段階だと思います。本領域はある意味、それをまともに相手にしているのかも知れません。見ようによっては非常にタイムリーな試みと言えないこともない。もちろん、それは私の個人的見解でしかなく、皆さんそれぞれの思惑で、新しいことに挑戦して頂きたいと思います。

研究には、発見と着想が大きな転機をもたらすことが何かと多いものです。当初の計画とは全く違ったことが得られることもある。実際、そういった予期せぬ発見こそが重要な意味を持つものだと思います。何か予期せぬことに思い至ったときは、アイデアの赴くまま自由に研究を進めて頂きたいと思って止みません。かくして、新しい時代の始まりには、新しい科学研究を目論むのが、何よりも相応しいと、このように思う次第であります。

領域代表 倉谷 滋

平成が終わろうといううらかな日に、神戸北野にて書く

# 総括班活動報告

長谷部 光泰

生物は決してランダムに多様化しているのではない。発生プログラムの変更や形態進化の変更には不均一さや、変わりにくい部分があり、それが進化の性質を示すように見えながら、正確に記述されたことはまだない。本新学術領域では、この制約と揺らぎをさまざまなレベルで検出し、個体間差や環境変化による表現型変化など短期的な時間スケールで観察される表現型揺らぎと、長期的なスケールで起こる表現型進化の制約や方向性がどのように相関しているかを実験的に解明し、制約進化理論の適用範囲の検証と修正を行うことで、何が表現型進化に制約と方向性をもたらすのかを明らかにすることを目的とする。そして、従来の自然淘汰理論、中立進化理論を包含し、生物進化をより包括的に説明できる理論の構築を目指す。

これらの目的の達成のために、総括班は計画研究及び公募研究の支援を行うとともに、理論と実験の融合を促進し、もって各研究結果から一般性を導き出すべく、以下の活動を実施した。

(1) 総括班会議・国際活動支援班会議の開催:2018年7月19日に理化学研究所生命機能科学研究センターにおいて第4回総括班会議を開催し、昨年度の領域活動の総括と今年度の領域活動計画を策定した。また、大規模解析支援の支援対象の決定を行った。

(2) 領域会議の開催:2018年7月19日、20日に同所において第4回領域会議を開催し、各班の研究計画について討議した。

(3) 大規模解析支援:領域内公募を行い、9件の支援課題(計画班4件、公募班5件)をワーキンググループによる予備審査、支援委員会の本審査を経て決定した。これらの支援課題に対し、総括班大規模解析支援チーム(主・副担当の長谷部・重信に加えて、博士研究員1名、研究支援員1名)が研究支援を行った。超多サンプル RNA-seq、ロングリードによる細菌ゲノム解読、非モデル生物の新規ゲノム解読、細菌叢解析などの支援を行った。領域会議時に第2回大規模解析情報交換会を開催し、シーケンスの大規模解析の最新技術の情報提供と議論を行った。第3回大規模解析情報交換会は理論情報交換会と合同で2018年12月17日に開催し、外部講師を招聘し、オーソログ解析や次世代シーケンシング最先端動向について領域内で情報を共有した。

(4) 理論情報支援:2018年度は、第4回領域会議後に、第2回理論情報交換会を開催し、金子らが本領域の基礎となった理論研究とその展開について講演した。新たに領域に加わった公募班メンバーと共に、活発な議論が行われた。第3回理論情報交換会は第3回大規模解析情報交換会と合同で開催し、ハンズオンセミナーとして、プログラミング言語 Python を用いた進化シミュレーションの講習会を行った。理論研究が実際どのように進められているかを実験研究者が体験する機会を設け、両者に存在する障壁を減少さ

せることにより、領域内での連携を促進した。また、理論情報支援班が中心となって、計画班・公募班に対して理論解析支援を行った。

(5) 国内・国際シンポジウムの開催:AsiaEvo 国際学会の運営に積極的に貢献し、全 44 のシンポジウムのうち6つ(領域からの講演者合計 12 名)を企画し、ポスター発表も5件(すべて領域内の若手研究者)を行った。EuroEvoDevo2018 では、2件の国際シンポジウム(金子/入江、藤本)を開催した。国内シンポジウムとしては、進化学会にて3シンポジウム、植物学会にて1シンポジウムを行った。

(6)若手育成:領域内のポストドク及び大学院生で構成され、若手が主体となって活動する若手ワーキング・グループを立ち上げた。2018 年 12 月に若手ワーキンググループが中心となって開催した若手ワークショップでは、関連分野からの研究者の招聘・講演を踏まえたグループディスカッション企画を行うなど、分野が異なる研究者どうしの問題意識共有ができた。

(7) ウェブサイト・ニュースレター作成:ニュースレター6号、号外4号の合計 10 号を発行した。全て領域ウェブサイトから一般に公開した。また、学会やワークショップの案内、領域内の公募や研究支援などの情報を適宜領域 web page で公開し、領域活動を強化した。

(8)国際活動支援:AsiaEvo への旅費等支援に加え、国際会議へのポストドク派遣・招聘(6件)、大学院生派遣(3件)、グレゴール・メンデル研究所、Wildlife Watch Group/ Nepal への派遣(2件)、アメリカ(ミシガン大学、ミュンヘン大学から各1件受入)及びインドネシア生命科学国際研究所からの学部生受け入れ(1件)、オーストラリア若手研究者との共同研究1件、Biological intelligence の理解にむけた国際交流研究(1件)を支援し、異分野交流に加え、若手研究者が世界を舞台に活動できる環境構築を支援した。さらに、物理学から進化を理解しようとする The Les Houches Physics School “Evolution of Diversity”に大学院生及びポストドクを派遣するなど、国際交流だけでなく理論・実験・大規模情報解析を統合的に活用できる人材の育成にも力を入れた。

# 大規模解析支援報告

重信 秀治

本領域で扱う表現型揺らぎと進化的制約を定量的に理解するためには、超多試料トランスクリプトーム解析や非モデル生物のゲノム解析など、従来の進化研究のスケールを大きく上回る大規模なオミクス解析が重要な役割を持つ。大規模解析支援チームは、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。領域2年目となる平成30年度は以下の活動を行った。

平成29年度に採択済みの大規模解析支援課題2件に加えて、2018年度は新たに9件の支援課題(計画班4件、公募班5件)を所定の審査を経て採択した。採択課題は以下の通り。

- 深津班: 共生細菌のメタゲノム解析、カメムシおよび共生細菌のゲノム解読
- 長谷部班: 食虫植物ゲノムのHiCアセンブリ、ナノポアシーケンシング、RNAseq
- 入江班: メダカ胚の超多サンプルRNAseq、メダカのゲノムリシーケンス
- 晝間班: 糸状菌感染シロイヌナズナの超多サンプルRNAseq
- 守屋班: 進化実験後の網羅的プラスミド集団シーケンシング(ナノポア)
- 新美班: テントウムシATAC-seq、テントウムシゲノムからの長鎖ターゲット断片抽出
- 安岡班: ゼノパスChIPseq、超多サンプルRNAseq、ゲノムリシーケンス
- 岡田班: オオツノコクヌストモドキのゲノム解読
- 長谷部班: 食虫植物のシングルセルRNAseq

上記支援課題に対し、大規模解析支援チーム(長谷部・重信に加えて、博士研究員1名、研究支援員1名)が研究支援を行った。打ち合わせや実験における人的交流を含む各班員と支援チームの緊密な連携が図られた。支援内容は上記の通り、超多サンプルRNA-seq、ロングリードによる細菌ゲノム解読、非モデル生物の新規ゲノム解読、細菌叢解析、など多岐にわたる。

大規模解析支援チームでは領域のニーズに合わせた技術開発を進めた。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を確立した。さらに微量RNAへの対応も進めている。また、ナノポアシーケンス技術やシングルセルRNA-seq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い、ナノポアについては実際に多様なサンプルをシーケンスすることによりノウハウを蓄積した。また、HiCによる染色体レベルのゲノムアセンブリの系も導入することができた。

大規模解析情報交換会を2回開催した。第2回大規模解析情報交換会(2018年7月19日、理研・BDR神戸にて)では、私、重信が、次世代シーケンシング技術の最新動向について、大規模解析支援チーム博士研究員である真野弘明(基生研)が、ナノポアによるシーケンス技術について講演を行った。第3回大規模解析情報交換会(2018年12月17日、基生研にて)においては、外部講師として内山郁夫先生(基生研)を招聘し、オーソログに関する講演をしていただいた。

# 理論解析支援報告

古澤 力

本領域の大きな特徴は、統計物理学を背景とした理論生物学研究を取り入れ、表現型の制約や方向性に関する進化について、統一的な視点から理解しようとする点にある。この目的のためには、これまでの理論研究に関する情報共有と、さらなる理論の発展へ向けた密な議論を領域内で行う必要がある。さらに、得られた実験データからの特徴量抽出や数理モデル構築など、理論研究との融合研究を推進することが重要となる。そうした連携活動をサポートすることを目的として、理論解析支援班が構成されている。平成 30 年度は以下の活動を行った。

## 1: 理論情報交換会の開催

領域が目指す制約進化的理論の構築へ向けて、情報共有とメンバーの理論解析技術の向上を目的として、理論情報交換会を開催した。第2回理論情報交換会は 2018 年 7 月の神戸 CDB での領域会議後に開催し、東京大学の金子邦彦氏が本領域の基礎となった理論研究とその展開について講演した。新たに領域に加わった公募班メンバーと共に、活発な議論が行われた。

第3回理論情報交換会は、2018 年 12 月に岡崎の基礎生物学研究所で開催し、そこではハンズオンセミナーとして、プログラミング言語 Python を用いた進化シミュレーションの講習会を行った。理論研究が実際にどのように進められているかを実験研究者が体験し、両者に存在する障壁を減少させることを目的とした。セミナーに用いた課題やその解答例、解説スライドなど、このハンズオンセミナーで用いた資料は全て以下の URL より取得可能である。

[http://www.qbic.riken.jp/mbd/Python\\_Lecture.html](http://www.qbic.riken.jp/mbd/Python_Lecture.html)

プログラミングにほぼ触れたことが無い参加者もいる中で、遺伝子発現制御を微分方程式によりモデル化し、それを用いた進化シミュレーションを実施するといった複雑な解析を、1 日という短い期間で行うという密度の高いセミナーとなった。今後も、統計解析や機械学習の活用など、領域における実験と理論の融合に貢献するハンズオンセミナーを開催する予定である。

## 2: 領域内での実験・理論融合研究の支援

理論解析支援班の活動の一つとして、必要とする班と共同研究を行い、理論解析の支援を行った。各班の研究内容と進展に依存して、さまざまな理論解析が進んでいる。例えば、小藪班が持つ哺乳類胎児の CT 画像から、機械学習を用いて骨形成パターンの特徴量抽出が試みられている。この解析により、哺乳類胎児の発生過程における揺らぎやその進化的制約を定量することが可能となる。また、長谷部班との共同研究では、植物細胞の分裂面を予測する数理モデル構築が進んでおり、この解析から植物形態形成の揺らぎがどのように制御されるかの仕組みが理解されつつある。今後も、領域会議などでの議論を通じ、領域内での理論解析支援を積極的に推進する。

## 国際活動支援報告

入江 直樹

本領域の国際活動の大きな柱の1つとして、世界を牽引する東アジア圏の進化研究者の相互交流促進がある。近年突出した学術的発展をみせる中国をはじめ、進化学分野の発展が著しい東アジア諸国の進化学研究者が相互に交流できる国際コミュニティ(AsiaEvo)の発足に成功し、2018年4月に中国・深圳にて The 1st AsiaEvo Conference を開催した。当初、「進化可能性」という絞られた研究トピックを対象にスタートさせることを検討していたが、中国 BGI や China National GeneBank、昆明動物学研究所に加え、国内からも日本進化学会、遺伝学普及会からの協力を得ることができ、古生物、人類学、発生学、神経科学、生態学、言語進化に至るまで非常に幅広い異分野交流の場とすることに成功した。当初予定していた参加者 300 名を大きく上回る 800 人以上の参加者が 34 カ国から集まり、Nature Publishing Group<sup>3</sup> 誌を含む国際ジャーナル 10 誌の Editor 陣らも集う注目度の高い国際会議となった。本領域からは、全 44 のシンポジウムのうち5つ(領域からの講演者 12 名)を企画し、ポスター発表も5件(すべて若手研究者)行った(うち7名の派遣と5名の海外研究者招聘を国際活動支援班で支援)。会議に参加した海外研究者らとの学術的議論に加え、領域が推進する研究内容の情報発信を行うなど、大変実のある国際会議となった。開催の詳細については、本領域ニュースレターでも情報発信している(<http://constrained-evo.org/docs/CDENewsVol2No2.pdf>)。また、第二回 AsiaEvo は本領域最後の最終年度(2021年)、東京にて開催予定である。

理論研究と実験・大規模情報解析との相互交流も積極的に推進しており、進化発生生物学分野で世界をリードする国際会議 EuroEvoDevo での分野融合シンポジウムの企画(海外からの招聘2件)を支援したほか、第三世代シーケンサーの技術者ミーティング(Nano Pore Meeting)への派遣も行うなど、国際活動支援班を通して理論・実験・大規模情報解析という異なる研究アプローチの融合を着実に進めつつある。国際共同研究も 20 件ほど進行中であり、さらに領域からのプレスリリース情報や、公開した大規模データの情報発信もウェブサイト等から行っており、領域が生み出す学術的潮流のうねりは着実に世界に広がりつつある。

また、世界を舞台に進化学分野で活躍する若手の育成も着実に進んでいる。国際活動班及び各班を通して、ポスドクや学部生・大学院生の国際会議への派遣・招聘(6件)、研究のための大学院生派遣(5件)、海外からの若手の受け入れ(2件)をすでに行った。異分野交流に加え、若手研究者が世界を舞台に活動できる環境構築の支援が進みつつある。

## 計画研究成果報告(6課題)

## 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）

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、そのためにはかなり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、すなわち揺らぎが特定の存在していなければならない。とりわけ、羊膜類の四肢筋の発生機構がどのような可塑性を潜在的に持ちうるかを把握するため、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。

一般的な羊膜類では、胸筋近位部は胸骨の外側に結合する。が、カメ類においては甲形成に伴い、その筋が皮骨性の腹甲内側に付着することが知られる。この腹甲との結合が樹立される過程について改めて詳細に組織学的観察を行ったところ、胸筋の近位部分が分化する発生段階では腹甲が真皮の深層に小さく生じるにとどまり、一方で胸筋が真皮内面と結合、腹甲の成長と真皮の縮退ともなって、二次的に胸筋と腹甲が接することが分かった。予想に反し、筋-骨格結合を担う腱前駆細胞に発現する *Scx* はここには発現していないことが分かった。つまり、この結合は腱を介するものではないらしい（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は、いくつかの脊椎動物に見られる皮筋がある。哺乳類において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、真皮と結合を形成する過程に、筋前駆細胞および移動経路の間葉に存在する *Fat1* が関与するらしい。そこで、カメ胚における *Fat1* 遺伝子の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* 発現が欠如し *Fat1* 発現が見られる点でマウス皮幹筋の発生と発生機構上の類似性を持つことが示唆された。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ている可能性がある。つまり、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存在する可能性が示唆されている。さらに、舌筋原基が舌内部に入り込んで舌粘膜（真皮相当）の内側と結合する際にも、*Scx* を発現せず *Fat1* を発現する細胞が結合を介在しているらしい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ものと推測している。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。

- Kuratani, S., Kusakabe, R., and Hirasawa, T. (2018). The neural crest and evolution of the head/trunk interface in vertebrates. *Dev. Biol.* 444: 60-66.
- Irie, N., Kuratani, S., and Satoh, N. (2018). The phylum Vertebrata: a way of zoological recognition. *Zool. Lett.* 4: 32.
- Hara, Y., Yamaguchi, K., Onimaru, K., Kadota, M., Koyanagi, M., Keeley, S. D., Tatsumi, K., Tanaka, K., Motone, F., Kageyama, Y., Nozu, R., Adachi, N., Nishimura, O., Nakagawa, R., Tanegashima, C., Kiyatake, I., Matsumoto, R., Murakumo, M., Nishida, K., Terakita, A., Kuratani, S., Sato, K., Hyodo, S., and Kuraku, S. (2018). Shark genomes provide insights into elasmobranch evolution and the origin of vertebrates. *Nat. Ecol. Evol.* 2: 1761-1771.
- Hirasawa, T., and Kuratani, S. (2018). Evolution of the muscular system in tetrapod limbs. *Zool. Lett.* 4: 27.
- Adachi, N., Pascual-Anaya, J., Hirai, T., Higuchi, S., Kuroda, S., and Kuratani, S. (2018). Stepwise participation of HGF/MET signaling in the development of migratory muscle precursors during vertebrate evolution. *Zool. Lett.* 4: 18.
- Kuratani, S. (2018). The neural crest and origin of the neurocranium in vertebrates. *genesis* 56: e23213.
- 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. Ecol. Evol.* 2: 859-866.
- 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.
- Kuratani, S., and Ahlberg, P. E. (2018). Evolution of the vertebrate neurocranium: Problems of the premandibular domain and trabecula. *Zool. Lett.* 4: 1.

## 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、階層進化理論の展開、そして発生過程と進化の関係の理論化を目指し、特に今年度は以下のような進展があった。

(1) 表現型進化の方向性と拘束のシミュレーションとポテンシャル理論: 表現型が低次元に拘束されるシミュレーションおよび理論の普遍性を求めた。まず、触媒反応系と遺伝子制御ネットワークの進化シミュレーションで遅いモードが分離してくることを確認し、その理論を考察した。さらに統計力学のスピングラスモデルを用いてターゲット配置を持つように進化させると、外場および相互作用行列への変異に対して関連したスピン応答が生じ、低次元拘束が生じることを確認し、これを統計力学で解析した。ついでタンパクのダイナミクスのモデルを用い可塑性と変異に対する頑健性の両立からダイナミクスの固有値分布を求め実験データと対応することを確認した。

(2) 階層性進化: 分子と細胞の間の階層については両者の複製の整合性から分子が遺伝情報を担う側と触媒機能を担う側へ役割分化することを対称性の自発的破れとして示し、これが遺伝子の起源につながることを示した。これを統計力学と Price 方程式に基づいて説明し、分化のための変異率と分子数の条件を求めた。ついで細胞とその集団の階層に関しては、ホストとパラサイトと間の相互作用により揺らぎを増加させる進化が生じ、それが可塑性をうむことを示した。また細胞と細胞集団の階層では細胞が有用成分をもらすことで多種共生が生じることを示した。

(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、この際(1)でもみたような遅いモードの生成が進化発生対応をうむこと、また、遅いモードにより進化しやすさが増すかを調べた。藤本グループでは、細胞から多細胞組織さらには器官にいたる階層の形態や配置に注目し、幾何学的な性質の揺らぎと拘束を調べた。植物幹細胞の分裂面においては、3次元形状の揺らぎを制御する幾何学的仕組みを見いだしつつある。動物上皮組織においては、細胞の幾何形状の揺らぎが変異細胞と正常細胞の競合に寄与することを解明した。また、ミズクラゲのポリプ期においては、器官配置過程をライブ観察する系を構築し、器官配置順序に個体差を見出しつつある。

Kaneko K. and Furusawa C., Macroscopic Theory for Evolving Biological Systems Akin to Thermodynamics, *Ann. Rev. Biophys.*, 47 (2018) 273-290

Inoue M, and Kaneko K., Cooperative reliable response from sloppy gene-expression dynamics, *EPL*, 124, (2018) 38002

金子邦彦、古澤力、適応と進化におけるマクロ現象論——表現型変化の低次元拘束と揺らぎ—応答関係、*日本物理学会誌*、第 74 巻 第 3 号、137 頁 (2019)

Tsuboi A, ,,, \*Fujimoto K. (全 7 名), Competition for space is controlled by apoptosis-induced change of local epithelial topology. *Current Biology* 28(3) 2115 (2018)

坪井有寿、藤本仰一、前がん細胞が正常細胞の領地へ拡大して占拠するしくみ - 予測と検証. *実験医学* 36(19) 3282-3285 (2018)

## 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(東京大学)、上坂将弘(分担者・理研)、内田唯(研究協力者・東京大学)

動物の発生過程の進化的多様性には、ある種の法則性が存在することが申請者を含む近年の遺伝子発現情報の比較解析から明らかになった。これまでの予想に反し、発生の最初期ではなく「発生の途中段階(特にボディプラン形成期)」が強固に保存されていることが判明した(砂時計モデル)。しかし、なぜ「発生の途中段階」に限られた多様性しか示さないのかについては、自然淘汰や中立説などの従来の進化理論では十分な説明ができていない。「ボディプラン」と呼ばれる解剖学的特徴が数億年以上にわたって変化してこなかった進化メカニズムが明らかになる可能性もあり、さらには従来、過去の進化的事象の理解が中心だった進化学に、「進化の方向性や制約」という予測性をもった新たな視点を加えることができると期待できる。本課題では、脊索動物の胚発生システムが示す表現型揺らぎと摂動への応答関係に着目し、大規模な定量実験データと情報解析、理論解析から発生の途中段階の進化的多様性を制限してきた要因を探る。理論研究や大規模情報解析技術を活用し、これまで検証が難しかった当該問題に対し、適切な実験データを定量的に解析・議論し、現行の概念や理論を修正・統廃合することで、表現形進化の方向性や制約を説明する進化制約理論の構築を目指す。

現在までの研究経過は、計画をやや上回る順調な進捗状況となっている。脊索動物8種を対象とした大規模時系列遺伝子発現データの解析では、保存された胚段階において、遺伝子の使い回しが表現型の多様化に制限をかけている(多面拘束)をもたらしていることが明らかとなった(Hu et al. *Nat. Eco Evo*)。遺伝子の使い回しが進化的な多様化に対して促進も制限もする諸刃の剣であることを強く示唆する新しい成果である。加えて、動物3種を対象とした摂動応答実験により、従来有力視されていた「発生途中段階の致死性による淘汰圧」仮説を否定する結果も得た(Uchida et al. *EvoDevo*)。表現型揺らぎと保存された器官形成期の関連探索も進んだ。大規模情報解析支援班との連携により、基本的な解剖学的特徴が生じる発生の途中段階は、表現型揺らぎが小さく、進化的な保存性と相関することが示唆された。さらには、発生の後期ほど進化的に新しい制御配列が使われていることが判明(Uesaka et al. *bioRxiv* 2019)、発生砂時計モデルと反復説を統合した新たな法則性の存在を伺わせる結果も得ている。

Evolutionary transition in accessible chromatin landscapes during vertebrate embryogenesis. Masahiro Uesaka\*, Shigeru Kuratani, Hiroyuki Takeda, Naoki Irie. *bioRxiv* 481309 <https://doi.org/10.1101/481309> (2019)

The phylum Vertebrata: a case for zoological recognition. Naoki Irie\*, Noriyuki Satoh, Shigeru Kuratani. *Zoological Letters* 4:32 (2018)

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)

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)

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)

## 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(産総研)、細川貴弘(九州大)、重信秀治(基生研)、  
二河成男(放送大)、西出雄大(農研機構)、松浦優(琉球大)

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。

- 主要モデル系のチャバネアオカメムシに加え、他にも共生可能性進化実験モデルとして有用な可能性のあるカメムシ類およびその他の昆虫類について、野外採集による試料収集、実験室飼育維持手法の検討、共生細菌の単離、培養、実験操作法の開発などを行った。特にツチカメムシ類およびキンカメムシ類について、重点的に共生細菌および共生可能細菌の同定、単離、培養、実験系開発等を実施して、それら細菌群の多様性について解明した。

- チャバネアオカメムシの共生細菌除去幼虫を日本各地から採取した土壌試料に曝露して、細菌感染により成長できた個体をスクリーニングすることで、環境中に存在する共生可能細菌群を網羅的に探索、分離、同定した。特に南西諸島の宮古島と久米島で重点的に実施し、共生細菌 C が優先する特異な状況は宮古島の一部の地点においてのみ見られることが判明した。

- 得られた共生可能細菌系統について順次ゲノム配列決定を行った。また感染宿主カメムシの中腸共生器官の RNAseq を行った。今年度は特に、ミカンキンカメムシの共生細菌 C、ミヤコキンカメムシの共生細菌 D、フタホシツマジロカメムシの共生細菌 E、土壌由来の共生可能細菌系統 X1a, X1b, X2a, X2b・・・等計 64 株について、ゲノム解析を推進した。

- 上記のゲノム解析と並行して、これらの細菌をチャバネアオカメムシの共生細菌除去幼虫に感染させて、成長速度、羽化率、体サイズ、体色、共生器官の発達度合などの解析を実施した(図1)。

- これらの細菌に感染させたチャバネアオカメムシ系統を継続的に飼育維持して、共生進化実験の条件検討を進めた。

- その他、チャバネアオカメムシにおける細菌感染に応答する遺伝子群、特に免疫系遺伝子群の解析、他のカメムシ類の腸内共生細菌の解析、セミ類の共生細菌および真菌の解析、昆虫の体色に関わる分子機構および共生細菌の解析などを実施した。

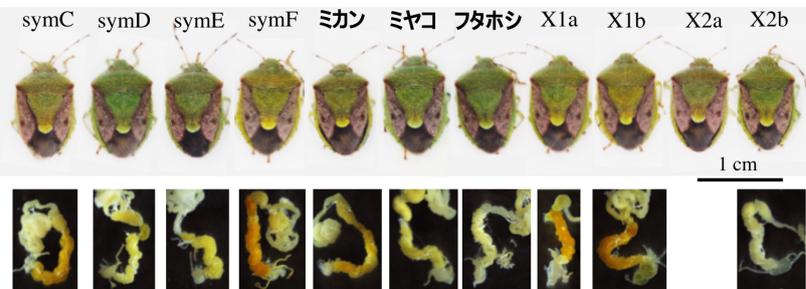


図1 さまざまな培養可能共生細菌および環境由来の共生可能細菌に感染させたチャバネアオカメムシ成虫の外観、体色、中腸共生器官の色および発達具合。

Nishide Y., Kageyama D., Yokoi K., Tanaka H., Futahashi R., Fukatsu T. (2019) Functional crosstalk across IMD and Toll pathways: insight into the evolution of incomplete immune cascades. *Proc R Soc B* 286, 20182207.

Nikoh N., Tsuchida T., Maeda T., Yamaguchi K., Shigenobu S., Koga R., Fukatsu T. (2018) Genomic insight into symbiosis-induced insect color change by a facultative bacterial endosymbiont “*Candidatus Rickettsiella viridis*”. *mBio* 9, e00890-18.

Matsuura Y., Moriyama M., Łukasik P., Vanderpool D., Tanahashi M., Meng X. Y., McCutcheon J. P., Fukatsu T. (2018) Recurrent symbiont recruitment from fungal parasites in cicadas. *PNAS* 115, E5970-E5979.

Tanahashi M., Fukatsu T. (2018) *Natsumushi* - Image measuring software for entomological studies. *Entomol Sci* 21, 347-360.

## 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 (理化学研究所)、若本祐一 (東京大学)、津留三良 (東京大学)

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。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。それらのデータから、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。今年度の進展を以下に記す。

### (1) 多様なストレス環境下での大腸菌進化実験 :

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、自動進化実験システムを用いた複数環境・複数系列での大腸菌の進化実験を行った。得られた 192 のストレス耐性株 (48 環境×4 独立進化系列) の遺伝子発現プロファイルを解析したところ、10 程度のクラスタに分類できることが示された。それらのクラスタは、様々なストレスに対する耐性・感受性を定量したデータにおけるクラスタと良く対応し、さらに一部のクラスタについては、固定された変異の種類とも良い対応を見せた。これらの結果は、様々な異なる選択圧で進化をさせたにもかかわらず、大腸菌の取り得る表現型が比較的少数のパターンに拘束されていることを示唆している。また、このデータセットにおいて、耐性株間の遺伝子発現量の変動の大きさ (分散) と、環境変動を与えたときの発現変動、そして同一環境での揺らぎの大きさに正の相関が存在することが見出された。この結果は、揺らぎ-応答理論の実証例となる。

### (2) 顕微鏡観察による大腸菌遺伝子発現揺らぎと環境応答の定量 :

個々の遺伝子の発現量が蛍光タンパク質で標識された大腸菌ライブラリを用いて、揺らぎと環境応答量を一細胞レベルで高速に計測できる実験系を開発している。現在までに、大腸菌ライブラリの改変と顕微鏡下多点計測のためのデバイス開発を完了した。

### (3) 1細胞計測系を用いた遺伝子発現揺らぎと環境摂動への応答の定量 :

クローナルな集団内の一部の細胞が致死濃度の薬剤環境下で長期間生き続けるパーシスタンス現象について、 $10^5$  以上の細胞の薬剤応答を1細胞レベルで追尾計測できるシステムを構築した。それによる解析から、パーシスター細胞はしばしば提唱されていたように増殖をしないドーマント細胞とは限らず、集団の成長相や培養条件に依存して支配的な生存モードが変化することが示された。この結果は、表現型の揺らぎが環境応答に寄与することを示唆している。

1. Maeda, T, Horinouchi, T., Sakata, A., Sakai, A., and Furusawa, C. (2019). High-throughput identification of the sensitivities of an *Escherichia coli*  $\Delta$ recA mutant strain to various chemical compounds. **J. Antibiot.**, in press
2. Kaneko, K., and Furusawa, C. (2018) Macroscopic Theory for Evolving Biological Systems Akin to Thermodynamics. **Annu. Rev. Biophys.** 47, 273-290
3. Furusawa, C., and Kaneko, K. (2018) Formation of dominant mode by evolution in biological systems. **Phys. Rev. E.** 97(4), 042410.
4. Furusawa, C., Horinouchi, T., and Maeda, T. (2018) Toward prediction and control of antibiotic-resistance evolution. **Curr. Opin. Biotechnol.** 115(6), 45-59.
5. Kobayashi-Kirschvink, K.J., Nakaoka, H., Oda, A., Kamei, K.F., Noshio, K., Fukushima, H., Kanasaki, Y., Yajima, S., Masaki, H., Ohta, K., and Wakamoto, Y. (2018). Linear Regression Links Transcriptomic Data and Cellular Raman Spectra. **Cell Systems.** 7, 104-117.

## 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）

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。

[課題1. 食虫性関連遺伝子の特定] フクロユキノシタにおける葉形態形成関連遺伝子の *in situ* ハイブリダイゼーションの結果、捕虫葉でも平面葉と同様に向背軸決定遺伝子が発現していることがわかった。詳細に捕虫葉の細胞分裂様式を観察した結果、最初に向軸側 L1 層の細胞分裂が背軸側よりも停滞し、その後、内側の細胞層の細胞分裂も停滞することで、向軸側が窪んだ構造が作られるらしいことがわかってきた。また、サイトカイニンの外生投与で平面葉が誘導されることを発見した。アグロバクテリウム法による形質転換系確立のため、条件検討を続けている。フクロユキノシタゲノムのリシーケンス、HiC 解析のための実験条件を検討し、サンプル収集を終了した。平面葉と捕虫葉の発生段階を区分けしそれぞれ段階で RNA-seq 解析のための 224 サンプル収集を終了した。シングルセルトランスクリプトーム解析によって、*pseudotime course* を作り細胞系譜を推定することで食虫性に関わる遺伝子群を同定するため、核単離法を検討し外見上ほぼ純粋な核の単離に成功した。ハエトリソウ、コモウセンゴケの発生段階による比較トランスクリプトーム解析を行い、食虫性関連遺伝子の発現変動解析を行った。さらにハエトリソウ、ムジナモ、コモウセンゴケのゲノム比較から、食虫性関連遺伝子がどのように進化したかを推定した。その結果、モウセンゴケ科の共通祖先で 1 回、ムジナモで 3 回のゲノム重複が起こっていること、ハエトリソウではトランスポゾンが大幅に増幅していること、遺伝子数が被子植物の中では極めて少ないことなどがわかった。ハエトリソウとコモウセンゴケの捕虫葉発生段階における比較トランスクリプトーム解析から、葉形態形成に関わる遺伝子は通常の植物とあまり変化が無いこと、通常の植物では根で機能している遺伝子が葉でも機能しているらしいことなどがわかった。ハエトリソウの記憶機構がカルシウム変動によって担われているらしいことがわかったので論文作成の準備を行った。

[課題2. 環境摂動による遺伝子発現応答の解析] Palfalvi、鳴川を中心として、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」が食虫植物進化に適用可能かを調べた。これまでに、異なる光条件(16 時間明 8 時間暗、8 時間明 16 時間暗)、培養温度(15°C、25°C)、栄養分である窒素濃度を変えた条件、サイトカイニン投与、エチレン前駆体投与など、384 サンプルの収集を完了し、総括班支援活動において配列決定中である。予備的解析結果から、食虫性に関わる遺伝子の発現揺らぎが大きい可能性があることがわかってきたので、さらに詳細な解析を進めている。また、自然界に無いような環境条件下で培養すると、平面葉でも捕虫葉でも無いような葉が形成されることがわかった。

[課題3. 温度感受に関わるクロマチン動態の解析] Palfalvi を中心に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。植物の温度感受に関わるヒストンバリエント H2A.Z の ChIP-seq のために、ヒストン H3、ヒストンバリエント H2A.Z、H3K27me3、H3K4me3 の免疫沈降反応を行い ChIP-seq 解析の準備を進めている。

## 公募研究成果報告(16 課題)

## 胸鰭の鰭条本数の個体間ゆらぎ要因と種間形態多様性

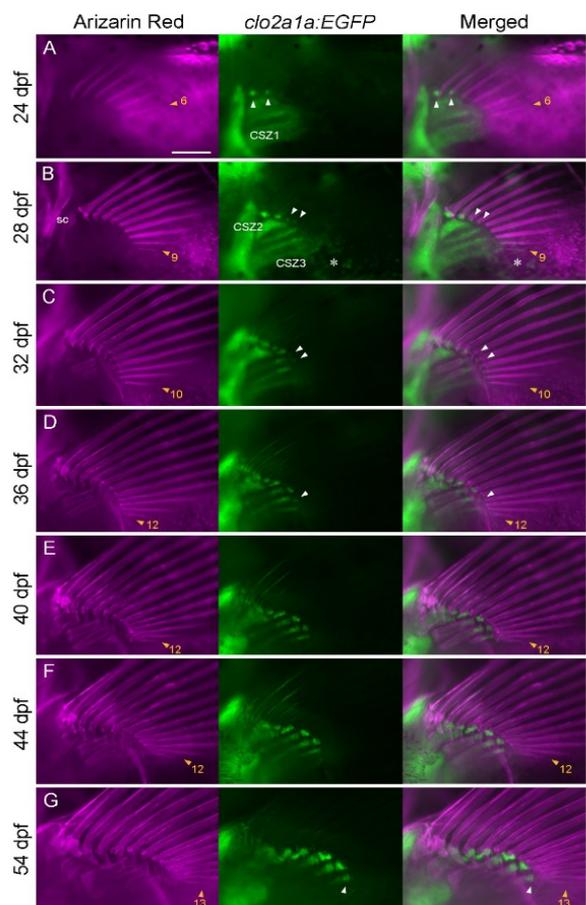
田村宏治(東北大)、阿部玄武(東北大)

本研究は、「前肢の相同器官である胸鰭における、種内で鰭条の本数に部位的制約をもってゆらぎを起こす外的要因とその要因が標的とするカスケードを特定する」ことを目的としている。さらに、鰭条本数のゆらぎを生じる要因・標的カスケードと四足動物の指本数多様性形成との関係を示す。これらにより「種内でゆらぎやすい仕組みを用いていることで、同一部位から作られる構造の種間多様性や形態特殊性を生み出す可能性を高めている」という仮説を検証する。同一種内あるいは同一系統内における鰭条数ゆらぎを生じる外的要因を特定することは、本領域の中心命題のひとつである「表現型のゆらぎ」研究の典型である。鰭条数がゆらぐのは後方部位に制限されており、この部位は脊椎動物全体の付属肢形態の多様性を担っている部位に相関している。表現型のゆらぎと形態進化を議論する好適モデルのひとつとして、本分担研究計画は本領域に貢献する。

これまでに、複数のゼブラフィッシュ系統それぞれで鰭条数のゆらぎ方が異なること、さらに近交度の高い近交系(IM-2)においても個体間で鰭条数がゆらぐことを見出した。このことは、遺伝学的な要因の他にいわゆるエピジェネティックな要因が鰭条数ゆらぎに貢献していることを示唆する。鰭条数ゆらぎの形成過程の記述については、ゼブラフィッシュ胸鰭原基の発生過程を経時観察し、鰭条本数のゆらぎが生じる時期と生じ方の様式を特定した(右図)。また、鰭条形成領域に特異的に発現を見せる遺伝子トランプ系統のスクリーニングから、鰭条形成時に機能する遺伝子の候補をいくつか獲得した。さらに、数十種類の脊椎動物+無脊椎動物の遺伝子情報を用いた網羅的遺伝子配列種間比較から「魚類特異的遺伝子(魚類しか持っていない遺伝子あるいは四足動物だけが失った遺伝子)」を複数(およそ80個)見出し、その中から今回のプロジェクトに関わるものをスクリーニングする準備を整えた。一方で、形成中の鰭条を内骨格原基ごと切断した場合に、それぞれ発生初期には再生するが中期頃から能力低下し、後期には再生しないことを新たに発見した。現在、鰭原基を再生させた場合に鰭条数がどのように再生するか(その場合にも鰭条数は発生時と同じようにゆらぐのか)を経時観察している。また、四足動物における指数種間差に関する実験も進めており、*shh* 発現領域の機能維持が指数の多様性に大きな役割を持つことを見出した。これらについて現在、複数の論文を作成中・投稿中。

このように、鰭条数のゆらぎが生じる鰭条の領域や時期について特定できたため、さらにその領域と時期に外的要因が影響を与えうるか、エピジェネティックな遺伝子発現制御が関わるかを調べる。また、*shh* シグナル制御に関わるいくつかの遺伝子発現が鰭条形成期にも発現するなど、鰭条数のゆらぎに *shh* シグナル経路が関わる可能性が示されたので、*shh* シグナル経路とゆらぎとの関係を明らかにしていきたい。

図. 鰭条数ゆらぎの形成過程



## 軟体動物割球特異化機構を題材にした発生システム浮動の方向性と制約の解明

守野孔明 (筑波大)

発生システム浮動は発生進化の源泉となる変異を生み出す。従って、発生システム浮動の方向性の理解は発生進化の方向性の理解へとつながる。近年、らせん卵割動物にのみ存在する新規 homeobox 遺伝子群 SPILE が、動-植軸に沿って入れ子状に発現し、らせん卵割型発生の保存された特徴である動植軸に沿った割球運命分配に働くことを発見した。一方で、軟体動物腹足類の中でも遺伝子数や発現パターンに変動があることもわかってきている。本課題では、腹足類の 3 種、クサイロアオガイ(カサガイ類)、ヨメガカサ(カサガイ類)及びクロアワビを用いて初期発生期の転写因子発現プロファイルの相違点と、それに系統特異的転写因子がどう寄与しているかを、*in situ hybridization* とトランスクリプトーム、機能解析を組み合わせて検証する。これにより、数億年レベルで保存されている発生様式の背後にどの程度の浮動が許容されどのような傾向があるかを理解する。

今年度はまず、腹足類3種の割球群ごとの転写因子発現プロファイルを比較するための手法の開発を行った。その結果として、クサイロアオガイの 16 細胞期において、割球群(カルテット;  $1q^1$ ,  $1q^2$ ,  $2q$ , Mac) を同定しながら割球を分離する手法を確立することに成功した。この手法を用いて、16 細胞期の 4 つのカルテット系列×3 biological replicates、合計 12 サンプルからそれぞれ Total RNA を抽出し、cDNA ライブラリーを作成後、企業受託によってそれぞれ約 5Gb ずつのシーケンスデータを得た。得られたリードをフィルタリングした後、遺伝子モデルにマッピングし、各カルテット系列の遺伝子発現データを取得した。このデータをもとに、カルテット間で発現変動があり、かつ十分な発現量を持つ遺伝子を探索した結果、16 の転写因子(15 遺伝子モデル)が検出された。これらの遺伝子の *in situ hybridization* を行ったところ、16 細胞期においてカルテット特異的トランスクリプトームにみられた発現量の偏りと一致した発現パターンが観察された。このことは、一連の手法がカルテット特異的な発現を示す転写因子を同定する方法として機能していることを示す。また、16 の転写因子群のうち SPILE を含む 5 遺伝子に関しては、過剰発現をすると実際に幼生の形態に影響を及ぼすことを確認している。さらに、16 のうち 14 個の転写因子は、orphan 遺伝子、もしくはらせん卵割動物の分岐以降に重複した遺伝子であることが認められた。以上のことは、進化的に若い転写因子が卵割期に頻繁にリクルートされていることを示唆する。

今後、確立した手法を用いてヨメガカサおよびクロアワビのカルテットごとの発現プロファイルを解析し、3 種間でどれだけの違いがあるかを検出する。このデータの比較により、どの程度の分子経路の変化が発生パターンを変えずに許容されるのか、変えにくい / 変えやすい経路はどのような部分なのかということをはっきりさせる。また、各種で系統特異的転写因子の機能阻害もしくは過剰発現胚の RNA-seq を行い、ターゲット遺伝子を網羅的に同定することによって、系統特異的な転写因子群の機能的な変遷と、それらが発現プロファイルの変遷/保存にどう寄与しているのかを明らかにすることを目指す。

## 「鍵と鍵穴」の進化を解く: 植物自家不和合性を用いた理論と再現実験によるアプローチ

土松隆志(千葉大学)、藤井壮太(東京大学)

共進化する生物同士にはしばしば、特定の相手としか相互作用しないというパートナー選択の特異性がみられる。このような特異性を担う分子の実体の多くは受容体とリガンドのような「鍵と鍵穴」のシステムであるが、新しい特異性、すなわち「新しい鍵と鍵穴のセット」はどのように進化するのかという問題が以前から指摘されていた。鍵と鍵穴のいずれかが変化すれば互いに認識されず、特異性は崩れてしまう。このような中間状態を乗り越え新しい特異性はどう進化するのか。本研究では、自家受精を防ぐ自己認識機構である植物の孢子体型自家不和合性を対象に、シミュレーションモデルとアミノ酸置換実験により自家不和合性の鍵と鍵穴のセット (*S* 対立遺伝子) の進化過程を予測・再現することを通して、特異性のゆらぎと新しい鍵と鍵穴の進化可能性との関係を、理論と実験の両面から探ることを目的としている。

2018年度は、まず進化シミュレーションモデルを作成し、新しい *S* 対立遺伝子の進化と特異性のゆらぎの関係を探索した。ゆらぎとして *S* 対立遺伝子の特異性が不安定化し部分的に自家和合化するような状況を想定した。このような *S* 対立遺伝子は、自家受精による近交弱勢を被るリスクはあるものの、条件によっては集団中から淘汰されずに維持され、新しい *S* 対立遺伝子へと進化すると予想される。孢子体型自家不和合性を仮定し、4種類の祖先アリルを想定した進化シミュレーションを行ったところ、特異性のゆらぎのあることで (1) 新しい *S* 対立遺伝子とその祖先の *S* 対立遺伝子の共存が促進されること、(2) 特異性のゆらぎが中程度のときもとも共存が起りやすいことなどが明らかになった。また、孢子体型自家不和合性で知られている *S* 対立遺伝子間の優劣性もモデルで考慮したところ、新しい *S* 対立遺伝子が最劣性でない限りは新しい *S* 対立遺伝子が進化可能であることも明らかになった。モデルに関しては現在、シミュレーションだけでなく Billiard et al. (2007) に基づいた数理モデルによる解析も進めているほか、配偶体型自家不和合性モデルへの発展も検討している。また、アミノ酸置換実験は現在進行中であり、今後不和合性表現型の不安定性 (ゆらぎ) の定量を進める予定である。

1. \*[Fujii, S., Tsuchimatsu, T., et al.](#) (印刷中) [報道解禁前のためタイトル非公開]
2. \*[Bamba, M., Aoki, S., Kajita, T., Setoguchi, H., Watano, Y., Sato, S., and Tsuchimatsu, T.](#) (印刷中)  
Exploring genetic diversity and signatures of horizontal gene transfer in nodule bacteria associated with *Lotus japonicus* in natural environments. *Molecular Plant-Microbe Interactions* doi: 10.1094/MPMI-02-19-0039-R
3. [Bamba, M., Kawaguchi, Y.W., and Tsuchimatsu, T.](#) (2019) Plant adaptation and speciation studied by population genomic approaches. *Development, Growth & Differentiation* 61, 12-24.

\*[土松隆志](#) (2018)「集団ゲノミクスが解き明かす植物進化のダイナミクス: 適応をゲノムから探る」『化学と生物』 社団法人 日本農芸化学会 56, 317-323.

## 深層ネットワークを援用した表現型制約と表現型進化原理の探索と普遍構造の探求

小林 徹也(東京大)

本研究では、表現型ゆらぎを有する集団に普遍的に成り立つ変分構造と適応度ゆらぎ定理を基盤として、その結果に深層ネットワークに基づくモデル化と強化学習の知見を融合させることで、表現型制約と表現型進化の理論を発展させることを目指す。深層ネットワークを用いて抽象的かつ柔軟に表現型制約を表現し、深層強化学習の学習則から表現型進化過程のヒントと知見を得る。ネットワークの構造を工夫して、免疫系の表現型進化や1細胞複製過程の表現型制約・進化の問題にモデルを具体化する。シミュレーションを主体に探索的に得られた表現型進化の法則は、免疫受容体 NGS データや1細胞定量データなどを用いて検証を試みる。また、進化と深層強化学習の両者に共通して現れる変分構造を介して、統一的な理論の構築を目指す。その成果は生命進化の理解を深め、深層ネットワークの学習法などにも寄与すると期待される。

本年度は深層強化学習の枠組みを利用して、T細胞を中心とした獲得免疫系の強化学習による定式化を行った。まず免疫系が行っている病原体への応答を強化学習として表現した。次に抗原提示細胞に提示される抗原パターン、T細胞クローン集団、自然免疫細胞集団の関係が作るネットワークに着目し、これをT細胞クローンの集団をパラメータとした方策の実装として捉えた。この実装がQ学習のQ関数と対応付けられることを明らかにした。また勾配法によりT細胞クローンを変化させた学習則を導出した。モデルの生物学的意味から必然的に課される対称性を考慮することで、T細胞のクローン選択理論と類似の増殖率の変化による学習則が自動的に導かれた。

次に、シミュレーションによってこの学習則が実際に変化する病原体のパターンを学習可能であることを確認した。学習過程に依存して学習後のT細胞クローンの分布にはある程度のばらつきが見られたが、同一の性質を持つ分布に収束することが示唆された。この分布を、実際に実験的に得られているクローン分布と比較した。データに依存して極めて良い一致が見られるものと、学習のゆらぎでは説明できない大きな乖離があるものがあることがわかった。個々の個体が経験する病原体の種数が異なる場合のシミュレーションを行うことで、経験する病原体数の変化が大きく学習後のクローン分布を変化させうることを、そしてそれが実験データを説明する1つの仮説になることを確認した。

今後は獲得免疫系を対象に得られたモデルを更に発展させて、胸腺選択などより免疫学的に妥当な知見を加えるとともに、細胞複製系にターゲットを当てた理論の構築と応用を行う。具体的にはリボソームを中心とした複製ネットワークを考え、そのリソース最適化の観点から進化的拘束と適応の関係を調べる。またモデルの表面的な詳細によらない普遍構造を取り出すため、深層強化学習の変分構造に着目して情報や熱力学構造の観点から得られた結果を捉える理論的枠組みを構築する。

Takuya Kato, Tetsuya J. Kobayashi, Understanding Adaptive Immune System as Reinforcement Learning, arXiv:1904.05581 (2019)

## 武器と性形質進化における発生の拘束と可塑性

岡田泰和(首都大)

カブトムシの角やクジャクの羽といった性選択形質は、ひときわ目を引く巨大で美しい“誇張された表現型”であり、こうした武器や装飾はすさまじい種内・種間の多様性を持ち、進化的・発生的に“変わりやすい形質”であることが知られている。一方、節足動物の交尾器や哺乳類の脳など、他の体モジュールは生育時の環境によらず、ほぼ一定のサイズに発生し、発生プロセスも環境や遺伝的摂動に対して頑健な作りになっていると考えられている。表現型の“ゆらぎ”と安定性を考える上で、1) 環境依存的に形態形成が起こる表現型可塑性 および、2) 武器や可塑性が部位特異的に生じるモジュール性、が重要なしくみであるがそのメカニズムはよくわかっていない。私は、武器をもつ昆虫をモデルとして、様々な体モジュールが、全体として機能的なパフォーマンスを持つよう統合的に発生する仕組みに興味を持っている。

シカやカブトムシの角など、性選択形質の大きな特徴は、体の一部の巨大化である。これに加え、性的な武器や装飾は、その発生・発達の過程で、体の一部が鋭敏に栄養状態に応答するように作られていることも大きな特徴である。性的形質が”個体の質を正しく反映する”という上で栄養応答性の高さは重要であり、種を超えた共通の性選択形質の特徴となっている。

今年度は、オスがアゴを武器として用いるオオツノコクヌストモドキ(*Gnatocerus cornutus*, 以下オオツノ)という甲虫を用いて、栄養応答性の主要なメカニズムのひとつと目されているインスリン経路に注目した研究を主に進めた。昆虫ではインスリンや受容体をコードする遺伝子は多様化しており、種によって数は異なるが、ほとんどの昆虫は複数のリガンドや受容体を持つ。本講演ではオオツノが持つインスリン経路の主要な遺伝子について、コピー数や配列を整理し、それらの発現解析や RNAi による機能解析により武器サイズを決める因子を特定し、特定のペプチドが武器サイズの栄養応答を特異的に担っていることが明らかになった。インスリン経路は動物では広く保存されている、という見方が一般的だが、経路を構成する個々の遺伝子は多様化が進んでおり、その多様化が性的形質の獲得や多様化を促進したことがわかってきた。また、オオツノの発生遺伝モデル化に向けて、ゲノムシーケンスを開始し、サーベイシーケンスを完了し、Chromium システムによるゲノム配列決定が進められている。

Loser-effect duration evolves independently of fighting ability.

Okada K, Okada Y, Dall S, \*Hosken D.

**Proceedings of the Royal Society B** (in press).

Observation of plugging behaviour reveals entrance-guarding schedule of morphologically specialised caste in *Colobopsis nipponicus*.

Fujioka H\*, Abe MS, Okada Y.

**Ethology** (online first, DOI: 10.1111/eth.12877)

Ant activity-rest rhythms vary with age and interaction frequencies of workers.

Fujioka H, Abe MS, Okada Y\*.

**Behavioral Ecology and Sociobiology** (2019) 73.3: 30.

## 骨化順序ヘテロクロニーの揺らぎと制約

小藪大輔(武蔵野美術大)

脊椎動物の身体は数百の骨によって構成されているが、どの骨を先に、或いは後に形成するかという骨化順序は種によってほぼ決まっている。これまで代表者は独自に収集してきた 100 種以上の羊膜類(鳥類, 爬虫類, 哺乳類)の胚標本を用いて、頭部構成骨の骨化順序にみられる種間変異と制約的パターンを明らかにしてきた。骨化順序の種間変異は種内レベルにおける変異が成因となっていると想定される。加えて、当該新領域が掲げる「進化の揺らぎ応答理論」に従えば、種内レベルで骨化順序の変動幅が大きい骨は種間レベルでも骨化順序の進化的変動幅が大きいと予想される。しかし、骨化順序の種内変異についての知見は大きく不足しているため、種内変異動態と種間変異動態に相関性はあるのか現状では明らかでない。本年度は本研究で使用するマイクロ CT を7月に本学に設置した。これを用いて胎子の全身マイクロ CT 撮像を進めた。これらをもとに哺乳類における全身骨格の骨化順序を記載し、系統樹上にマッピングを行うことで哺乳類における骨化順序の進化史と制約性を分析した。また、形態進化における進化的制約性の検出を目指し、翼手類, 霊長類, 偶蹄類における発生アロメトリーを題材として分析を進めた。

その結果、全身骨のなかで前肢指骨および後肢指骨, 胸椎の進化速度が最も早いことがわかった。一方で、鎖骨および前肢手根骨の進化速度が最も遅く、哺乳類全体においてほとんど変異が認められず極めて保守的であることがわかった。他方、後肢足根骨は全身骨のなかで進化速度は平均的であり、連続相同であるはずの前肢手根骨とは対比的に進化的制約は緩いことがわかった。また、各種の生活史で比較すると、出生直後から自立行動ができる早成動物と未熟なまま生まれる晩成動物とで、四肢動物形成傾向が大きく異なることがわかった。

翼手類の胎子期における四肢長の成長パターンは、前肢後肢とも他の哺乳類と一線を画し、哺乳類における四肢長の成長パターンの制約から大きく解放されていることが判明するとともに、鳥類, 翼竜類で知られる前肢および後肢の四肢長の成長パターンと類似することが判明し、飛翔動物における収斂的発生パターンの存在が示唆された。

今後、種内変異動態の実験を行い、種内変異と種間変異の相関関係の分析を進める。また種内レベルで骨化順序の変動幅が大きい骨は種間レベルでも骨化順序の進化速度が大きいのかを検証を進める。

1. Oh, J.W., Minami, M., Ikeda, S., Takatsuki, S., Oonishi, N., Higuchi, N., Okada, A., Kimura, J., Koyabu, D.\*. Non-invasive age estimation by cranial suture closure in Japanese sika deer (*Cervus nippon*). *Mammal Study* (in press).
2. López-Aguirre, C.\*, Hand, S.J., Koyabu, D., Son, N.T. and Wilson, L.A.B. Postcranial heterochrony, modularity, integration and disparity in the prenatal ossification in bats (Chiroptera). *BMC Evolutionary Biology* 19:75 (2019).
3. López-Aguirre, C.\*, Hand, S.J., Koyabu, D., Son, N.T. and Wilson, L.A.B. Prenatal allometric trajectories and the developmental basis of postcranial phenotypic diversity in bats (Chiroptera). *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution* 332: 36-49 (2019).
4. Ledevin, R., Koyabu, D.\* Patterns and constraints of craniofacial variation in colobine monkeys: disentangling the effects of phylogeny, allometry and diet. *Evolutionary Biology* 46: 14-34 (2019).
5. Ito, T.\*, Koyabu, D. Biogeographic variation in skull morphology across the Kra Isthmus in dusky leaf monkeys. *Journal of Zoological Systematics and Evolutionary Research* 56: 599-610 (2018).
6. Nojiri, T., Werneburg, I., Son, N.T., Tu, V.T., Sasaki, T., Maekawa, Y., Koyabu, D.\* Prenatal cranial bone development of Thomas's horseshoe bat (*Rhinolophus thomasi*): with special reference to petrosal morphology. *Journal of Morphology* 279(6): 809-827(2018).

## 酵素1分子の活性揺らぎと進化能の関係

上野 博史 (東京大)

「同一の遺伝情報」を持つ細胞集団においても、個々の細胞の表現型には揺らぎが存在することが知られている。我々の最近の研究から、このような「表現型の揺らぎ」は、酵素 1 分子レベルでも生じることが分かってきた。つまり同一の DNA から合成した酵素 1 分子においてもその活性には揺らぎが存在するのである。このような「表現型の揺らぎの大きさ」と「進化」には相関があり、大きな揺らぎを示す表現型ほど進化速度が速くなるという理論が最近報告されている。しかしこの理論がどういった表現型や進化に適用できるかどうかは未だ自明ではない。そこで本研究ではマイクロチャンバーデバイスを用いた酵素の定量進化実験系を確立し、酵素 1 分子の活性揺らぎと進化能との関係を明らかにする。

今年度はまずマイクロチャンバーデバイスを用いた酵素の定量進化実験系の確立を行った。具体的には 1 分子 DNA のマイクロチャンバー内への封入、1 分子 DNA からの酵素発現・活性定量、1 分子 DNA の回収・増幅のプロセスに注目した。これまでの研究から 1 分子 DNA のマイクロチャンバー内への封入および酵素発現・活性定量においては、ドロップレット形成に用いるオイルやデバイスの設計が結果に影響することが判明している。そこでそれらの最適化を行い、より均一に封入・酵素発現・活性定量を実現可能な条件を見出した。また 1 分子 DNA の回収方法や PCR 条件の最適化を行い、プロセスの再現性を向上することに成功した。特に実験初期では、変異ライブラリに由来しないコンタミ DNA が検出されるという問題が頻繁に生じていたが、目的外 DNA の混入の防止やプライマー設計・PCR 手法を見直すことで解決した。さらにデバイスからの 1DNA の回収を自動で行う自動回収装置を開発し、活性定量から回収までの自動化にも成功している。最終的に確立した実験系を用いて、野生型よりも活性の上昇した変異体を複数個取得することに成功している。これら活性の上昇した変異体の 1 分子活性分布を計測したところ、活性揺らぎの大きさは分子種によって様々な値を持つことが分かった。さらに活性によらずランダムにピックアップした変異体の 1 分子活性分布の計測も行ったところ、平均活性が低い変異体ほど活性揺らぎが大きくなる傾向が得られている [1]。

これまで進化のモデル酵素には大腸菌由来の Alkaline phosphatase (ALP)を用いてきた。この酵素はホモ 2 量体で機能するが、これまでの 1 分子活性分布の計測から、合成された ALP 分子にはホモ 2 量体の片方が活性を持たないポピュレーションが存在することが分かっている。このような活性の Heterogeneity が存在すると、酵素の 1 分子活性分布の揺らぎを単純に評価することが難しくなる。そこで ALP 以外にも単量体で機能する進化モデル酵素の探索を進める予定である。

[1] Sakuma M., Ueno H., Minagawa Y., Miyazaki K., Tabata K., Noji H., Screening and Measurement of Mutated Alkaline Phosphatase by a Super-Arrayed Reactor, Best poster awards in Protein Engineering Canada Conference 2018.

## 脊椎動物の陸上進出による新奇形質の誕生 —環境変化により揺らぐ形態形成経路に迫る—

田中幹子(東京工業大学)

脊椎動物は陸上への進出に伴い、高濃度の酸素環境に曝されることとなった。本研究では、上陸に伴う酸化ストレスによって、新奇形質を生み出した形態形成プロセスの揺らぎの解明を目指す。

羊膜類の四肢の形成過程では、指間領域の細胞がプログラム細胞死（以降、指間細胞死とよぶ）によって取り除かれ、指が分離する。一方、両生類アフリカツメガエル幼生の肢芽では、指間細胞死のシステムが確立しておらず、それぞれの指が伸長することによって分離する。このことから、指間細胞死は、脊椎動物が進化の過程で新しく獲得した形質であると考えられている。本研究では各種脊椎動物をモデルに、酸化ストレスによってのみ指間細胞死という新奇形質が出現する系を用いて、四肢の形態形成プロセスの揺らぎを検出し、その分子機構に迫ることで、脊椎動物の上陸に伴う環境変化が新奇形質を生み出す原理を明らかにすることを目的としている。

2018年度は、環境酸素濃度によって大きく揺らぎ、生体内に ROS を大量に産生させうると考えられる経路のうち、(1) グルコース代謝の揺らぎが、新奇形質を獲得させた可能性を検証した。この目的で、指間領域のメタボローム解析や、肢芽におけるグルコース代謝関連遺伝子の発現解析、及びグルコース代謝が細胞死に与える影響の検証を行った。その結果、肢芽の発生過程では、細胞増殖期から指間細胞死期を通して、酸化的リン酸化によるグルコース代謝が行われていることが明らかとなった。そこで、当初の計画に加えて、(2) 血管形成との関連性についての検証も始めることとした。まず、ニワトリ胚を用いて、指間における血管形成段階と ROS と細胞死の関係を経時的に検証したところ、血管リモデリングがおこる場所で順番に指間での ROS レベルがあがり、細胞死が引き起こされることが明らかとなった。

1. Ingrid R Cordeiro, Kaori Kabashima, Haruki Ochi, Keijiro Munakata, Chika Nishimori, Mara Laslo, James Hanken and Mikiko Tanaka (in press). Morphological novelty in the vertebrate limb promoted by the water-to-land transition. *Developmental Cell*
2. Yuta Moriyama, Hilda Mardiana Pratiwi, Shogo Ueda, Mikiko Tanaka (in press). Localization of  $\beta$ -catenin and Islet in the pelvic fin field in zebrafish. *Zoological Science*
3. Eri Okamoto, Yuta Moriyama, Kei-ichi Kai, Shigehiro Kuraku, and Mikiko Tanaka (2019). Involvement of HGF signaling in appendicular muscle development of cartilaginous fishes. *Dev. Growth Differ.* 61, 97-103
4. Mikiko Tanaka (2019). Preface Ecology, Evolution and Development. *Dev. Growth Differ.* 61, 3-4.
5. Shogo Ueda, Ingrid Rosenburg Cordeiro, Yuuta Moriyama, Chika Nishiomri, Kei-ichi Kai, Reiko Yu, Ryuichiro Nakato, Katsuhiko Shirahige, and Mikiko Tanaka (2019). Cux2 refines the forelimb field by controlling expression of *Raldh2* and *Hox* genes. *Biology Open* 8, bio040584.
6. Eri Okamoto, Mai Van Hieu, Atsushi Ishimatsu, and Mikiko Tanaka (2018). Modification of pectoral fins occurred during the larval-juvenile transition in the mudskipper (*Periophthalmus modestus*). *Zoological Letters* 4, 23.
7. Mikiko Tanaka (2018). Alternation in anterior-posterior patterning during the fin-to-limb transition. *Genesis* 56, e23053.

## 神経ネットワークの揺らぎは配偶者選好性の進化を規定しうるか

石川由希(名古屋大学)

配偶者選好性の分化は種分化の重要な一歩である。配偶者選好性は種内でも大きなばらつきを持つ。この種内レベルの揺らぎから、種間で分化した配偶者選好性がどのように進化するのかは、生物の進化を理解する上で重要な命題である。動物の神経ネットワークはゲノムや経験によって揺らぎ、配偶者選好性のばらつきを生む。この揺らぎからどのように種間の分化が生じるのだろうか？また神経ネットワークの揺らぎが配偶者選好性の分化に果たす役割はあるのだろうか？本研究では、ごく近縁でありながら、単一フェロモン 7,11-HD への選好性が全く異なるキイロショウジョウバエ(以下キイロ)とオナジショウジョウバエ(以下オナジ)を用いてこの課題に挑む。キイロ♂は、メスの持つ 7,11-HD によって求愛を上昇させる。一方、オナジ♂は、7,11-HD によって求愛を低下させる。キイロ♂の 7,11-HD 選好性には、ppk23-P1 神経回路が寄与していることから、これら2種においては、この ppk23-P1 神経回路が何らかの分化を果たしていることが示唆される。そこで本研究では、この ppk23-P1 神経回路を比較し、神経回路のどの部分が種間で保存され/分化しているのか、またどこが揺らぎやすいのかを明らかにし、神経ネットワークの揺らぎが配偶者選好性の進化を規定しうるかを定量的に検証する。

今年度は、オナジ♂と類似した 7,11-HD 選好性を示し、相同な ppk23-P1 神経回路を持つと考えられる雑種♂をオナジ型選好性のモデルとして用い、以下の研究課題に取り組んだ。

- (1) キイロと雑種において ppk23-P1 神経回路の形態や機能を比較したところ、各ニューロン群の形態や細胞数はよく似ていた。このことから、全く異なる選好性を持つキイロと雑種でも、ppk23-P1 神経回路は相同なニューロン要素により構成されていることがわかった。
- (2) 光遺伝学ツールを用いて ppk23-P1 神経回路全体を人為的に活性化させると、キイロでは求愛が上昇したのに対し、雑種では求愛が抑制された。このことから、ppk23-P1 神経回路はキイロと雑種で正反対の機能を持つことがわかった。一方、ppk23-P1 神経回路の最下流に位置する P1 ニューロンを活性化すると、キイロでも雑種でも求愛が促進された。このことから、最上流に位置する ppk23 ニューロンと P1 ニューロンの間どこかに、神経回路の機能を逆転させる変化が存在することが示唆された。
- (3) GRASP 法を用いて ppk23-P1 神経回路内の神経接続を可視化したところ、ほぼ全ての経路はキイロと雑種で同レベルの GRASP シグナルを示したが、ある経路において、キイロでは GRASP シグナルが観察された一方、雑種ではシグナルが観察されなかった。このことは、雑種において、特定の神経接続が失われている可能性を示唆している。さらにこの結果は、ppk23-P1 神経回路の中において、進化的に保存性の高い経路と低い経路が混在していることを示唆している。

GRASP 法は簡便であるが偽陽性を含むことが報告されている。そこで今後はまず、GRASP 法により差異が見られた経路に関して、two-tagEM 法を用い、電験レベルでの神経接続の差異を確認する。またカルシウムイメージングを用いて、同定された神経接続の変化が、ppk23-P1 神経回路の機能の違いをもたらすことを実験的に示す。さらに、各経路の進化保存性と神経ネットワークの揺らぎやすさがどのように関係しているかを調べるため、交尾経験の有無やゲノム変異によってキイロの各経路の神経接続がどのように揺らぐのかを、GRASP シグナルのばらつきを指標に定量し、進化保存性との相関を調べる。

## 人工 RNA 進化システムを用いた RNA の構造揺らぎと進化の関係の解析

市橋伯一(大阪大)

生物進化の方向性に対する制約のひとつとして、揺らぎの大きな表現型が進化しやすいという傾向(揺らぎ応答理論)が提唱されている。しかしながら、未だ実験的な検証は十分ではなく、またその制約をもたらすメカニズムも明らかでない。そこで本研究では、これまでに行った進化実験における各段階の RNA 9 種類について、構造特異的 RNA ラベリング実験により構造とその揺らぎを正確に予測し、構造揺らぎと進化により変化した構造に関連があるかを直接検証する。さらに得られた結果から、揺らぎ応答をもたらす分子メカニズムを理解することを目指す。そのために平成 30 年度は以下の2項目を実施した。

(1) 9 種類の RNA の全長について構造特異的 RNA ラベリングにより各塩基の対合率を測定した。RNA の表現型(構造)ゆらぎを測定するために、構造特異的 RNA ラベリングを RNA 全長にわたって実施した。結果を RNA 配列に対応付け、RNA の各塩基が対合を形成する割合を求めた。できるだけ精度を高めるために、同一 RNA について複数回の実験を行った。

(2) RNA ラベリングのデータを用いて RNA の構造分布を求めた。RNA ラベリングデータを制約条件に用いて、各 RNA のとりうる構造とその安定性を計算した。この解析により、多くの取りうる構造とその存在割合(すなわち構造分布)を求めた。

以上の結果より、構造ゆらぎと進化の方向性に関するかどうかを検証するためのデータセットを得ることができた。平成 31 年度に解析を進め、この関係性を明らかにしていく。少なくとも現在までにほぼ全ての進化ステップで元々の構造揺らぎの中のマイナーな構造が変異導入によってメジャーになることが観察されている(図1)。今後、この結果の一般性を検証していきたい。

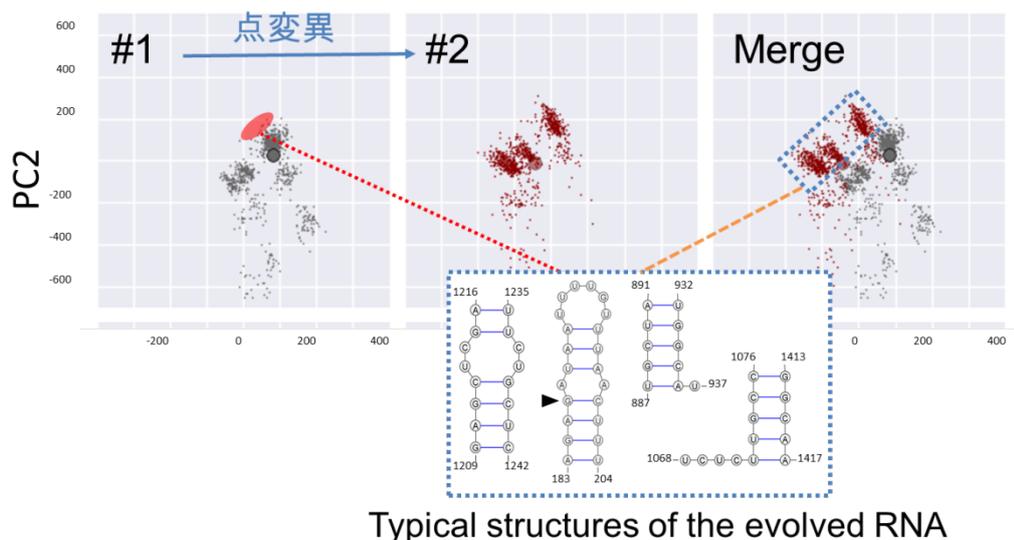


図1 進化で起きた最初のステップ(点変異の導入)における進化前後の RNA 構造分布の変化

# 生態系の揺らぎ応答関係と内部進化の実験的解明

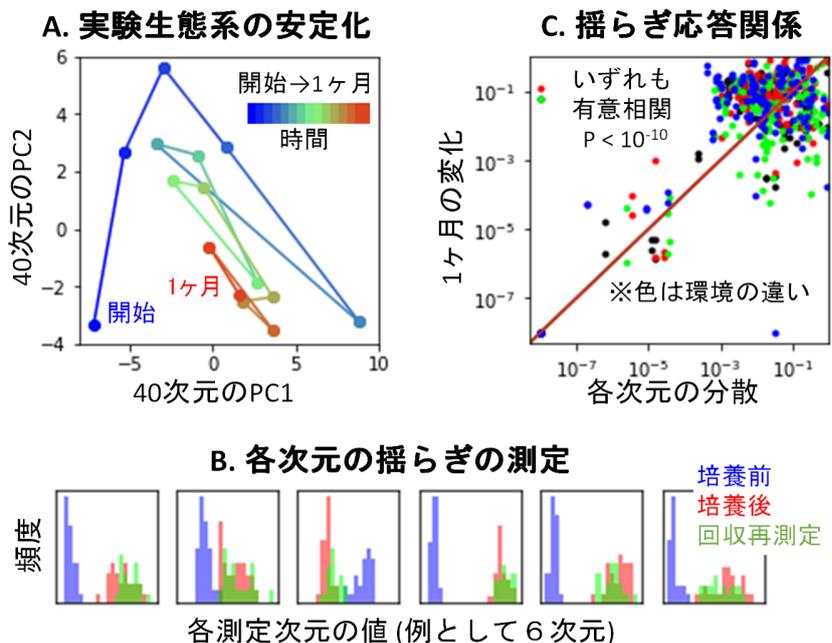
細田一史(大阪大)

生物は内部にも外部にも複雑なネットワークを有する階層構造の中に存在し、生物の進化はこの内部構造による制約と、外部生態系での選択圧の両面に制限される。よって進化の理解には階層をまたぐ必要があり、異なる階層を同じ理論で記述できれば大きく前進する。ここで、揺らぎ応答理論は生物とその下の階層を繋いで進化の方向性を記述するものだが、同様にして生物とその上の階層である生態系にも揺らぎ応答関係があっても不思議ではない。しかし自然生態系について揺らぎ応答関係を実証的に解明するのは困難である。本公募研究では、生態系の揺らぎ応答関係に注目し、実験生態系を用いて生態系の揺らぎと長期変化の関係性、およびその生態系の変化における内部生物の変化を解明する。これにより、生物の上下の階層をまたぐ進化の統合的な理解を目指す。

今年度は以下の研究課題に取り組んだ。

- (1) ある程度の多様性と安定性をもつ実験生態系の構築: 24種の微生物種からなる実験生態系を用いて、光や温度の強度、炭素源濃度、その他栄養濃度、振盪と静置、空気交換の有無など、様々な条件を検討することで、細菌、カビ・酵母、原生動物、藍藻、緑藻などが共存して継代できる実験条件を見つけ出した(図 A. 1週間に10分の1の希釈で1か月間の培養により、次第に安定な状態になっていく様子が見える)。
- (2) 生態系の短期的な揺らぎの測定: 構築した実験生態系に対し、24反復の培養を1週間行い、蛍光プレートリーダーと顕微鏡を用いて約40次元の測定量それぞれに対して頻度分布を測定した(図 B)。
- (3) 長期変化のための安定な継代培養方法の確立: できる限り各々の実験生態系間の差が小さくなるよう、培養容器やシーリング、光の当て方、継代時の方法などを検討し確立した。今後は、この方法により上記の実験生態系を32反復にて長期に培養して、揺らぎ応答関係を調べるとともに、その中での各生物の進化(ゲノム変化など)を解析する。
- (4) 生態系の短期的な揺らぎと長期的な変化の関係: 目的としている、ある程度安定な疑似定常状態からの長期的な変化ではないが、その前段階として、不安定な初期状態から疑似定常への遷移過程での変化の関係を明らかにした。まだ詳細は明らかではないが、この時点ですでに統計上有意な相関があった(図 C)。

このことから、当初予定していた、疑似安定状態からの長期培養のみに注目するのではなく、未安定の初期状態から、疑似安定状態を経て、長期培養後までを、全て多数の反復実験により揺らぎを測定しつつ進めることで、より有意義な知見が得られることが示唆されたため、今後は初期状態から32反復での継代実験を行う。



## 植物感染糸状菌の共生性と病原性を規定する分子の進化論的考察

晝間敬(奈良先端大)

植物と微生物の相互作用研究において、寄生(病原)性と共生性の境を理解することは重要命題の一つであるが、これまで特に分子遺伝学的な知見が非常に乏しい。本研究では、アブラナ科植物の根に感染する糸状菌 *Colletotrichum tofieldiae* (*Ct*)が、同種でありながら同一宿主に対して片や共生型、片や寄生型、という好対照的な進化の方向性を決定づけた分子の同定を目指すとともに、その分子を揺らぎ応答理論の観点から考察することを目的とする。

本年度は、まず、異なる地域・植物種から単離された4 *Ct* 菌株およびその近縁 *Colletotrichum* 属菌の感染がシロイヌナズナの生長に及ぼす影響を記述した。新たに調査した4 *Ct* 株については、バリエーションはあったものの植物生長を促すことが判明した。一方で、*Ct* の近縁種は植物生長を促した *C. spaethianum* の1株を除き、同一条件で植物生長を効率よく促せないか、もしくは、植物生長をむしろ阻害した。したがって、シロイヌナズナに対する植物生長促進効果は *Ct* 種が有するユニークな機能であることが考えられた。一方で、日本から単離された *Ct* の1株に関しては、シロイヌナズナの生長を阻害した。以上から、*Ct* の感染戦略は異なる地域・植物への適応の結果、同種内においても共生型から寄生型まで幅広く変化することが推察された。

次に、4種類の *Ct* 株、近縁種である *C. liriopes*, *C. spaethianum* に関して、その全ゲノム情報を Pacbio や Illumina を用いたシーケンス解析により入手した。*Ct* 株間でのゲノム構造を比較すると、互いに高度に類似しており、保存された領域に関しては平均99%以上塩基配列が一致した。一方で、転移・逆位が見られた箇所や特定のタイプの感染戦略を示す菌特異的な領域も多数確認された。

さらに、4種類の *Ct* 株の植物感染中の宿主・菌のトランスクリプトーム解析を行った。感染初期では、寄生型 *Ct* 感染が他の *Ct* 株の感染時とは顕著に異なる植物応答を誘導することが判明した。一方で、感染後期においては、共生型 *Ct* の感染が、寄生型や中立型の *Ct* 感染時とは異なる植物応答を誘導した。菌側については、高い類似度を示すゲノムを有するにも関わらず、特に感染初期において共生型と寄生型間での遺伝子発現応答が顕著に異なることが判明した。以上から、*Ct* 種間の対照的な感染戦略の違いは、主にその感染初期段階の違いによってもたらされていることが考えられた。今後、感染戦略特異的な植物・菌因子を絞り込み、それらの遺伝子発現の揺らぎを測定することで、感染戦略と揺らぎ応答との関連性を考察する予定である。

\* Hiruma K, Kobae Y and Toju H (2018). Beneficial associations between Brassicaceae plants and fungal endophytes under nutrient-limiting conditions: evolutionary origins and host-symbiont molecular mechanisms. *Current Opinion in Plant Biology* 44:145-154.

## 発現量揺らぎ-適応系により探るプロテオームの制約条件とその適応-進化への影響

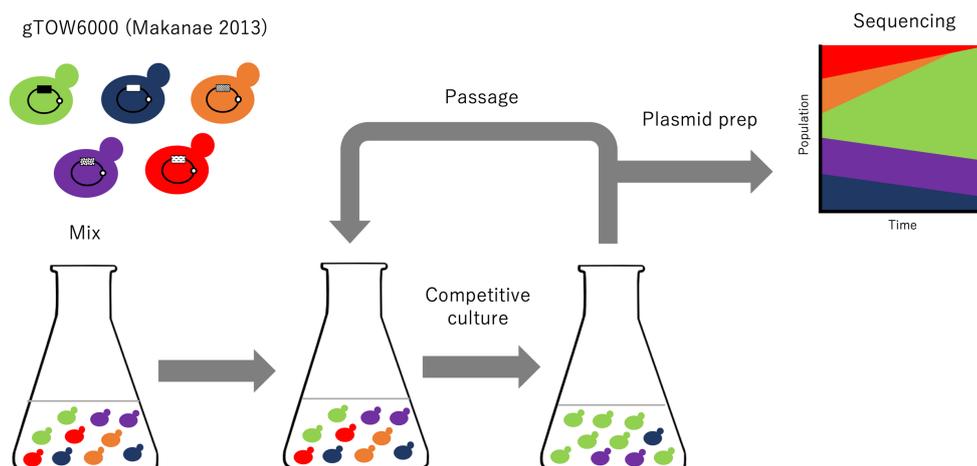
守屋央朗(岡山大)

細胞内のタンパク質には、その発現量の変動が適応度に強い影響を与える—強い制約を受けているものと、発現量を多少変動させても適応度に影響を与えない—制約を受けていないものがある。私たちは、出芽酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) のほぼすべての種類のタンパク質を対象として、それぞれの発現量がどれくらい制約を受けているのかを、独自に開発した発現量揺らぎ-適応系 (gTOW 法) により調べてきた。その結果、大半のタンパク質の発現量は制約を受けていない一方、2%程度のタンパク質の発現量のみが強い制約を受けている事を明らかにした。本研究では、先行研究で構築されたこの発現量揺らぎ-適応系をハイスループット化することで、課題1: 発現量の制約は環境により変わるのか、課題2: 発現量揺らぎは適応-進化に寄与するのかを追求する。

この目的のため、従来の発現量揺らぎ-適応系をハイスループット化し、様々な環境における発現量の制約と発現上昇による適応を並列に評価する実験系の構築を行った(図1)。実験系は、以下の3つのステップから成る。1) *S. cerevisiae* の 5,800 種類の各遺伝子を 2 $\mu$  プラスミドに連結し、それぞれを酵母に導入する、2) この 5,800 種類の株を混合し様々な環境下で培養する(コピー数適応を一斉に行わせる)、3) 混合培養後の細胞集団からプラスミドを回収し、各プラスミドのコピー数を次世代シーケンサーによるインサートの出現頻度により解析する。

実験系の構築はほぼ終了し、7つの培養条件で解析を行った。予備的実験で行った薬剤存在下での培養では期待されたとおりの急速な適応がプラスミドの配列解析から確認できた。また、通常は競合的ではないと考えられる合成培地においても、培養後期に特定の遺伝子を持つプラスミドの出現頻度が上昇していたことから、この実験系が酵母の適応度を拡張したことが考えられた。現在、この実験系をよりハイスループットにするため培養条件と配列決定法を改良し、さらに多様な条件での解析を進めている。

図1. 発現量揺らぎ-適応系のハイスループット解析



Eguchi Y, Makanae K, Hasunuma T, Ishibashi Y, Kito K, Moriya H., Estimating the protein burden limit of yeast cells by measuring the expression limits of glycolytic proteins., *Elife*. 2018 Aug 10;7. pii: e34595.

## ネットイツメガエル胚発生における転写因子一標的遺伝子関係の揺らぎ測定

安岡有理 (理化学研究所)

多細胞生物ポディプランの進化をもたらす大きな原動力の一つは、胚発生期における遺伝子発現パターンの変動、すなわち遺伝子制御ネットワーク (GRN) の改変である。GRN の進化は一般的に次のような過程で起こると想定されている。(1) ゲノム中のシス制御配列の変化、(2) シス制御配列に結合する転写制御因子の種類や活性の変化、(3) 標的遺伝子の発現時期・領域・量の変化、である。本研究では、GRN の進化過程を個体内あるいは種内といったより短い時間スケールで動的に捉えるため、近交系統が複数整備され、一度に大量の同胞胚を得られるネットイツメガエルを実験に用いる。発生学実験とゲノムワイドな情報解析によって、GRN 進化の制約と方向性を定量的・理論的に導き出すことを目的とする。

2018 年度は、ネットイツメガエル Golden 系統を用いて実験を行った。ChIP 実験や RNA 抽出、ゲノム DNA 抽出の条件を検討した結果、ChIP 実験には 100-400 個ほどの胚があれば充分であること、胚 1 個から RNA-seq 解析に十分な量の RNA が抽出できること、精巣摘出後のオス個体からでもゲノム DNA 抽出に十分な量の血液が得られることが明らかとなった。したがって、同胞胚を用いた 1 回の実験で ChIP-seq 解析、RNA-seq 解析、ゲノムリシーケンスすべてを行うことが比較的容易となり、しかも RNA-seq 解析ではコントロール群と転写因子機能阻害群とで個体間の揺らぎも考慮に入れながら揺らぎを測定することが可能となった。

これらの条件のもと、ネットイツメガエル Golden 系統を用いて転写因子 Otx2 とその標的遺伝子との関係の揺らぎを測定する実験を行った。まずは原腸胚で実験を行い、ChIP-seq ライブラリと RNA-seq 解析用の total RNA サンプル、ゲノムリシーケンス用の親個体のゲノム DNA を合計 5 ペア分用意し、大規模解析支援班に送付して解析を依頼した。また、ChIP-seq 解析の実験誤差とペア間での揺らぎの関係を明らかにするため、異母兄弟胚を用いた ChIP-seq 解析も行い、大規模解析支援班からシーケンスデータを得た。今後はこれらの解析に加え、異なる発生ステージや異なる近交系統を用いた実験・解析を進めることで、GRN のゆらぎと進化を体系的に理解することを目指す。

1. **Yuuri Yasuoka** and Masanori Taira “Microinjection of DNA constructs for gene mis-expression and cis-regulatory module analysis” *Cold Spring Harbor Protocols* (2019) doi:10.1101/pdb.prot097279
2. Mariko Kondo, Megumi Matsuo, Kento Igarashi, Yoshikazu Haramoto, Takayoshi Yamamoto, **Yuuri Yasuoka**, Masanori Taira “*de novo* transcription of multiple Hox cluster genes takes place simultaneously in early *Xenopus tropicalis* embryos” *Biology Open* (2019) bio. 038422
3. **Yuuri Yasuoka** and Masanori Taira “The molecular basis of the gastrula organizer in amphibians and cnidarians.” in *Reproductive and Developmental Strategies* (Ed. by Kazuya Kobayashi, Takeshi Kitano, Yasuhiro Iwao, and Mariko Kondo), Animal Diversity and Generality series, Springer Japan (2018) pp 667-708

## ゲノム倍数性をもたらす進化可能性～揺らぎと安定性の両立～

大林龍胆(遺伝研)、畠山哲央(東京大)

ゲノム倍数化は、現存する様々な生物種において観測される形質である。古くから倍数体生物は環境変動などへの適応能力が高いことが示唆されているが、その基本原理の解明には至っていない。大野乾のゲノム重複説によれば、ゲノムの倍数化により冗長性をもたらされ、元々の遺伝子の機能を保持したまま重複した遺伝子の機能が改変され、新規形質の進化が促進されうる。他方、進化速度を考えた場合、1細胞あたりのゲノムのコピー数が多い場合、1つのゲノムに変異が入ってもその効果が弱められる、つまり表現型の揺らぎが小さくなるため、進化速度は遅くなりうる。本研究では、この一見矛盾するゲノム倍数性の進化に対する影響を、実験と理論の両面から定量的に捉え、ゲノム倍数化と進化の間に存在する普遍原理の解明を目指す。

昨年度は、進化のダイナミクスを考える準備段階として、複数のコピーを持つゲノムの複製・遺伝の機構を、シアノバクテリアを用いて明らかにした。また、複数のゲノムを持つ生物の進化を議論するための数理モデルを構築した。これらの結果を元にして、今年度以降は人工進化実験でゲノム倍数化の進化に与える影響を検証する。以下に詳細を述べる。

### (1) 複数コピーゲノムの複製様式の解析:

倍数体生物において細胞サイズと染色体数(倍数性)には正の相関があることが、古くから観察されてきた。しかし、この相関関係を維持している詳細な機構は不明であった。我々の研究により、細胞の成長に伴い“複製される染色体数”が厳密に制御され、細胞サイズに相関した倍数性を維持していることが明らかになった。

### (2) 複数コピーゲノムの遺伝様式の解析:

(1)の結果より、複製される染色体の数が厳密に制御されていることがわかった。そこで、複製されるゲノムや、娘細胞へと受け継がれるゲノムがどのように選択されるのかを明らかにするため、倍数性ゲノムの遺伝様式を解析する構成的手法を確立した。現在、これを用いて倍数性の異なる複数種のシアノバクテリアで遺伝様式の解析を進めている。またシミュレーションを含めた解析によって、(1)で明らかにした複製様式が遺伝様式に直接関与することが示唆されており、今後はより詳細に遺伝様式とその普遍性を解析する。

### (3) ゲノム倍数性と進化可能性:

上記の実験で明らかとなった倍数性ゲノムの遺伝様式を元にして、多数のゲノムを持つ生物の進化の数理モデルを構築した。数理モデルを用いたシミュレーションにより、ゲノム数を変化させた際に進化速度が大きく変化することが見えている。この結果は上述したゲノム重複説の矛盾を解決する可能性を示唆する。今後はこのシミュレーションの結果を理論的に深めるとともに、理論の結果を元に人工進化実験のデザインを進める。

1. Ohbayashi R, Nakamachi A, Hatakeyama TS, Watanabe S, Kanesaki Y, Chibazakura T, Yoshikawa H, and Miyagishima SY. (2019) Coordination of polyploid chromosome replication with cell size and growth in a cyanobacterium. *mBio* 10(2), e00510-19.
2. Fujiwara T, Hirooka S, Mukai M, Ohbayashi R, Kanesaki Y, Watanabe S, Miyagishima SY. (2019) Integration of a Galdieria plasma membrane sugar transporter enables heterotrophic growth of the obligate photoautotrophic red alga *Cyanidioschyzon merolae*. *Plant Direct* 3(4) e00134.
3. Ohbayashi R, Yoshikawa H, Watanabe S (2018) Direct visualization of the multicopy chromosomes in cyanobacterium *Synechococcus elongatus* PCC 7942. *Bio-protocol* 8(15).

## テントウムシ斑紋の揺らぎから探る表現型進化の制約と方向性

新美輝幸・安藤俊哉（基生研 進化発生／総研大 生命科学）

ナミテントウは、極めて多様に富む斑紋多型を有する昆虫である。この多様な斑紋パターンは、単一遺伝子座に座位する複対立遺伝子により支配されており、それらの組み合わせによって決定されることが古くから明らかにされてきた。また興味深いことに、ナミテントウの紅型では温度や性に依存して黒点のサイズが揺らぐことが知られている。本研究は、温度という環境変化に対して斑紋の黒点サイズが揺らぐ明瞭な現象を有するテントウムシに着目する。研究材料には、種・属・科のレベルで斑紋に多型性および単型性を示す各種テントウムシを用いる。我々がナミテントウにおいて同定した翅の黒色領域のパターンを決定する斑紋プレパターン遺伝子に焦点を絞り、これまでに確立した遺伝子機能解析法を活かし、斑紋プレパターン遺伝子 *pannier* (*pnr*) の温度応答エンハンサーを通して、黒点サイズという表現型の揺らぎと斑紋多型という進化の可変性について「揺らぎ応答理論」が適用可能かを検証する。

今年度は以下の研究課題に取り組んだ。

- (1) 翅の斑紋の黒色領域と赤色領域の面積を計測する方法を確立した。また、翅の形状の正規化や黒色領域の個体差などの詳細な解析については、理論解析支援班の協力により進めている。
- (2) 数種のテントウムシを用いて温度摂動による黒点サイズへの影響を調査した結果、ナミテントウが最も明確な温度応答性を示すことが判明した。
- (3) 温度摂動に対する *pnr* の発現の時空間的な動態変化を定量的に解析する実験系を開発するため、CRISPR/Cas9 を利用して *pnr* の発現活性をモニター可能なエンハンサートラップ GFP ノックイン系統の作出を試みた。
- (4) ナミテントウの斑紋エンハンサー領域を絞り込むために、発生過程の翅原基の細胞でオープンクロマチン状態にある領域を ATAC-seq 法によって検出することを試みた。大規模解析支援のサポートによって条件検討を重ね、*pnr* の発現開始前後のサンプル間で明瞭な差が認められ、エンハンサー候補領域が絞り込まれた。一方で、ゲノム未解読のテントウムシの *pnr* 遺伝子座の両端を切断し、200 kb に及ぶ遺伝子座を丸ごとクローニングする CATCH 法の検討も進めた。DNA 分離装置 sage-HLS を用いて断片のクローニングを試みた結果、効率的な濃縮条件のさらなる検討が必要であることが判明した。

Ando, T., Matsuda, T., Goto, K., Hara, K., Ito, A., Hirata, J., Yatomi, J., Kajitani, R., Okuno, M., Yamaguchi, K., Kobayashi, M., Takano, T., Minakuchi, Y., Seki, M., Suzuki, Y., Yano, K., Itoh, T., Shigenobu, S., Toyoda, A. and Niimi, T. (2018) Repeated inversions within a *pannier* intron drive diversification of intraspecific colour patterns of ladybird beetles. *Nat. Commun.*, 9, 3843.

## 今西錦司を読む

倉谷 滋

### ■ 「今西進化論」との再会

先日、理化学研究所の広報展開の一環として、編集工学研究所長の松岡正剛氏と連携企画する「科学道 100 冊」なるキャンペーンの選書委員会に出席した。知る人ぞ知る松岡氏は、私も何かと縁が深い出版社、「工作舎」を立ち上げられた当の人物であり、今となってはもう古書でしか入手できなくなった叢書、『日本の科学精神・全5巻』の編集者でもある（もちろん私は全巻持っている）。で、ちょっと気になったもので、長らく本棚の奥に収まっていたその1冊、『日本の科学精神4・[オーガニズムの観相]生命と生態（監修・岡田節人：工作舎、1980年）』を取り出し、拾い読みしているうち、今西錦司博士の手になる非常に興味深いエッセイ、題して『正統派進化論への反逆』（初出は1964年、『人文学報』第20巻～1970年、『私の進化論』思索社）に行き着いたという次第。ここで「正統派進化論」というのは、言うまでもなく「現代進化論の総合説（evolutionary modern synthesis）」を指す。そして表紙をめくると、のっけから目に飛び込んできたのは次のような文章。

主体の環境化は環境の主体化であり、環境の主体化は主体の環境化であるところには、はじめから360度の変異などということはありません。

『日本の科学精神4』 扉

ほら、何かすごく意味ありげなことが書かれているぞ。何を隠そう、これは今西博士が若い頃、遺書のつもりで書かれたという曰く付きの名著、『生物の世界』のなかの一文。確かに、一見すると何のことか分からない。いや、何度読んでも何を言いたいのかさっぱり分からない（こっだけ読む限りはね）。

まず、「主体の環境化は環境の主体化であり、環境の主体化は主体の環境化である」ということからして分からないが、これは何となく、「般若心経」の冒頭、「色即是空空即是色」を思わせるのである。と、勝手にこのように思うのはまったく構わないが、似ているのは言い回しの仕方だけのよう気もする。が、ことによるとメタレベルでは同じことを言わんとしているのかも知れない。種明かしをすれば、じっさいこれは、「環境と生物の間の進化的相互作用として成立するニッチは、最初からムラを伴う不均一なパターンでもって分布するので

あるから、その故に、生物に満遍なく微小な変異が均一に生じ、それが徐々に淘汰されることによって個別的進化に繋がっていったなどと言う悠長な話では済むわけがない」ということを仰っているのである。ほらほら、どことなく新学術に繋がってきたよね。

「環境の主体化」というのは倉谷語に訳すと、「環境がギブソンのようにアフォードする即自的でモジュラーな適応の論理が自然の中に離散的に立ち現れている状態」とでも言うことになる。が、翻訳の方が難しかったら許してくれ。おそらく御本人は分かっている、それを表現するのに当時最も適していると思われた言葉で書かれたのであろう。が、その言葉を共有していない初学者には何のことかさっぱり分からないのである。それと同じことは、その隣のページに引用されている飯島衛博士のアフォリズムについても言うことができる。

種生命とこれらを線としてつなぐ個体的生命の発展は、その背後に宇宙的時間をけみしている

『日本の科学精神4』 扉

これは、「系統樹の進化的発展の背後に宇宙論理が控えている」というのでなければ、「進化とは宇宙的時間に沿って進行するものである」という意味になろうと思われるが、おそらく前者に相違あるまい。だとすれば、飯島博士はきわめてヘッケル的にして自然哲学的なことを仰っていたことになり、私としては思わず批判的にならざるを得ないのである。「けみ」というのもどうだろう。「その背後に我々は〇〇を見るのである」じゃだめなのか。だいたい学者というものは時として言葉の使い方がいい加減なので（「すべからく」の誤用はその典型を見るように）、ちょっと割り引いて読んだ方がいいのである。

### ■ 読書の困難

思えば、私が学生の頃、今西著『生物の世界』は難解な書物の代表格であった。今からすれば、他にもカントの『純粹理性批判』であるとか、ウィトゲンシュタインの『論理哲学論考』とか、レヴィ＝ストロースの『野生の思考』とか、果ては（養老孟司氏によれば、「死ぬほど退屈にならないと読む気にならない」という）イナガキタルホ翁の著作とか、晦澁難解な

書籍はゴマンとあり、我々はその数年後、浅田彰を旗手とする「新人類」とともに訪れた「ニューアカデミズム・ブーム」において、それをイヤと言うほど思い知らされることになったわけなのだが、生物学を志す1977年当時の学部学生にとって「今西進化論」はすでに十分難解極まりないものだったのである。生物系の学生の間で何かと話題に上る「難解本」だったのである。ところがどういうわけか有り難いことに、私には何となく理解できてしまったのである。

今でもどうして理解できたのかよく分からない。が、なんとなく分かっちゃったのだから仕方がない。で、友人たちから、「お前、よくこんなものが理解できるな」と驚かされていたのである。言うておくが、私なんかよりはるかによく勉強している連中である。その彼らが「わからん」といって嘆いているものを、全然勉強していない私が「わかるよ」というのはさすがにマズカろう。しかし私のほうとしても、驚かれても困るのだ。なぜ分かるのか自分でも理解できなかったのだから。同じことは、Goodrichの『*Studies on the Structure and Development of Vertebrates*』についても言われた。指導教官の先生やら先輩やらが、大学院に入学したでの、千葉雄大を思わせるがごときに初々しかったと自分では思い込んでいるところの当時の私に、「キミい、そんなものを読んでよく理解できるなあ」と憎たらしいことをいうので、「まあ、読み続けていたらだんだん分かってきますよ」と精一杯生意気に答えて返したのを覚えている。本当のことだし。で、周囲に読了した人間が一人もいないのを知り、私はホントに落胆し、心底寂しい思いをした。「なんだ、こいつら。これが戦後民主教育のなれの果てかい」と。「最近の若いモンは本を読まなくなった」と良く言うが、冗談じゃない。私に言わせりゃ、昔から若いモンは全然ちゃんとした読書なんかやってこなかったのだ。

仕方ないから、寂寥感を紛らわせようと通算4回ぐらいは繰り返して通読したが、後にも先にもこれだけ再読した本はこのGoodrich本と、夢野久作の『ドグラ・マグラ』、そして同著者による『犬神博士』ぐらいのもんだと思う。で、その後だいたい経ってから国際学会で英国の形態発生学者、ロジャー・ケインズと初めて遭い、「まあ、そうですねえ、Goodrichは4回ぐらい読みましたか・・・」と試してみたら、ロジャー非常に驚き、「おいおい、コイツってば、Goodrichを4回も読んだんだったよ。オマエもかい。とまあ、こだわりというのは人それぞれというお話らしい。

今にして思い返すに、おそらく読書というのはある種、外国語の習得と似たところがあるのだ。で、それが嵩じて自分でも他人の理解を拒むような文章を無意識に書いてしまうという習性が身につけてしまい、時々「こんなもん、わからん」みたいな

ことを若い連中から言われるようになってしまったのだから世話はないよなあ。それもこれも、日頃から小難しい思想書を好んで読んだり、戦前・戦後の探偵小説を発掘して読んでいたりしていたから、いつしか身につけてしまったのかも知れない。ああ、困ったもんだ。最近、『おっさんずラブ』の吉田鋼太郎に似てると言われるようになってしまったこのオジサンは、もう普通の日本語書けなくなっちゃったよお。でもさ、誰だって「オッカー」とか「サンキュー」とか、当たり前のように使っているじゃないか。もともと日本語じゃなかったものを使うのが悪いというなら、みんな同罪だ。

要するに「慣れ」なのだ。本をたくさん読んだら、そのぶん読解も早く進む。「読書百遍、意自ずから通ず」というのは要するに、「いろいろ読んでいううちに、気が付いてみたら外国語が習得できてますよ」にほぼ等しい。そしてそれは正しいのである。よくさあ、「本ばかり読んでいても意味がない」とか、「本読むヒマがあったらデータ出せ」とかいう困った先輩がいるよね。君の周囲にもいまだろ。けどね、それは読んででも分からなかった、上記のような可哀想な人が悔し紛れに言っているに過ぎないのだ。そうやって、日本の科学は自己撞着に溺れ、墮落していったのだ。読みたい人にしてみたら、読書は邪魔されたくないことの筆頭だろ。そう、人が何かを学ぼうと一所懸命と格闘しているのを、わざわざ横から邪魔することほど愚劣なことはこの世にない。研究で身を立えていこうと思うのなら、タマには思いっきり読書三昧に明け暮れてもいい。この私が許す。ただし、簡単に読める当たり前前の本は、いくら読んでも意味がないから気をつけようねえ。そんな「ポピュリズムの権化」本こそ、用心しなければならぬ筆頭だ。すでに知っていることの延長だからこそ簡単に読めるのだよ。「読みやすい」ことは、本の価値とはまったく無関係なのだよ。ちょっと考えれば、自分でも思いつくような些細なことのために大切な時間を使ってはなりませんぞ。

というわけで、今西節の炸裂した『生物の世界』を読むと、何か「同病相憐れむ」といった感慨に耽ってしまう私だ。いまさらそういったところで、言い訳にしかならないのだろうが、それでももうひとつ弁解させて頂くなら、何か思いついたことを忘れないうちに確実に文章にしようとする、どうしても避けては通れない自分独特の「勢い」というものがあって、その時に使った言葉、そう、今西先生の「360度」のような言い回しでもってでしか理論化がままならないときがあるものなのだ。

じっさい、上に引いた今西博士のエッセイ『正統派進化論への反逆』においては、博士もうかなり落ち着かれています、「ランダムな無方向性の突然変異」と自ら分かりやすく仰っている(前掲書、15ページ上段)。勢い余って綴ってしまった文章は、早い話

が一種の「外国語」なのである。逆に読む側からすれば、「なぜそれが360度でなければならないのか」に拘泥する前に、ここで「360度」と表現されているものがすなわち、「あらゆる方向に万遍なく」を意味する独特の表現なのだと理解し、翻訳してやればよい。その位のことができなきゃ、君イ、本当に難しい部分はおお永遠に分かりませんぞ。たいていの場合、難しい文は、文の構造ではなく語彙が難しいのであろう。言ってみれば、構造主義における「構造」や「布置」、さもなければ、かの『純粹理性批判』における「現象」みたいな概念のことだ。それをマスターすれば何のことはないのである、と、とりあえずは思っておきたい。

### ■ 今西進化理論の背景

今西錦司と言え、何を置いても「今西進化理論」である。「変わるときが来れば、生物はみなごぞつて変わるべくして変わる」というあの進化理論である（八杉竜一も指摘するように、この言い回しに含まれた目的論的性格については、今西博士は極めて自覚的であり、非アリストテレス的生物学的目的論として、ピテンドリグによる「テレオノミー」の語を自ら当てている。が、私としては、目的論こそ進化的変化によって二次的に生起・顕在化する論理に過ぎないと述べておきたい。詳細は『進化する形』を参照のこと）。ただし、この言い回しそれ自体は理論と言うより、生物進化現象に対するある種の表現に過ぎない。むしろ重要なのは、今西博士がこのアフォリズムに行き着いた背景、ならびにプロセスなのだと思う。

あれは、たしか1983年のことではなかったかと思う。この今西進化理論に反駁すべく、イギリスの古生物学者、ホールステッド博士が来日し、恩師の田隅本生博士が調査滞在中の面倒を見ることになった。日本語で書かれた理論の和製生物学的思想的背景を知るために、今西博士に縁のある研究者を訪ねてはインタビューを繰り返したホールステッド博士の情熱は、それはそれはあっぱれと言うより他はない。私の記憶が正しいとすれば、その努力は一冊の書籍に帰結し、今西博士に「棲み分け理論」をもたらした要因として、「相互扶助論」のクロポトキンの思想の影響が論じられていたはずだ。私はここで、「今西進化理論」の吟味を取って行おうとしているわけではない。むしろ、この理論を導くに際してのバトスを「けみ」してみたいと思うのである。

そもそも、「総合説」（今西博士の言うところの「正統派進化論」）では説明できない部分があるからこそ、学者は「総合説」に代わる代案を考えてしまうのである。そして、その「説明できない部分」を確認・吟味することが最も重要な作業になる。

そういった視点で先の今西エッセイを読み進めて

ゆくとまず、次のような断言が目につく。

……ある生物の進化史の中で、その生物がほんとうにクリチカルな変化を遂げねばならないようなときに、出くわした場合には、遺伝学者が主張するような、ランダムな突然変異にたよっているわけにはゆかない。そのような場合におこる突然変異は、比較的短時間のあいだにある変化を遂げるため、方向性のある突然変異が、継続的に起こるのでなければ、間に合わないはずである。

前掲書 15 ページ・下段

ここで博士は、都合の良い微小な変化系列がどのように累積可能で、明確な方向性を持った進化がいかにか可能かを問題にしているが、突然変異と表現型の変化がちょっと混同されているような気がするのは私だけではないだろう。とはいえ、明らかにランダムで微小な変化だけであらゆる適応的進化を説明しようとする総合説の立場に異議を唱えているものと解釈することができ（全くその通りだ）、その動機は明白である。バカ正直に突然変異を待っていては、気の遠くなるような時間が経ってしまうだろうから。

これに関しては、いわゆる総合説の陣営でもさまざまな意見を見ることができるだろう（いまとなつては）。例えば、突然変異に頼らずとも、表現型の多型であるとか、応答規準のような概念が指し示す「表現型の幅」に対し、特定の表現型を優遇する安定化淘汰が作用することに伴うゲノムの中央値の推移とかを想定すれば、「表現型のシフトに突き動かされた、比較的短時間で進行する進化」を想像することが十分にでき（ようするに、ウォディントンの遺伝的同化だ）、これはこれで今西進化論の表現するところとかなり近いと思うのだがどうだろう。

実際、今西博士は、このような安定化淘汰や遺伝的同化に近い概念は、自分でもある程度想定していたのではないかと思わせる節がある（それが安定化淘汰そのものではないにせよ）。それは、次のような文から推し量ることができる。

……種がある環境の変化に直面したということは、これ（筆者注・「種」を指す）を構成する一つ一つの個体が、その環境の変化にさらされたことに他ならないとともに、それら一つ一つの個体は、形態的・機能的乃至は体制的・行動的に同一な種の個体であるがゆえに、この環境の変化に対しても同一の反応を現わすことによって、それを種の変化にまで高めうるもので、なければならないのである。

前掲書 16 ページ・上段

このような表現が、「進化するときが来れば生物個体は一斉に変わるべくして変わる（形態的・機能的乃至は体制的・行動的に同じように作られた同種の個体は、変わらねばならないときがきたら、また同じように変わ

るのでなければならない - 同書 16 ページ上段)」という表現に繋がってゆくわけだが、今西博士の頭の中にあつたその遺伝学的背景はじっさい、遺伝的同化とかなり近い。じっさい、このように多くの同等な応答をやらかした個体同士が交配しないと、進化は進まないだろうから。その意味で、この内容は少なくとも半分は正しい。この時点で、「わずかな有益な変異も、経代を繰り返すうちに希釈するだろう」と悩んだダーウィンの誤謬からは解放されているわけである。

ただし、新しくもたらされた環境に対して、同一種の個体の「すべてが等しく」応答するわけではなく（「環境の変化に対して同一の反応を現わす」のであれば、それはその反応において同一の内容のゲノムを持っているべきだろう。が、実際の生物種は残念ながら、それ以上の多様性を持っていると仮定しなければならない）、対応の苦手な個体も得意な個体も混ざっていたはずで、言うまでもなくそこには自然淘汰がかからないでは居れないのである。つまり、多型や応答規準が表現型のスペクトラムである以上、それもまた淘汰の標的となることを免れないのだ。

このように、読めば読むほど、今西進化理論の背景にあつたパトスが、いわゆる総合説では直接に説明できないように思われる現象を、いかにして説明しようかという試みの連続であつたことが窺い知れるのである。正直、私が『進化する形（講談社、2019 年）』で問題にしたものもそれだ。皆同じ疑問に始まっている。八杉博士は、エッセイ『進化学説

の論理について』（日本の科学精神 4・[オーガニズムの観相]生命と生態、22 ページ）において、ダーウィニズムにまつわるさまざまな概念的問題を列記しておられるが、そこで扱われた問題の多くが、概念的定義のレベルに終始しているのが残念なところだ。

今西博士の理論そのものについても概念上の問題が多くまとわりつき、今の知見で事細かに批判するようなレベルの話とはなっていない。むしろ、我々の問いかけと同じように、明瞭な方向性と必然性を伴っているかのように見えて仕方のない進化の現象に対し、いかなる理屈でもって反論し、代案を出すかという思考の流れを読み取るべきなのである。かつて、今西博士によって「不可解」とされたことのいくつかは、すでに氷解している。博士の誤謬についても、その気になればいくらでも指摘できる。が、それは今重要なことではない。むしろ、今目の前に立ちだかっているのは「方向性」と「揺らぎ」の本質・内訳なのである。

かくしていまだ「総合説」が示し得ていないものを相手にしているという点で、我々は皆、若き日の今西錦司博士と同じような場所にあいかわらず立っていることに気づく。その立ち位置から何が見え、いっけん不条理と思われる現象を徹頭徹尾理論的・理性的に解釈することが、いままさに求められているのである。未踏の領域に歩み出す勇氣と情熱をこそ、過去の偉人によって書かれた書籍の中に見出すべきなのであろう。

## **Constrained & Directional Evolution Newsletter Vol. 2 No. 6**

発行：2019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/>