



Evolutionary Theory for

CONSTRAINED & DIRECTIONAL DIVERSITIES

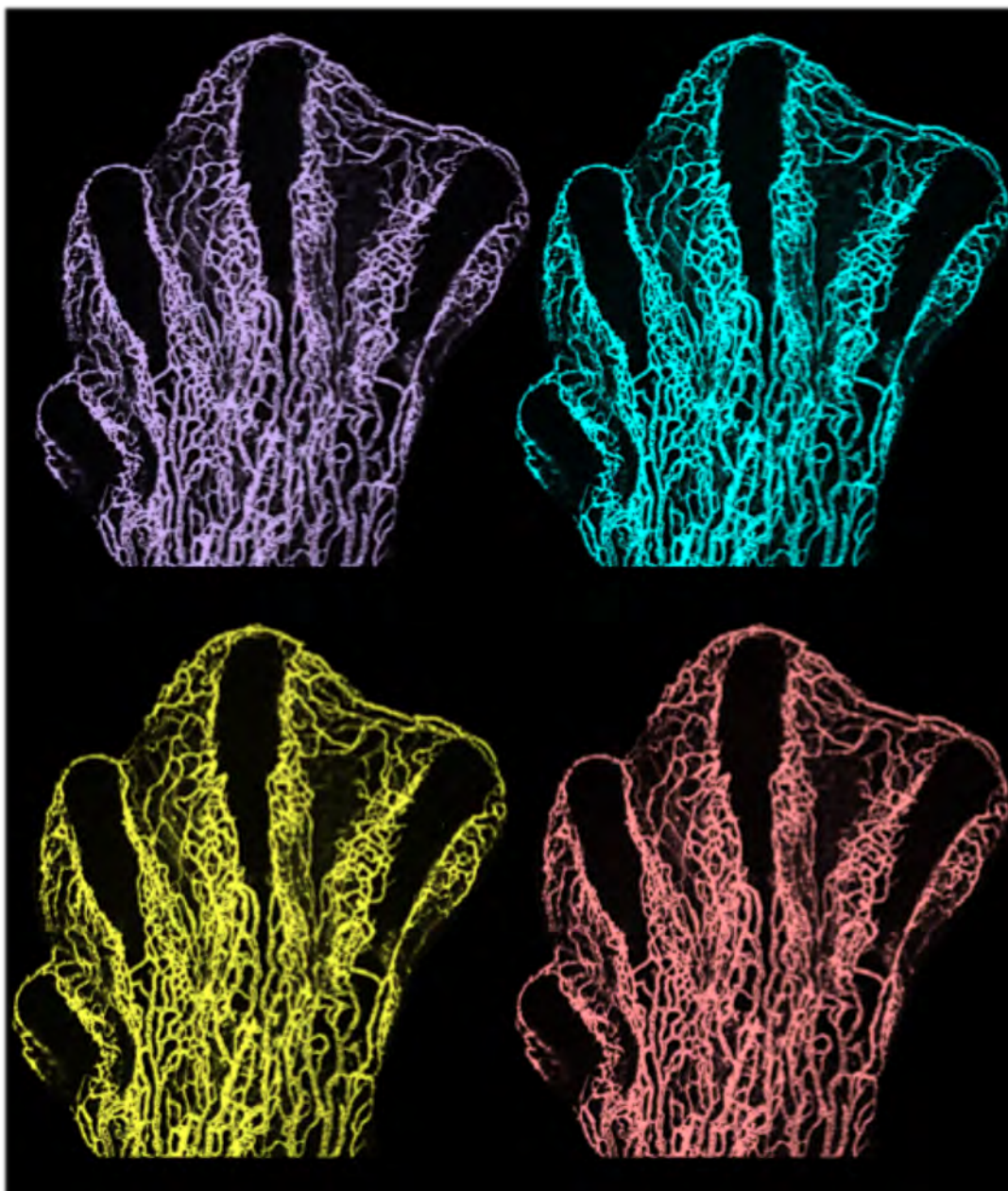
Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas

Constrained & Directional Evolution Newsletter Vol. 5 No. 1 (2021)

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～



令和3年度 研究組織 研究計画

表紙:ステージ31 のニワトリ胚の後肢芽の血管網。
(東京工業大学 田中幹子:第41回猿橋賞受賞)
<http://www.saruhashi.net/newhp/list.html>

目次

領域代表挨拶	倉谷 滋	1
令和3年度 研究組織		
総括班		3
計画研究班		4
公募研究班		6
令和3年度 研究計画		
計画研究班		
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	8
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	9
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	10
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	11
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	12
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	13
公募研究班		
胸ヒレ鰭条の種内ゆらぎを生み出す発生メカニズムと種間形態多様性	阿部 玄武	14
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	15
特異的相互作用の進化：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	17
多次元形質空間におけるマルチレベルな表現型のゆらぎの統合と進化の方向性の予測	高橋 佑磨	18
顔面原基のプロポーションが哺乳類系統でだけ激変した背景にある、発生上の制約	東山 大毅	19
RNAの構造揺らぎの大きさから進化しやすさを予想し制御する	市橋 伯一	20
倍数ゲノム複製機構がもたらす新規機能獲得と進化速度の両立	大林 龍胆	21
酸素で生じた「ゆらぎ」が「パターン形成プログラム」へと進化した分子基盤の解明	田中 幹子	22
腸内感染と運動性の揺らぎが導く細菌病原性分泌装置への進化の実験的解明	寺島 浩行	23
神経ネットワークにおける揺らぎと進化的保存性の関係	石川 由希	24
ヒト固有 NOTCH2NL 遺伝子による脳発達の揺らぎと脳進化方向性の研究	鈴木 郁夫	25
仙椎-後肢ユニットの形態の制約と個体間の位置のゆらぎを生み出す分子機構の解明	鈴木 孝幸	26
実験生態系の摂動と継代による生態系の揺らぎ応答関係の解明	細田 一史	27
発現量揺らぎ-適応系により探索する発現変動の適応-進化への影響	守屋 央朗	28
自己組織化過程における細胞の揺らぎと対称性の破れ	守山 裕大	30
トランスクリプトームのゆらぎがもたらす新規ニッチへの進出能力	石川 麻乃	31
相同器官固有の形態形成ダイナミクスの標準形と発生組織内の位置価を適切に測る座標系	森下 喜弘	32
ネッタイツメガエル胚発生における遺伝子制御ネットワークの揺らぎと進化	安岡 有理	33
連載エッセイ (32) 比較形態学事始め - その2	倉谷 滋	34

領域代表挨拶

みなさま御達者ですか？ 代表の倉谷でございます。いよいよこの新学術領域「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～」も締めめの年を迎えることになりました。災厄に見舞われた世界は安らぎを覚える暇もなく、我々はやり場のない混迷の淵に佇むこと一年余、ひたすら困惑を覚えるばかりです。

さて先日、丘浅次郎訳『種之起原』（明治38年）という、極めて凝った装丁の古書を見ておりましたが、そこには訳者による「はしがき」に続き、渡瀬庄三郎博士による小論「ダーウィンの一生及びその事業」が付されておりました。これによると、『種の起源』が刊行された1859年は日本では安政6年にあたり、それは大老井伊直弼が暗殺された「桜田門外の変」の前年に当たります（大河ドラマ『篤姫』を見ると感慨一入）。列強に追いつこうとしていた明治の学者の心情が伺い知れます。丘浅次郎といえ、この訳書の前年、明治37年に一般向け書籍として刊行された『進化論講話』が有名で、これは当時のベストセラーになったものだそうです。

また、中村禎里著『日本のリュセンコ論争』（1997年）などを読みますと、終戦後間もない日本生物学コミュニティの素顔が確認できます。これを読んで感じる一種いいようなない無力感は、部分的に岩波科学ライブラリーの『キリンの斑論争と寺田寅彦』の読後感にも通ずるものがあります。優れた科学者であるためには子供のような純真無垢な目が必要だと良く言いますが、さりとて深遠な洞察力を得るには経験と成熟も必要、なんだか論語めいた話になってしまいましたが、ナイーヴだけではダメだということなのです。著者の基本的姿勢は「自然科学の研究上の問題を、政治的な理論闘争と混同してはならない」であり、これには深く共感できます。とはいえ、本質的にそれが困難であったことは歴史が証明しています。正しい読み方としては、遺伝学に関して個々の研究者が持っていたイメージと、その歴史を再確認するという効用でしょうか。現在から見る限りにおいて、近代遺伝学の成果は現代的意味を持ちうる。まだDNAの構造も知られておらず、興味深い表現型進化現象や発生学的機構も理解されていなかった当時、進化を論じた日本の生物学者たちの信条・思想とその変遷を知るうえでは（内容的に決して好きにはなれないが）必読書かも知れません。思えば、科学者が活躍した時代は、多くの場合世の中が大きく動き、たまたま第2次世界大戦以降、日本の研究者が社会的に平穏な時期を数十年間過ごしていたに過ぎません。

若い頃に世界大戦の荒波に翻弄された研究者というなら、C. H. ウォディントンもその一人です。彼は細胞や遺伝子のレベルでの機構的発生学だけではなく、19世紀以来の反復説的描像も備えていた、文字通り希有な発生学者です。名著『発生と分化の原理：Principle of Development and Differentiation』（原著、1966年）では、キャナリゼーションという概念や、それをもとにしたエピジェネティックランドスケープが紹介され、内容的に他の類書とはひと味もふた味も違うものとなっています。60年代に描かれたものとは思えない洞察力に満ちているわけです。例えば、そこではボディプランの成立が大きな問題として意識され、なんとそれを理解するための遺伝学的アプローチが吟味されています。それ以前は、遺伝子が発生後期だけに機能し、些末な表現型の違いのみに効いていると考えられがちだったのに対し、左右の巻き方向が異なるモノアラガイの掛け合わせ実験を取り上げ、古い考えを論駁しているのです。これはいまでもなかなか読み応えのある一冊です。

また、彼の『生命の本質：The Nature of Life』（原著 1961 年）もちょっと凄い本です。人間が発生現象の本質をどのように見つめ、自然哲学としての生物学がどのように変質したかという認識のもと、遺伝学と結びつけた発生学の可能性に関しかなり思い切った考察がなされています。例えば、遺伝的欠陥を持つ患者を遺伝子操作で救えるのではないかという、今では当たり前だが当時はほとんど S F にしか聞こえなかったような発想も、「正しい推論であるからにはちゃんとした科学として本気で考えるべき」と主張されています。また、シュペーマンの実験や発生学的思想は「徹頭徹尾機械的機構論ではなく、かなり生氣論に傾いている」など、現在では無視されがちな厳しい指摘もなされていて驚きます。さらに、エピジェネティックランドスケープに良く似た立体モデルを用い、「遺伝的同化 genetic assimilation」の機構が解説されているところは圧巻。ウォディントンの頭脳の中ではやはり、時間と空間の中で変容する現象が一種の模型として考察されていたのでしょうか。人間が発生現象をどのように見つめてきたのか、これから何かなされなければならないのか、現在の理解を相対化することなくして真の進歩は望めないということでしょうか。

とりわけそういった彼の哲学が伺い知れるのが、『エチカル・アニマル：The Ethical Animal』（1960 年、翻訳出版は 1980 年、工作舎）です。稀代の発生生物学者ウォディントンが、自らの生物学思想や哲学の視点から、科学全体と社会の関わりを含め、この世界の成り立ちと行く末について思うところを存分に語った啓蒙書といえます。現代の視点からすると、少し古く見える部分はもちろんあります。とりわけ、スタゲネシス、アナゲネシス、クラドゲネシスをテーマにした進化学理論の部分、そしてそれを文化・文明の進歩になぞらえた部分はそうでしょう。しかし、単なる還元主義的な細胞分化理論を脱却し、当時のホーリズムや有機体論にからめて動物体の有機的整合性や、いまでいうボディプランの認識を強調しようとしている点に加え、良く知られるように発生経路の因果論的性質を見抜き、独自のエピジェネティック・モデルを構築したことは、やはり彼がひと味違った発生学者だったことを再認識させるのです。還元主義を批判するぐらいのことなら誰でもやっていましたが、当時、ポスト遺伝学的局面を迎えようとしていた生物学において、遺伝的同化現象から進化や発生の中における不均一さ、揺らぎとその意義に注目し、従来の簡単なモデルを棄却して積極的に本質的問題に迫るべしとする態度は、紛れもなくシステム・バイオロジーやゲノム科学を経験した今日の生物学的課題、紛れもなくこの新学術のテーマへと通ずる本質を指し示していたといえます。あるいは、ようやく時代が彼に追いついてきたというべきところでしょうか。しばしば科学のクオリティをむしろ自己言及の陥穽に、進化論的視点から警鐘を鳴らしているところも見逃せません。ウォディントンが批判する科学の弱点は現代でも克服できているとは言えません。出版当初はあまり注目されることのなかった本書ですが、その価値はいまでも一向に減じてはいない。「人類は現実世界を荒涼寂寞と見限るべきではなく、科学のポジティブな本来的機能を決して諦めてはならない」というウォディントンのメッセージには、今のこの状況だからこそ深く心に染み入るものがあります。

ある意味、このコロナ時代は我々研究者にとって非常に重要な経験かも知れません。今、この世界ではいったい何が起きているのか。ウイルスそのものではなく、なにか科学を含めた人間社会の弱点がこの災いを招いているとしたら、一体足りないものは何なのか、それを克服するために科学者には何ができるのか、この機会に学ぶべき教訓は何であって、そこからどのような哲学を育てるべきなのか。それを考えるべきときなのかも知れません。それではみなさま、張り切って参りましょう。

倉谷 滋（理化学研究所）

令和3年度 研究組織

総括班：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～

氏名	所属	職	役割分担
倉谷 滋	国立研究開発法人 理化学研究所 開拓研究本部（CPR） 倉谷形態進化研究室	主任研究員	領域の総括 国際活動支援班代表
金子 邦彦	東京大学 大学院総合文化研究科	教授	国際シンポジウム担当
入江 直樹	東京大学 大学院理学系研究科	准教授	国際連携・関連集会担当
深津 武馬	国立研究開発法人産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門	首席研究員	ウェブサイト・ニュースレター担当
古澤 力	国立研究開発法人理化学研究所 生命システム研究センター	チームリーダー	情報交換会担当 大規模解析支援担当
長谷部 光泰	基礎生物学研究所 生物進化研究部門	教授	領域事務担当
重信 秀治	基礎生物学研究所 生物機能解析センター	教授	大規模解析支援担当
郷 通子	長浜バイオ大学	特別客員教授	領域運営への助言と評価
佐藤 矩行	沖縄科学技術大学院大学 マリンゲノミックスユニット	教授	領域運営への助言と評価
津田 一郎	中部大学 創発学術院	教授	領域運営への助言と評価
伏見 譲	科学技術振興機構 先端計測分析技術・機器開発プログラム	開発総括	領域運営への助言と評価
藤山 秋佐夫	情報・システム研究機構	データサイエンス共同利用 基盤施設長	領域運営への助言と評価

計画研究（6課題）

氏名	所属	職	研究課題
倉谷 滋	国立研究開発法人 理化学研究所 開拓研究本部（C P R） 倉谷形態進化研究室	主任研究員	脊椎動物の筋骨格系の 形態進化に見る制 約と方向性
平沢 達矢*	東京大学 大学院理学系研究科	准教授	
Juan Pascual Anaya*	国立研究開発法人理化学研究所 開拓研究本部（CPR） 倉谷形態進化研究室	研究員	
金子 邦彦	東京大学 大学院総合文化研究科	教授	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
藤本 仰一*	大阪大学 理学系研究科	准教授	
竹内 信人	東京大学 大学院総合文化研究科	特任助教	
入江 直樹	東京大学 大学院理学系研究科	准教授	脊索動物胚発生分子 発生システム揺ら ぎ測定と進化的保存 性
上坂 将弘*	理化学研究所	研究員	
内田 唯	理化学研究所	研究員	
深津 武馬	国立研究開発法人産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門	首席研究員	昆虫－微生物共生可能 性の探索と分子基盤 の解明
重信 秀治*	基礎生物学研究所 生物機能解析センター	教授	
古賀 隆一*	国立研究開発法人産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門	研究グループ 長	
二河 成男*	放送大学 教養学部	教授	
細川 貴弘*	九州大学 理学研究院生物科学部門	助教	
西出 雄大*	国立研究開発法人農業・食品産業技術 総合研究機構 生物機能利用研究部門	研究員	
松浦 優*	琉球大学 熱帯生物圏研究センター	助教	

古澤 力	国立研究開発法人理化学研究所 生命システム研究センター	チームリーダー	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
若本 祐一*	東京大学 大学院総合文化研究科	准教授	
津留 三良	東京大学 生物普遍性研究機構	特任助教	
長谷部 光泰	基礎生物学研究所 生物進化研究部門	教授	摂動実験を用いた食 虫植物の捕虫葉進化 機構の解明
石川 雅樹		助教	
鳴川 秀樹		博士研究員	
Gergo Palfalvi		博士研究員	

(太字は研究代表者、他は研究分担者(*印)、研究協力者)

公募研究（18 課題）

氏名	所属	職	研究課題
阿部 玄武	東北大学 大学院生命科学研究科	助教	胸ヒレ鰭条の種内ゆらぎを生み出す発生メカニズムと種間形態多様性
守野 孔明	筑波大学 生命環境系	助教	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
土松 隆志 藤井 壮太	東京大学 大学院理学系研究科 東京大学 大学院農学生命科学研究科	准教授 准教授	特異的相互作用の進化：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
高橋 佑磨	千葉大学 大学院理学研究院	助教	多次元形質空間におけるマルチレベルな表現型のゆらぎの統合と進化の方向性の予測
東山 大毅	東京大学 大学院医学系研究科	研究員	顔面原基のプロポーションが哺乳類系統でだけ激変した背景にある、発生上の制約
市橋 伯一	東京大学 大学院総合文化研究科	教授	RNAの構造揺らぎの大きさから進化しやすさを予想し制御する
大林 龍胆 畠山 哲央	東京工業大学 科学技術創成研究院 東京大学 大学院総合文化研究科	助教 助教	倍数ゲノム複製機構がもたらす新規機能獲得と進化速度の両立
田中 幹子	東京工業大学 生命理工学院生命理工学系	准教授	酸素で生じた「ゆらぎ」が「パターン形成プログラム」へと進化した分子基盤の解明
寺島 浩行	長崎大学 熱帯医学研究所	助教	腸内感染と運動性の揺らぎが導く細菌病原性分泌装置への進化の実験的解明
石川 由希	名古屋大学 理学研究科	講師	神経ネットワークにおける揺らぎと進化的保存性の関係
鈴木 郁夫	東京大学 大学院理学系研究科	准教授	ヒト固有NOTCH2NL遺伝子による脳発達の揺らぎと脳進化方向性の研究
鈴木 孝幸	名古屋大学 生命農学	准教授	仙椎－後肢ユニットの形態の制約と個体間の位置のゆらぎを生み出す分子機構の解明

細田 一史	国立研究開発法人理化学研究所 生命機能科学研究センター	研究員	実験生態系の摂動と継代による生態系の揺らぎ応答関係の解明
守屋 央朗	岡山大学 大学院環境生命科学研究科 異分野融合先端研究コア	准教授	発現量揺らぎ－適応系により探索する発現変動の適応－進化への影響
守山 裕大	青山学院大学 理工学部	助教	自己組織化過程における細胞の揺らぎと対称性の破れ
石川 麻乃	東京大学 大学院新領域創成科学研究科	准教授	トランスクリプトームのゆらぎがもたらす新規ニッチへの進出能力
森下 喜弘	国立研究開発法人理化学研究所	チームリーダー	相同器官固有の形態形成ダイナミクスの標準形と発生組織内の位置価を適切に測る座標系
安岡 有理	国立研究開発法人理化学研究所	研究員	ネッタイツメガエル胚発生における遺伝子制御ネットワークの揺らぎと進化

(太字は研究代表者、他は研究分担者、研究協力者)

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（理化学研究所）、平沢達矢（東京大学）

【研究目的・背景】

脊椎動物の筋-骨格要素間の結合には進化的保守性が見られ、大きなつなぎ変えを生じずに形態を多様化してきた。が、まれにそこから逸脱した例もある。本研究では、筋-骨格結合が大きく変化したケースに注目し、胚発生における筋-骨格結合の成立機構に内在する揺らぎの解明を通じて、発生上の揺らぎと進化的傾向の関連を明らかにする。特に対象とするのは移動性体節筋（MMP 筋と略：舌筋、四肢筋など）である。この筋は、Lbx1 遺伝子の特異的に発現する体節由来前駆細胞が長距離を移動後、発生後期に非体節由来の骨格要素と相互作用し二次的に結合を樹立することでパターンを得る。この発生過程には多分に揺らぎが含まれていると予想され、進化において筋-骨格要素に見る結合の保守性の基盤が失われる傾向へと連なると考えられる。

【研究計画】

前年度までに、四肢動物の胚発生における筋-骨格結合樹立の精密観察により、進化上この結合関係が変化するときの発生基盤の一端が真皮下部に分化する結合組織細胞による筋前駆細胞や筋芽細胞の移動誘導にあることが解明されつつある。今年度は、既に展開しているニワトリ胚を用いた発生擾乱実験を通して、筋-骨格結合に変異をもたらすこの発生機構の異所的再現実験を展開し、予想通りに結合関係が変異するか、また、どの程度の可塑性をもって変異が生じるのかを検証する。その際、MMP 筋として発生する筋の中にも、発生上で分化するタイミング、あるいは進化上で獲得された順序に幅があることに着目し、発生擾乱実験におけるそれぞれの筋の変異率の差異も解析する。さらに、その結果を、化石記録を含めた筋-骨格結合の進化的変化の歴史と比較、現生動物（ニワトリ）で実験的に観察される発生の可塑性と進化的傾向（どの筋が配置パターンを変更しやすいかや、どの系統的位置で変更されたかといった進化史における観測事実）の対応関係を探る。以上の結果を論文としてまとめるとともに、領域内の他の班との議論も重ね、動物における発生過程の揺らぎと進化過程における制約と方向性の関係性についての理論的理解を進める。

同時に、並行して進めてきた胚発生における比較トランスクリプトーム解析から、脊椎動物胚での細胞型分化過程における揺らぎの要因となる分子機構を絞り込む。うち、1つの研究の軸は、四肢動物を含む顎口類と MMP 筋を持たない円口類（ヌタウナギ、ヤツメウナギ）との比較であり、筋前駆細胞の移動をとまなう発生過程が脊椎動物系統の中でどのように獲得されたのかの理解を進める。この過程で、羊膜類における筋の発生で同定されてきた特定の遺伝子発現の比較による限界から離れ、非モデル生物においてバイアスのかからない遺伝子探索も行う。もう1つの軸は、カメと他の四肢動物との比較であり、カメ胸筋と骨格の結合関係が進化上変化した問題に対し、筋前駆細胞や筋芽細胞の移動を誘導する真皮下部結合組織細胞の分化を生じさせる胚環境について、進化上どのような遺伝子発現制御変化によって成立したのかの解明とその可塑性の理解を目指す。

最後に、研究計画全体で得られた知見を統合し、脊椎動物進化における筋骨格系の発生過程の揺らぎの起源と形態進化過程との関連についての理論的枠組の構築を進める。

進化のゆ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）

【研究目的・背景】

これまでノイズや環境変動による表現型揺らぎが大きいほど進化しやすいという、揺らぎ応答理論を定式化してきた。この結果を踏まえ、表現型進化の制約、進化しやすさという漠然としていた概念を定量的に表す理論を完成する。そのため、生物の状態を少数マクロ変数で記述し、それが遺伝的变化、環境変化とともにどう変化するかを地形で表した理論を構築する。次に、複数種の集団が安定して共存しつつ進化できるかを理解するべく、相互作用をとりいれた階層進化理論を展開する。これにより、表現型可塑性と共生過程の関係を結びつけ共生しやすさを定量的に表現する。第三に、表現型を形作る発生過程が進化を通しどのように変化していくかを調べ、進化と発生の対応、発生過程の進化拘束を定量的に表現する。これにより、形態進化の方向性への理解を与える定量的進化発生学の道を開く。成果は一般向け講演、成書でも公表、表現型進化の新描像を広く世に問う。

【研究計画】

(i) 表現型進化の方向性と拘束の理論：まずタンパクのデータを用いて、この進化的次元縮減が普遍的であることを示し、進化とダイナミクス の相関を明らかにし、その起源を理論的に解明する。ついで多環境多入力での応答における進化の方向性を遺伝子制御ネットワークそして統計力学のスピングラスモデルで明らかにする。それをもとにしたマクロなポテンシャル地形理論の定式化を発表する。次に種間相互作用で揺らぎと可塑性が増加することを示す。さらには理論を多倍体、有性生殖の場合に拡張、減数分裂に対するロバストネスによりメンデル法則が進化することを示す。以上の理論によって各班の実験への指針を与える。

(ii) 階層進化理論：階層進化理論を細胞、多細胞生物、細胞集団へと拡張する。細胞内共生体が進化により遺伝子を失うことを示す。ついで細胞と細胞集団の階層では細胞間の成分やり取りにより安定した生態系が形づくられることを明らかにし、その特徴づけを行う。さらに個体―社会の階層に対しては社会で親族、家族構造の進化を理論モデルで明らかにしたことをふまえてそれと現実データとの照合を行う。一般に協同的社会構造出現条件の定式化により実験班への示唆を与える。

(iii) 発生過程の進化：昨年度までにシミュレーションにより発生の砂時計構造が進化することを示したので、その条件を明らかにし、実験データとの比較も行って、論文発表を行う。藤本グループでは動植物の器官の空間的配置において、種内で制約された揺らぎを我々は見出してきた。その発生の仕組みを同定するために、刺胞動物の内臓および植物の花器官の発生過程それぞれについて、計算機実験を平行して進める。さらに、植物器官の発生における各細胞の分裂方向や成長の揺らぎとその制約について、実験データと計算機実験を統合することで定量的評価を進める。これら細胞分裂/成長、および、器官配置の2つの階層における解析を複数種で進めることで、種内揺らぎと進化の相関関係の抽出を目指す。

(iv) 最終年度なので、ここまでに得られた、揺らぎとロバストネス、進化しやすさの関係そして進化発生対応、ボディプランの進化の結果をまとめて順次論文発表を行なう。実験グループとの交流により、実験データの解析への示唆を与えるとともに、理論の実験的検証を進める。

脊索動物胚発生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（理研）

【研究目的・背景】

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明らかになっている。これまでの古典的予想に反して発生の最初期が最も保存されているのではなく、「発生の途中段階(特に器官形成期)」が強固に保存されていることが脊椎動物の遺伝子発現プロファイルの比較解析から判明し、その他の動物群でも同様の報告が相次いだ。しかし、なぜ「発生の途中段階」がこのように限られた多様性しか示さないのか、その進化メカニズムは十分に明らかではない。いくつかの仮説（器官形成期脆弱説・器官形成期への正の淘汰圧不在）が有力視されていたものの、いずれも実験的に否定あるいは十分に砂時計型の多様性を説明できないことがわかってきた。そこで、本課題ではこの問題に対し、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。視点としては、自然選択や偶発的な集団遺伝学的効果で種内に特定の表現系が広がるためには、そもそもその表現型に多様性の素地が必要だという考えがベースにあり、本課題では、脊椎動物の発生と進化を対象に発生システムの頑健性という観点から問題解明に取り組む。

【研究計画】

動物進化においてボディプランが保存される仕組みとして、胚致死性によるボディプラン成期に対する負の淘汰圧が有力視されていたが、本課題により当該仮説は否定されることが判明した。器官形成期は想像されていたよりも脆弱な胚段階ではなく、むしろ頑健な可能性を示唆していた。一方で、器官形成期は多くの発生段階や組織に発現する多面発現遺伝子の割合が高いことがわかり、多面拘束がその保存に寄与している可能性も浮上した。こうした知見、そして理論物理研究からの知見をもとに、これまで測定してきた表現型揺らぎと進化的保存の関係を解明する。すでにメダカの近交系を用いた実験や、野生集団間での揺らぎについて遺伝子レベルでの基礎データ取得を進めており、測定系に伴うノイズやバイアスの影響を測定できるデータも揃えている。本年度はこれら大規模定量データの解析を推し進め、進化的保存への寄与、そしてさらに多面拘束との関係性解明を目指す。また、こうした記述的アプローチのみならず、メダカを用いた実験進化も行うことで進化の方向性と制約についての知見を深める。

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(産業技術総合研究所)、重信秀治(基礎生物学研究所)、
二河成男(放送大学)、細川貴弘(九州大学)、西出雄大(農研機構)、松浦優(琉球大学)

【研究目的・背景】

従来の共生研究はすでに高度に確立した共生関係を対象としてきたが、我々の研究により、環境中には特定の宿主生物、例えば半翅目昆虫のチャバネアオカメムシなどに潜在的な共生能力を有する細菌が普遍的に存在することがわかってきた。このような環境中の「潜在的共生細菌」「共生可能細菌」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」と比較解析し、さらにはそれらを宿主昆虫に継続的に感染させて実験共生進化させることにより、共生進化の条件や可能性、さらにはその促進要因や制約機構を探る。またそれら実験データを理論生物学や統計物理学の観点から解析、統合することにより、共生進化と揺らぎ応答の関係について明らかにする。

【研究計画】

最終年度ということで、成果を順次取りまとめ、論文発表を目指す。具体的には

- ・チャバネアオカメムシその他のカメムシ類で同定された培養可能共生細菌について、比較ゲノム、野外宿主集団における分布と多様性、自然環境中における分布、存在様式、多様性、宿主との共進化、共生細菌間の相互作用、宿主への適応度効果、機能解析、共生、感染、伝達の生理機構、分子機構、自然環境中における進化生態ダイナミクスなどについて解明した研究成果を取りまとめる。

- ・チャバネアオカメムシその他のカメムシ類において同定された環境中の潜在的共生細菌群について、比較ゲノム、多種宿主集団における分布と多様性、自然環境中における分布、存在様式、多様性、共存細菌間の相互作用、多種昆虫への適応度効果、機能解析、共生、感染、伝達の生理機構、分子機構、自然環境中における進化生態ダイナミクスなどについて解明した研究成果を取りまとめる。

- ・これら様々な進化段階にある難培養共生細菌、培養可能共生細菌、潜在的共生細菌を感染させた宿主昆虫について、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表現型効果を定量的に評価して、それら定量値の平均、分散、揺らぎについて統計的に検討し、共生能力との相関解析を行った研究成果を取りまとめる。

- ・チャバネアオカメムシ本土集団の難培養共生細菌 A と、チャバネアオカメムシ沖縄集団の難培養共生細菌 B の間における宿主—共生細菌間の特異性に関わる共生細菌側の遺伝子、宿主昆虫側の遺伝子をそれぞれ同定した研究成果を取りまとめる。

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、津留三良（東京大学）

【研究目的・背景】

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。

【研究計画】

(1) 多様なストレス環境下での大腸菌進化実験：

昨年度までに、ラボオートメーションを用いた複数ストレス環境・複数系列での大腸菌の進化実験と、その進化実験によって得られた耐性株の表現型・遺伝子型解析が完了している。その高次元データを適切な機械学習の手法によって解析したところ、表現型進化が比較的低次元のパターンに拘束されていることが見出されている。今年度は、環境に動的な変動を与えたときの進化ダイナミクスを解析する。さまざまな表現型を持つ株を初期状態として、複数のターゲットとなる表現型へ向けた進化実験を行う。その軌跡を解析することにより、進化可能性を定量的に評価する手法を開発する。

(2) フローサイトメトリーを用いた大腸菌遺伝子発現揺らぎと環境応答の定量：

蛍光タンパク質遺伝子をそれぞれの遺伝子のC末端に結合させた大腸菌ライブラリーを用い、発現揺らぎの大きさと、環境変動に対する応答、そして進化的応答を系統的に解析する。これまでに得られた結果として、一部の遺伝子はタンパク質の局在などにより、他よりも大きい発現揺らぎの大きさを示す場合があること、そして発現揺らぎと環境変動に対する応答の大きさには正の相関があることが見出されている。今年度は、植え継ぎ培養による進化実験によって発現量がどのように変化するかを定量し、揺らぎ応答関係を検証するとともに、進化可能性がどのように予測できるかを検討する。

(3) 1細胞計測系を用いた遺伝子発現揺らぎと遺伝型摂動への応答の定量：

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。さらに、この系を用いるなどして、ゲノム変異に依存しない抗生物質耐性の獲得ダイナミクスを解析し、そこでの表現型揺らぎと環境摂動への応答がどのように関係するかを明らかにする。

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、Gergo Palfalvi、鳴川秀樹、棚瀬邦明、
瀬上紹嗣、上田真道、真野弘明（基生研）

【研究目的・背景】

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。

【研究計画】

【課題 1. 食虫性関連遺伝子の特定】 Palfalvi を中心に、フクロユキノシタを用いて、昨年度に残ったシングルセルトランスクリプトーム解析を完了し、位置情報を付加し、食虫性に関わる遺伝子を抽出するために、代表的な遺伝子の *in situ* ハイブリダイゼーション実験を完了する。フクロユキノシタのゲノムリアノテーション結果、課題 2 の大量 RNA-seq 解析と合わせて、論文投稿を行う。

鳴川を中心に、CRISPR/Cas9 法によって、サイトカイニン分解酵素の遺伝子破壊体、過剰発現体を CRISPR/Cas9 法で作出する。オーキシンセンサーライン、サイトカイニンセンサーラインを確立し、オーキシン分布とサイトカイニン分布を推定する。これらの結果を統合して論文を投稿する。

Cheng、瀬上を中心に、ムジナモのカルスを用いて形質転換系を確立する。昨年度開発した手法により、培養液のホルモン濃度、光条件などを調整することで、高効率で形質転換体を得る条件を確定する。シングルセルトランスクリプトームを完了し、解析結果を、ハエトリソウのトランスクリプトーム結果と比較して、両者における食虫性関連遺伝子の相違点を探る。

棚瀬、瀬上を中心に、昨年度に成功した方法を用いて、培地ホルモン濃度や栄養塩濃度を調整することで、最適な形質転換条件を決定する。運動受容位置を特定し、運動受容と伝達機構に関わる遺伝子を特定するためのシングルセルトランスクリプトーム解析を完了し、ハエトリソウやムジナモとの比較から、食虫性関連遺伝子の相違点を探る。

Palfalvi を中心に、ハエトリソウとコモウセンゴケの初期発生段階におけるトランスクリプトーム比較解析結果を論文を出版する。

【課題 2. 環境摂動による遺伝子発現応答の解析】 昨年度に引き続き、Palfalvi、鳴川を中心として、フクロユキノシタにおいて、異なる光条件（24 時間連続明、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の RNA-seq を完了し、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、論文として投稿する。

【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ため、ATAC-seq 解析を完了し、大量 RNA-seq のデータとともに論文投稿する。

胸ヒレ鰭条の種内ゆらぎを生み出す発生メカニズムと 種間形態多様性

阿部玄武（東北大・院生命）

【研究目的・背景】

本研究は、種内ゆらぎの元となる発生メカニズムを特定し、そのメカニズムがある動物種を特徴づける特殊な形態の進化に必須である可能性を検証することを目的とする。申請者は最近、ゼブラフィッシュの胸ヒレが鰭条本数のゆらぎ方を元に前後3つの区画に分けられる持つことを報告している（Hamada et al., 2019）。この研究において、種内ゆらぎとして2つの現象（鰭条本数のゆらぎと区画ゆらぎ）を見出し、このゆらぎに発生過程の環境要因が重要であることを突き止めている。本研究はこの2つの発生メカニズムを特定し、その発生メカニズムがホウボウ科魚種カナガシラの遊離軟条の形態進化に関わる可能性を調査する（図1）。これにより、種内ゆらぎの元となる発生メカニズムと種間の形態進化の関係を議論する。2021年度は、具体的に以下の項目について行う。

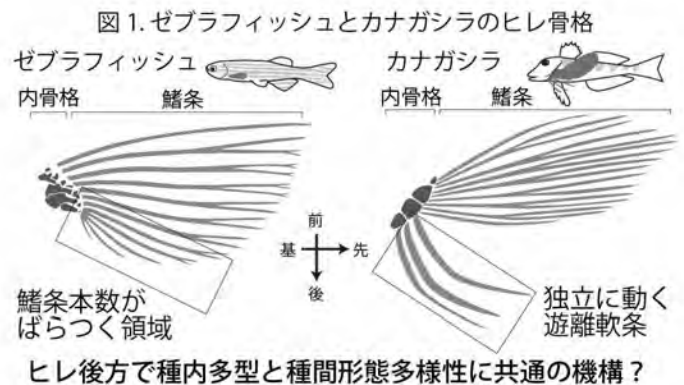


図2. カナガシラ成魚（左）と仔魚（中、右）



【研究計画】

- ① 鰭条形成における shh シグナル経路の解析：胸ヒレ骨格（軟骨、硬骨）、shh 経路応答および shh 発現細胞をトレースするトランスジェニック系統（TG）を用いて、shh 経路や環境要因の摂動実験を行い、ゆらぎのもととなる発生現象を特定するとともに、環境要因と shh 経路の関係を明らかにする。
- ② 鰭条-DR 接続様式の進化傾向の解析：条鰭類全体での胸ヒレ骨格のサンプリング・骨格パターン解析から明らかになった鰭条/DR 接続の条鰭類における進化傾向と Hox 遺伝子や shh 遺伝子との関係を、ゼブラフィッシュとメダカでゲノム編集技術を用いた遺伝子とその制御領域の欠損・導入の解析を行い、機能的な因果関係を証明する。
- ③ カナガシラの胸ヒレ骨格の区画化の解析：カナガシラの卵を取得し、胸ヒレ形成過程と shh 経路、区画化遺伝子の発現を記載する（図2）。また、shh 経路の摂動実験を行い、鰭条ゆらぎに関わる発生機構と遊離軟条進化の関係を議論する。

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（筑波大学）

【研究目的・背景】

近年、発生システム浮動（DSD）と呼ばれる、相同な形質が生物によって異なった発生経路で形成される事例が認識されてきた。DSD は表現型の変更を起こさないため、種々の選択のもとで進化の源泉となる変異が発生経路に蓄積されることを説明できる現象である。従って、DSD が起きる仕組みや、DSD に見られる方向性と制約の解明は、発生進化の方向性と制約の理解へとつながると考えられる。私はこれまでの研究で、保存された割球運命地図を示すことが一般に知られる軟体動物内であっても、相同な割球群の運命特異化機構は必ずしも保存されておらず、大規模な進化時間にまたがる DSD が起きていることを示した。加えて、発生システムの冗長性が発生経路の変動を許容し、DSD を引き起こすという仮説を提唱した。この研究成果を土台とし、本研究では軟体動物腹足類 3 種を対象として (1) 種内に見られる発現のばらつきの傾向とより長期的な進化の結果である DSD の傾向に相関があるのか、(2) 発生システムの冗長性が発現のばらつきおよび DSD を許容し、方向性と制約を作り出すことに関与するのかを明らかにすることを目的とする。

【研究計画】

保存された初期発生パターンを示すカサガイ類クサイロアオガイ、ヨメガカサと古腹足類クロアワビを用いて、割球運命特異化が起きる 16・32 細胞期に発現する転写因子群を対象に、以下の 2 つの実験を行う。

(1) 1 個体ごとのトランスクリプトームを軸とした、転写因子発現レベルの揺らぎの検証：

軟体動物 3 種の 16, 32 細胞期において、3 ペアの父母から発生させた胚から、1 個体ずつ RNA を抽出しトランスクリプトーム解析を行う。この実験により、各転写因子の発現のばらつきを測定し、そこにどのような傾向があるかを明らかにする。具体的には、遺伝子の特徴（ex: 進化的に新しい/古い、重複の有無、DNA 結合ドメインの種類）、発生ステージ（16/32 細胞期）、細胞系譜（ex: 予定外胚葉/中胚葉/内胚葉）といった情報を抽出する。それらを腹足類 3 種で比較し、揺らぎの傾向の共通性/相違点について明らかにする。また、ばらつきやすい遺伝子/発生ステージ/細胞系譜は、腹足類の進化過程でも同様に DSD が起きやすいかについて検証する。2021 年度では、前年度までに得られている 1 個体ずつのトランスクリプトームデータをもとに発現のばらつきに着目して解析する。並行して、クサイロアオガイのペア数を増やして解析すると共に、他の腹足類の解析も進めていく。

(2) 割球特異化システムの解析および冗長性の実験的検証：

クサイロアオガイにおいて 16 細胞期で各割球群系列に発現する転写因子群を機能阻害し、その影響をマーカー遺伝子を用いて観察する。機能阻害しても表現型に影響がない転写因子群に関しては、複数遺伝子を同時に機能阻害することを行う。これらの実験により、割球特異化システムの冗長性がどの割球群系列にどの程度あるかを明らかにする。また、遺伝子発現が揺らぎやすい、もしくは進化の過程で DSD が起きやすい発生経路と冗長性のある発生経路が一致するのかどうかを考察する。2021 年度には、まずこれまでの発現解析および過剰発現実験の成果を取りまとめ、論文化することを第一に行なっていく。さらに、

1q1 および 1q2 系列で発現する転写因子群について機能阻害を進めていくと共に、前年度に取り組んだ遺伝子のうち、表現型の出なかった遺伝子に関しては、二重 KD などにより冗長性の存在を検証していく。

以上の知見を統合し、(1) 発現のばらつきといった一世代で観察できる変動と、より長期的なスケールで起きる DSD の方向性に相関があるのか、および (2) 発生システムの冗長性が発現揺らぎ、および DSD を許容し、観察される傾向を作り出すことに関与しているか、ということを解明する。

特異的相互作用の進化：

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、藤井壮太（東京大学）

【研究目的・背景】

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は受容体とリガンドであることが多いが、新しい特異性、すなわち「新しい受容体とリガンドのセット」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。受容体とリガンド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自家不和合性を対象にこの問題に取り組む。今回特に着目するのが、自家不和合性の受容体とリガンドのセット（「*S* 対立遺伝子」と呼ぶ）の特異性が不安定化し部分的に自家和合化するような、特異性の「ゆらぎ」現象である。このようなゆらいだ *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しうると予想される。本研究は、数理モデルと実験により *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規受容体-リガンドのセット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する。

【研究計画】

[1] 実験による特異性のゆらぎの定量と進化の再現

昨年度に引き続き、特異性のゆらぎの定量実験を進める。実際の野生集団で発見された *S* 対立遺伝子内のアミノ酸置換が、タンパク質相互作用の程度や自家不和合性の活性(花粉管伸長等)に与える影響を定量する。この解析から、不安定かつ中間的な特異性の実態を定量し、モデルで仮定する新規 *S* 対立遺伝子の進化の「源」になる変異が、実際の野生集団ですでに分離しているかどうかを明らかにする。野生集団解析は継続して進め、さらに候補となるアミノ酸置換を探索する。以上の解析は孢子体型自家不和合性をもつ植物（ハクサンハタザオ）を中心に進めるが、配偶体型自家不和合性植物（ペチュニア）でも並行して行う。

[2] 数理モデル解析へのフィードバック

新しい *S* 対立遺伝子の進化と特異性のゆらぎとの関係を探るための数理モデルを昨年度までにすでに構築し、認識特異性がゆらいだ中間状態があることで新規 *S* 対立遺伝子が長期に渡って祖先型アリルとともに集団内に維持されること、*S* 対立遺伝子間の優劣性と新規 *S* 対立遺伝子の進化のしやすさに関連があるという予測が得られている。本年度は、実験で得られたデータを数理モデルへとフィードバックさせ、現実のパラメータで新しい *S* 対立遺伝子が進化しうのかなどの検討を行う。また、数理モデルについても、孢子体型、配偶体型自家不和合性双方について解析を進める。

多次元形質空間における マルチレベルな表現型のゆらぎの統合と進化の方向性の予測

高橋 佑磨（千葉大学）

【研究目的・背景】

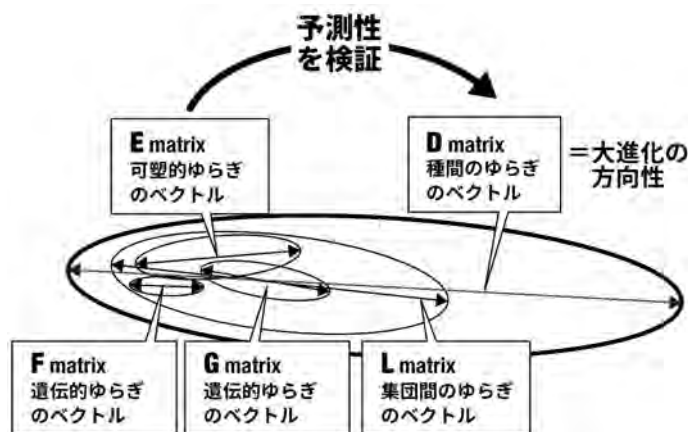
本研究の目的は、個体内や環境間、個体間、集団間、種間などのさまざまなレベルで認められる形質間の相関や多次元形質空間における形質の最大分散のベクトルの整列性から、進化の制約機構を実証するとともに、ミクロなレベルでの形質間の相関からのマクロなレベルでの進化パターンの予測性を検証することである。

野外で見られる自然選択は一般的に強く、かつ、ほとんどの形質には集団内に遺伝分散がある。そのため、選択圧の変化にすぐに適応できるはずである。しかし、実際には、大進化スケールにおいて種の形質は安定である場合も多いし、適応に失敗して種が絶滅することもある。

多くの形質は遺伝的、発生的に他の形質と密接な関わりをもち、このような形質間の関係が進化の方向性や速度を制限し、結果的に適応的な進化を妨げる要因になりうる。たとえば、形質間の遺伝相関は、相加的遺伝分散共分散行列（G matrix, G ）により評価することができ、 G から導かれる多次元形質空間において分散が最大になる方向性（ g_{max} ）により進化の方向性が予測できる。また、 G が大進化スケール（種間）での形質変化の安定性や分化パターン（D matrix, D ）を予測することもわかりつつある。一方、形質の分散共分散構造は、さまざまなレベルで認識される。すでに述べた G や D に加え、環境効果に由来する形質変異同士の共分散行列 E matrix（E）や局所集団間の分化における L matrix（L）、さらには、遺伝的にも環境的にも同じ条件において現れる発生上のゆらぎに由来する F matrix（F）などがある。これまでに行なわれたいくつかの断片的な研究から、各レベルの形質間の分散共分散構造の結びつきが示唆されてきた。すなわち、まず可塑性によって E が適応地形図と合致し、遺伝的同化によって G が適応的に整列するため、集団の分化および種分化（D）が適応地形図に沿って生じる可能性があるのだ。しかし、一つの分類群でこれらの行列の整列性を調べた研究は皆無で、したがって、たとえば、F や E、 G からの進化の予測性については十分にわかっていない。

【研究計画】

急速な環境変化が起きている都市とその周辺の非都市部を舞台に、複数集団に由来するショウジョウバエ類の雌系統を用いて摂動実験や系統間・種間比較を行なう。具体的には、翅の形態幾何学的解析を行なうことで、多次元形質空間において、発生上のゆらぎに基づく形質間共分散（F）と可塑的変異の形質間共分散（E）、集団内の遺伝的変異の形質間共分散（ G ）、地域集団間の形質間共分散（L）、種間での形質間共分散（D）の関係を定量する。さらに、これらの行列から推定される最大分散ベクトルを既知の形質空間に投影することで各ベクトルの整列性を検証する。これらの解析によりミクロなレベルで観察される形質間の相関にもとづく進化の制約機構や、そのような相関からの進化の予測性を検証する。



顔面原基のプロポーションが

哺乳類系統でだけ激変した背景にある、発生上の制約

東山大毅（東京大学）

【研究目的・背景】

脊椎動物は、同一セットの顔面原基の量的な曲げ伸ばしと組合せで顔面形態を作っている。これまでに、非哺乳類型の羊膜類に比較し、現生哺乳類では顔面原基の組合せが大きくシフトしていることを示した。では、この哺乳類特徴的なパターンを作った発生上の機構は何だろう。また原基に付随する構造の位置関係が原基の融合した後でさえ保たれる機構は何だろうか。

この問題に取り組むにあたって、顔面突起のみならず頭部全体の発生過程を追ったとき、哺乳類特有の胚のプロポーションはいつ、どこが変更されることにより生じるのかを定量的に知りたい。また哺乳類においては、どうやらこの顔面原基の組合せ変更に伴って顔面への新規な筋肉(表情筋)の成立など、新たな結合関係をもつ構造が新規に獲得されている。こうした新規形質は顔面突起の変更で必然的に生じ得るものだろうか。例えば哺乳類以外の系統でも類似した胚の変更は類似した構造を導くだろうか。

【研究計画】

・前年度ではうまく進められなかった、マイクロ CT スキャンを用いた胚頭部の定量化をおこなう。咽頭胚から顔面原基どうしが結合し顔面形態が作られるまでの発生段階を通じてマイクロ CT スキャンで胚顔面を撮影。各顔面原基や眼胞や脳胞を三次元で定量し、「発生の中の段階でどの部位がどのくらい増大するか」を示し、互いの顔面形態の差を生む時期と部位を定量的に明示する。8 月頃にはスッポンの産卵シーズンとなるので、ここでスッポン胚を購入し、マウス、ニワトリ、スッポン胚で比較をおこなう。哺乳類と“爬虫類顔”の間でもっとも変更の大きい部位と時期に着目して摂動を加え、その結果として顔面の形態がもう一方の系統に近づくかどうかを検証する（例えば、眼胞のサイズ変化が両者の間で最も大きく異なる場合、ニワトリの眼を縮小して哺乳類顔に近づくかどうかを検証する）。

・前年度では成体における構造の位置関係が哺乳類に類似しているワニ類も、発生過程では一過的にトカゲやニワトリと同様、哺乳類に対して祖先的な形態を経ることが分かった。スッポンも成体の形態こそニワトリとは全く異なるものの、どうやら発生過程は哺乳類とはかけ離れた祖先型に収まる。この点は哺乳類顔の強調する事実であるため、比較データをより洗練させ、論文化をおこなう。

RNA の構造揺らぎの大きさから進化しやすさを予想し制御する

市橋伯一（東大総合文化）

【研究目的・背景】

生物進化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、またこの理論を用いて進化しやすさや方向性を予測することはできていない。近年我々は、生物と同じように変異と自然選択により自律的に進化する分子システム（RNA の自己複製システム）を構築した。RNA の場合、遺伝型（RNA 配列）から表現型（RNA 構造）とその揺らぎまでを計算することができる。したがって、進化による配列変化が表現型とその揺らぎをどう変えたかを曖昧さなく理解することができる。さらに配列をデザインすることで、揺らぎの大きさを自由に変えることもできる。したがって、この系は揺らぎ応答理論の検証のために理想的な実験モデルとなっている。

前回の公募研究では、これまでに行った進化実験中に現れた一部（9 種類）の RNA の進化の方向性について、揺らぎ応答理論と一致することを見出した。今回の研究提案では解析対象を進化実験中に現れたすべての RNA（64 種類）へと拡大する。そしてさらに 1 歩踏み込んで、揺らぎ応答理論に基づいて進化のしやすさを予想し制御できるかを検証する。これができれば、進化はこれまでのようにただ観察するものではなく、予想と制御が可能なものとなるだろう。

【研究計画】

本年度は、以下の 2 項目を実施することで、RNA の構造揺らぎの大きさから進化しやすさを予測とさらには制御できるかどうかを検証する。

【項目 1. 揺らぎの大きさを人為的に変えたときに進化しやすさ（有益変異の多さ）が変わるか】

揺らぎ応答理論に基づくと、進化が進むほど RNA の構造揺らぎが小さくなることが予想され、これまでに進化途中のすべての RNA（64 種類）について構造解析を行い、この予測と一致した結果を得ている。さらに揺らぎが大きい RNA ほど、進化しやすさ（有益変異の多さ）が大きいことを見出している。本年度では、この揺らぎの大きさと進化しやすさに因果関係があるかを検証するために、わざと揺らぎを変えるような変異（ただし進化実験ででてこなかったもの）を導入し、それに応じて進化しやすさも変わるかどうかを検証する。

【項目 2. 構造揺らぎの大きさの実験的測定】

これまで構造揺らぎの大きさは、RNA の配列から熱力学的安定性に基づいて複数の構造を予測し、その存在頻度から計算していた。この揺らぎの計算結果の確かさを検証するために実験的に揺らぎを測定する方法を導入する。この方法は SHAPE-MaP と呼ばれる方法で、これまで RNA 構造予測に使われていたが、この方法を応用することで揺らぎの測定に使えるのではないかと考えている。

倍数ゲノム複製機構がもたらす新規機能獲得と進化速度の両立

大林龍胆（東京工業大学）、畠山哲央（東京大学）

【研究目的・背景】

本研究では染色体（ゲノム）倍数化が生物進化に及ぼす影響とその過程を実験と理論の両面から解き明かすことを目的とする。ゲノムの倍数性は、現存する様々な生物種（真核、原核生物）に偏在する形質である。古くから倍数体生物は環境変動など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。ゲノム倍数化と進化の間の関係について、有名な仮説として大野乾によって提唱されたゲノム重複説がある。これは、ゲノム重複により冗長性が生じ、正常な遺伝子を保持したまま、コピー遺伝子を改変でき、新規形質の進化が促進されるという仮説である。この仮説は近年のゲノム解析により実証されつつある。ゲノム重複説によれば、ゲノム倍数化は進化的に有利な形質であるように一見思える。他方、進化速度の観点では、ゲノム倍数化は進化的に不利な形質であると考えられる。集団遺伝学における Fisher の基本定理によれば、進化における適応度の増加率は、適応度の分散に比例する。つまり、表現型の「揺らぎ」をより大きくした方が、進化速度をより速くすることができる。1 細胞あたりのゲノムコピー数が多い状態では、1 つのゲノムに変異が入っても、その他の正常コピーによってその効果が打ち消されるまたは弱められるため、変異の効果が表現型として現れにくい。したがってゲノム倍数化により進化速度は遅くなることになる。そこで、本研究では、これまでの理論のみに基づくと一見矛盾する、ゲノム倍数性による進化学理論を実験生物学により定量的に捕えることで、ゲノム倍数化と進化の関係に存在する普遍原理の解明を目指す。

【研究計画】

これまでの結果より我々は、同時に複製されるゲノムの数が揺らぎ、複数のゲノムが同時に複製されると不均一性が保たれ、ゲノム重複による新規形質の獲得が起こるのではないかという仮説を立てた。すなわち複製システム自身の揺らぎにより、選択的にゲノムを遺伝し進化速度を速くする状態と、ゲノムの不均一性を高め新規形質の獲得を促す状態がシフトしうる。本年度はこの複製システムの揺らぎを人為的に変動させ進化可能性に与える影響を解析する。また、人工進化実験と理論を併用することによりゲノム遺伝の選択性とゲノム間の不均一性、そして進化速度の関係を明らかにする。

（1）構成的に複製されるゲノム数を操作することによる進化速度の検証

昨年度は、複製システムの揺らぎと変異率を測定したが、進化を理解するためにはそれだけでは十分でない。そこで、本年度には進化速度や新規形質獲得の可能性を、構成的にゲノムの複製数を変化させてコントロールすることで検証する。さらに、ゲノムの倍数性を変化させた際の進化速度なども同時に計測し、ゲノム数と複製するゲノム数とでどちらが進化に影響するのかを検証する。

（2）人工進化実験による進化速度と新規形質獲得の検証

昨年度と同様に、人工進化実験による検証を行う。本年度は実際に進化させた株のゲノム解析なども同時並行で行い、実際に新規形質の獲得と進化速度が両立するのかを検証していく。大規模なゲノム解析になるので、シーケンス支援班と連携し解析をおこなっていく予定である。

酸素で生じた「ゆらぎ」が 「パターン形成プログラム」へと進化した分子基盤の解明

田中幹子（東京工業大学）

【研究目的・背景】

指と指間の分離は、両生類では細胞の増殖速度の違いによって行われるが、羊膜類になると「指間細胞死」によって行われるようになる。我々は、四肢動物が「大気中の酸素」に曝されると、指間細胞死が促されるという成果を得た。さらに両生類であっても、高い酸化ストレスに曝されると指間に細胞死が誘発されることが明らかとなったが、両生類の指間細胞死は一部の細胞にとどまり、パターン形成にはほとんど影響を与えていなかった。これらの結果は、指間には元々細胞死が生じうる分子的な背景は揃っており、両生類では酸化ストレスに応答した可塑的变化として生じた指間細胞死が、羊膜類では四肢のパターン形成に不可欠な発生プログラムへと進化したことを示唆していた。そこで、本研究では、個体発生の「ゆらぎ」として生じた細胞死が、「パターン形成に不可欠な発生プログラム」へと進化した分子的背景に迫ることを目標に研究を行うこととした。本研究で扱うストレス応答反応は、ゲノム変化を伴わないタンパク質の質的变化の段階が多く含まれることから、進化を推測することが困難な現象である一方、進化の原動力の一つである環境ストレスを無視して、進化学理論を語ることは不可能である。本研究の遂行により、実際に個体発生でのゆらぎがパターン形成に組み込まれる経路が明らかになり、当該領域の目指す進化学理論の構築に直結する重要な成果が得られることが期待される。

【研究計画】

本研究では、ストレスに応答した個体発生の「ゆらぎ」として生じた細胞死が、「パターン形成に不可欠な発生プログラム」へと進化した分子的背景に迫ることを目標に研究を行うこととした。具体的には、次の研究を遂行することとする。

(1) ニワトリ胚の指間で酸化ストレスに応答する経路の解明

ニワトリ胚を題材に、酸化ストレス酸化ストレス応答に関与する因子の阻害剤の有無による細胞死の変化や、遺伝子発現レベルの変化を解析する。

(2) ニワトリ胚の指間で ROS シグナルと Bmp シグナルが細胞死を制御する経路の解明

ニワトリ胚を題材に、ROS シグナル経路と Bmp シグナル経路が指間細胞死を促す過程で、それぞれの経路がどこで合流するのかを明らかにすることを目標とした検証を行う。

(3) (1) と (2) の経路のうち、両生類の肢芽に存在している経路を明らかにする。

腸内感染と運動性の揺らぎが導く

細菌病原性分泌装置への進化の実験的解明

寺島浩行（長崎大学）

細菌は、運動器官である細菌べん毛と病原性タンパク質注射装置である III 型分泌装置を持っている。両者は同じ起源から機能分化・進化した細胞小器官であると考えられている。しかしながら、どのような遺伝的な変化、表現型の変化を経て、べん毛と III 型分泌装置へと進化したのかよくわかっていない。本研究では、まず、III 型分泌装置を欠損し病原性が減弱したネズミチフス菌（サルモネラ属菌）をマウスへ継続的に摂取・感染させる。しかしながら、III 型分泌装置欠損株は、腸内で定着できず体外へと排出される。その中で腸内に定着する変異株や病原性の回復する変異体を取得する。そして、病原性が生まれる仕組みと、べん毛から III 型分泌装置への進化を駆動する遺伝的な変化を明らかにする。

昨年度までに、継続感染実験に必要な III 型分泌装置を欠損させたネズミチフス菌を作成することができた。本年度は、マウス感染実験を開始する。III 型分泌装置欠損株は、マウス腸内で腸内細菌叢との競合に負け、1 週間程度で腸内から排出される。そこで、1 週間ごとに糞便からネズミチフス菌を回収し、再度同じ個体に感染させる。この繰り返しの今後一年にわたり繰り返す。ネズミチフス菌にはテトラサイクリン耐性遺伝子が導入しており、簡単に単離可能である。この実験により、マウス腸管内での生存選択圧を与え、何らかの遺伝的な変異を誘発させる。また、EMS による変異原処理をしたネズミチフス菌株の混合ストックも作成しており、人為的な突然変異導入による変異体誘発の促進を行う。定期的に、糞便中の炎症反応を ELISA 等で検出することにより、病原性が回復するような変異体が生じているかどうか確認する。また、腸管への定着能が上昇するような変異体が生じているかどうかを糞便中のネズミチフス菌の菌数によって確認する。これらの評価とマウス腸管内での選択圧を通じて、変異体を濃縮し、ゲノム解析を行う。ゲノム解析においては、べん毛遺伝子群、III 型分泌装置遺伝子群にどのような遺伝的な変化が生じているか解析する。また、腸管内で定着するような変異体については、線毛による付着や代謝系による腸内環境への適応などを解析する。さらに、表現型としてどのような変化が生じているか明らかにする。べん毛の本数、分泌経路の変化、発現量の変化を中心に解析する。

神経ネットワークにおける揺らぎと進化的保存性の関係

石川由希（名古屋大学）

【研究目的・背景】

配偶者選好性の分化は種分化の重要な一步である。一方、配偶者選好性は種内でもばらつく。この種内レベルの揺らぎから、どのように種間で分化した配偶者選好性が生じるかは、生物の進化を理解する上で重要な命題である。動物の配偶者選好性は神経ネットワークに規定されている。神経ネットワークは経験やゲノム変異によってゆらぎ、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？また揺らぎが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への選好性を逆転させた姉妹群であるキイロショウジョウバエ（キイロ）とオナジショウジョウバエ（オナジ）を用いてこの問いに答える。

【研究計画】

前年度までの公募研究において、私たちはキイロと、オナジと類似したフェロモン選好性を示す F1 雑種において、フェロモン選好性を司る神経ネットワーク（フェロモン選好ネットワーク）の機能を種間比較し、F1 雑種では求愛に関する機能が正から負に逆転していることを明らかにした。さらに、F1 雑種ではほとんどの神経接続が保存されているながら、1 箇所の接続のみが失われていることが、GRASP 法を用いた比較解析で示唆された。さらに、この F1 雑種で得られたこの結果が、オナジの純系にも当てはまるかを検証するために、該当ニューロン群の GRASP 法を可能にする遺伝学的ツールをオナジに導入しつつある。そこで本年度は上記 GRASP ツールの導入を完了させ、神経接続の朱感比較を行う。また、前年度までに新たに明らかになったフェロモン選好ネットワークに接続する、求愛活性を抑制するニューロンの機能比較も同様に行う。

この系に、本学術領域が検証を目指す「揺らぎ応答理論」を当てはめると、”神経ネットワークにおいて揺らぎにくい経路は進化的に保存されやすく、揺らぎやすい経路の変化によって選好性の分化が実現される”という可能性が考えられる。つまり、オナジ型で失われたと示唆される神経接続は揺らぎが大きく、一方進化的に保存されている神経接続では揺らぎが小さいのかもしれない。そこで本研究では、交尾経験によって摂動を与えたキイロの神経接続の強度を GRASP 法を用いて定量し、神経接続の進化的保存性と揺らぎやすさの相関を検証する。

ヒト固有 NOTCH2NL 遺伝子による

脳発達の揺らぎと脳進化方向性の研究

鈴木郁夫（東京大学）

【研究目的・背景】

本研究の本年度の目的は、ヒト固有 NOTCH2NL 遺伝子の個人間の「揺らぎ」が、短期的には人類集団に脳発達や機能における「揺らぎ」を生み出し、より長期的にはヒトの認知機能の進化を方向づけた可能性を検証する事である。NOTCH2NL 遺伝子はヒト進化過程において NOTCH2 遺伝子の一部が重複することで誕生し、さらなる重複により 4 つのパラログが生じた。パラログの一次配列やコピー数に個人差がある事から、進化的に新しい N2NL 遺伝子は今なお進化の途上にあり、脳発達を制御する事により「認知機能における個人差」という表現型の揺らぎを生み出している可能性がある。本研究では、人類集団中の N2NL 遺伝子レパトリーの全体像を把握し、個々のパラログ・バリエーションが神経幹細胞の「揺らぎ」に与える影響を統合的に明らかにする事を目的とし、N2NL 遺伝子レパトリーがヒト脳進化をどのように方向づけているのかを評価する。

【研究計画】

「NOTCH2NL 遺伝子レパトリーの個人差を知るための解析(計画 1)」では、前年度の解析により同定した個人間やアフリカ間で多様性のたる多型サイトについて、個人ゲノムデータを解析することにより個々のサイトにかかる制約や、疾患との関連性に焦点を当てて解析を進める。特に少数の多型サイトについてはアミノ酸置換を伴い、機能的な変更が強く示唆されることからより重点をおいて解析する。

「NOTCH2NL パラログ・バリエーションの神経幹細胞における分子機能解析(計画 2)」では、計画 1 において発見された機能的に重要な変異であると疑われるより重要度の高い少数のサイトについて、実験的に分子機能解析を行う。NOTCH2NL タンパク質の翻訳後修飾状態を変化させる可能性のある特定のサイトについて Notch シグナル関連分子との相互作用や、大脳皮質発生における分子機能の解析を始めており、この解析を完結させ、解析対象をより多くのサイトに広げる。

「主要 NOTCH2NL 遺伝子型の神経回路形成における機能解析(計画 3)」では、計画 1、2 で発見、分子機能検証を行った NOTCH2NL の遺伝子多型についてニューロンにおける機能検証を進める。NOTCH2NL の神経幹細胞における機能については研究が進展してきたが、分化後のニューロンにおける役割はほとんど調べられていない。しかし、NOTCH2NL 遺伝子は成熟過程のヒト大脳皮質ニューロンにおいて転写されていることが確認できており、ヒト固有の神経成熟プロセスを制御する可能性が考えられることから、マウス大脳皮質をモデルにニューロンにおける NOTCH2NL の機能解析を進める。すでにマウス大脳皮質錐体細胞への強制発現実験を開始しており、樹状突起形態等の表現型に変化が見られることから、これらの表現型について詳細な定量解析を行い、NOTCH2NL 遺伝子型により引き起こされる脳発達の「揺らぎ」を解明する。

仙椎-後肢ユニットの形態の制約と 個体間の位置のゆらぎを生み出す分子機構の解明

鈴木孝幸（名古屋大学）

【研究目的・背景】

私たちの体は前後軸に沿って正しい位置に器官が配置されることで機能的な体として成り立っている。脊椎動物において、体の前後軸パターンは発生中に将来の脊椎骨となる体節に発現する Hox 遺伝子群によって領域分けされ、それぞれの体節レベルに特定の器官が形成されることで、秩序だった体の構造（椎式など）が完成する。近年我々は、体節の前駆組織である中軸中胚葉の後端に発現する TGF-スーパーファミリーの分泌因子 GDF11 が、中軸中胚葉において仙椎の個性の決定を行う Hox11 遺伝子群の発現を誘導し、仙椎の位置を決定していることを見出した。興味深いことに、体の前後軸に沿った仙椎の位置は同一種内においても異なる個体が存在する。例えばマウスでは正常個体においても一番前側の仙椎の位置（腰椎と仙椎の境界）が脊椎骨 2 つ分異なる個体が出現し、シマヘビでは同一の母親から生まれた兄弟間でも仙椎の位置は最大で脊椎骨 14 個分異なっている。そこで我々は、個体間での仙椎の位置のゆらぎが生まれるメカニズムを、GDF11 による Hox11 遺伝子群の発現誘導機構の保存性（制約）と、GDF11 の発現量の個体間の違い（ゆらぎ）及び誘導された Hox11 遺伝子群の発現領域が個体間でゆらぐ仕組みを調べることで明らかにしたいと考えた。

【研究計画】

現在、*Gdf11* の発現が個体間でどれだけゆらぎが大きいかを調べるために、当研究室で数十年近交系として交配を続けている GSP 系統のニワトリの単一のオスとメスを、人工授精により交配し、有精卵を採取している。この有精卵から胚を採取し、*Gdf11* の発現が開始される 10 体節期のステージにおける *Gdf11* の発現量のゆらぎを RT-qPCR を用いて明らかにする。この時に *Gdf11* とともに、発現量の個体間のゆらぎの程度を比較するために Hox 遺伝子や、ハウスキーピング遺伝子など複数の遺伝子の発現量と比較する。これらの遺伝子を既存の RNA-seq のデータから複数抽出し、ゆらぎを比較するための検討対象とする。

これまでの研究で、Hox11 遺伝子群の中で *Hoxa11* 遺伝子の発現が最も前側の体節で見られることが明らかになっている。現在 *Hoxa11* 遺伝子を前体節中胚葉の前側まで発現領域を拡大させる実験を行っている。この胚において仙椎の領域が前側にシフトするのかを骨染色により調べる。

現在計画班とともに、シマヘビの全ゲノム解読を行っている、2020 年度にシマヘビ胚を用いた ATAC-seq を行っているので、2021 年度の前半にシマヘビのゲノム解読を追えて、ATAC-seq のデータをマッピングし、仙椎の位置のゆらぎが大きいシマヘビの *Gdf11* と *Hoxa11* 遺伝子のエンハンサー候補領域を探索する。得られたエンハンサー配列をニワトリやマウスと比較し、遺伝子発現がゆらぎやすい分子メカニズムを解明する。昨年度までに種を越えて保存された *Gdf11* のエンハンサー領域を 2 つ発見したので、種間でのエンハンサー活性のゆらぎやすさを調べる。

実験生態系の摂動と継代による生態系の揺らぎ応答関係の解明

細田一史（理研）

【研究目的・背景】

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。

生物の階層において内部構造制約を表現する「揺らぎ応答理論」があるが、原理的には生態系においても、短期的な揺らぎと長期的な変化には同様の関係がありえる。この理論が生態系レベルにも適用可能なら、生物の上下の階層をまたぐ進化の理解が飛躍的に進歩するだろう。また人類の緊急課題である生態系変化の理解と予測も躍進する。

本研究では、揺らぎ応答理論が生態系レベルにも適用可能かを実験的に明らかにする。これまで、実験生態系の自発的な変化について揺らぎ応答関係を調べたが、明示的な関係は観察されなかった。そこで本研究では、摂動実験と進化実験により、揺らぎ応答関係を解明する。

【研究計画】

12種の微生物による実験生態系を用いて生態系の揺らぎ応答関係を解明する。具体的には本研究全体として下記5項目および総合解析を行う。

(1) 安定な実験生態系の構築：

12種から開始して半年間で5種以上が共存し続ける10通りを準備。

(2) 温度変化を加える(摂動実験)：

10通り各々を32複製して温度上昇による系の変化を計測。

(3) 長期変化の計測(進化実験)：

同じく32複製を半年間継代する。温度変化の有無は両方行う。

(4) 揺らぎ応答関係の解析：

32複製の揺らぎと摂動実験や進化実験の変化の方向の関係を解析。

(5) 生態系内の生物の進化の解析：

代表生物として大腸菌を単離し、ゲノムと表現型の変化を解析。

～～～ このうち、本年度には以下のように(4)～(5)を行う。～～～

(4) 揺らぎ応答関係の解析：初年度の実験結果から、摂動実験でも進化実験でも、揺らぎによって観察された制約と同じ方向に変化した生態系と、そうでない生態系があることがわかっている。これらがなぜなのかを解明することで、理解を得る。なお、生態系の群集動態を記述する数理モデルにより、この制約の有無は再現できている。すなわち、理論的にその特徴を得ることができると考えている。

(5) 生態系内の生物の進化の解析：初年度の実験結果から、進化によって有意に表現型が変化したと示唆される生物種を単離し、凍結保存することができている。よって、これを祖先株と比較する。またゲノム配列の変化を解析する。これら各生物種の進化による変化が、(4)においてみられるような生態系全体の変化とどのように結び付けられるか、その解析にも挑戦する。

発現量揺らぎ-適応系により探索する発現変動の適応-進化への影響

守屋央朗（岡山大学）

【研究目的・背景】

細胞内のタンパク質には、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（*S. cerevisiae*）のほとんどの種類のタンパク質について、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、独自の発現量揺らぎ-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、発現量揺らぎ-適応をハイスループット化させた実験系により、

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、

課題 3：発現変動による適応はどのようなメカニズムにより達成されるのか

を追求する。

私たちの発現量揺らぎ-適応系は、一つの生物が持つすべての種類のタンパク質の発現量の制約を体系的に調査できる唯一の実験系である。この実験系は、標的タンパク質の発現量揺らぎを過剰方向に数十倍拡張することができ、与えられた環境でどのタンパク質の発現変化が最も適応的かをプロファイリングできる。さらに、短期的に起きる適応と長期的に起きる進化の間に存在する、適応から進化に至る中期的なイベントを短時間で観察できる。これらの特徴から、本実験系は、進化制約方向性領域で検証・確立を目指す「制約進化理論」や「揺らぎ応答理論」が、真核細胞の適応-進化に適用可能かを実証するのに最適な実験系であると私たちは考えている。

【研究計画】

本研究の中心の実験手法である発現量揺らぎ-適応のハイスループット解析系は以下のステップからなる。出芽酵母の各遺伝子が連結されたプラスミドを保持する株を混合し、様々な環境下で培養する。この培養中に、発現変動が適応的な遺伝子が組み込まれたプラスミドを保持している細胞が集団中に濃縮される。培養後の細胞集団からプラスミドを回収、各プラスミドを保持する細胞の出現頻度を次世代シーケンサーによりプラスミドのリード数として評価する。これをもちいて、様々な環境で発現上昇が適応的な遺伝子群を体系的に取得、それらの性質を調べることで発現量の制約や揺らぎがどのように適応-進化過程に影響するかを考察する。

本研究の中心の実験手法である発現量揺らぎ-適応のハイスループット解析系は以下のステップからなる。出芽酵母の各遺伝子が連結されたプラスミドを保持する株を混合し、様々な環境下で培養する。この培養中に、発現変動が適応的な遺伝子が組み込まれたプラスミドを保持している細胞が集団中に濃縮される。培養後の細胞集団からプラスミドを回収、各プラスミドを保持する細胞の出現頻度を次世代シーケンサーによりプラスミドのリード数として評価する。これをもちいて、様々な環境で発現上昇が適応的な遺伝子群を体系的に取得、それらの性質を調べることで発現量の制約や揺らぎがどのように適応-進化過程に影響するかを考察する。

令和 2 年度中は、新たな環境条件での実験データの取得を行い、これと前回の公募研究で取得された条件での実験データをあわせて解析を進め、取得された遺伝子の性質から課題 1 と 2 の検証を行ってきた。また、特定の環境下で発現の制約が弱まったり適応的に働いたりする遺伝子が見つかり、その原因となる分子メカニズムの解析（課題 3）をすすめている。令和 3 年度は上記を進めると共に、研究内容を論文として発表する。

自己組織化過程における細胞の揺らぎと対称性の破れ

守山裕大（青山学院大学）

【研究目的・背景】

生物の特徴の一つは、胚発生から生体の形態・生理機能の維持まで、エントロピー（乱雑さ）が増加しないことである。特に胚発生においては、はじめはひとつの細胞（受精卵）であったものが細胞分裂を繰り返し、個々の細胞の運命が決定されることで種特有の体制を作り上げていく。これまでの研究から、胚発生においてはモルフォゲンの濃度勾配による位置情報の供与によって胚の極性が確立することなどが示されてきた。また、近年では胚から細胞を抽出し適切な環境下で培養すると、細胞集団が自己組織化し極性が確立することが報告されている。では、このような細胞集団の秩序立った組織化の背景にはどのようなメカニズムが存在しているのだろうか？また、そのようなメカニズムは進化の過程においてどの程度変化しうるものなのだろうか？

本研究課題ではゼブラフィッシュ胚から作成される細胞塊を用いて、自己組織化過程における細胞の振る舞いと極性の確立について、特に細胞のゆらぎや細胞/細胞集団における物性的性質に着目してその関係性を明らかにする。さらに、異種間におけるそれら性質の共通性/相違性について明らかにすることで、進化の過程において細胞の物性的性質がどの程度変化しうるか、また発生拘束となりうるかという点についても検討したい。

【研究計画】

前年度では自己組織化過程における一細胞レベルの挙動を追跡できる実験系を確立することができた。この系を用いて、本年度では自己組織化過程における個々の細胞の挙動を定量的に解析する。特に、平均二乗変位 (Mean-Square Displacement: MSD) を解析することで、細胞の挙動が揺らいでいるか（ブラウン運動的なランダムなものか）、方向性を持ったものであるかを検討する。また、自己組織化細胞塊内の位置、自己組織化過程のタイミングなどの各特徴において MSD に差が見られるかを検討することで、自己組織化過程における細胞の揺らぎを定量的に解析する。また、細胞の挙動、細胞間の接着や分別に重要な働きを担っている分子の機能解析を通して、これら細胞の挙動と自己組織化能の関係性に迫る。具体的には、細胞の cortical contractility を変化させる f-actin, myosin II の機能阻害、過剰発現実験や、アクチン重合阻害剤である cytochalasin D、ミオシン II 阻害剤 (blebbistatin)、cortical contractility を上昇させる LPA 試薬、さらに細胞間の interfacial tension に関わる ephrin, Eph の機能阻害実験などをおこなう。近年、胚発生過程において細胞集団の物性が液体様 (fluid-like) や固体様 (solid-like) と遷移することで形態形成が生じることが報告されている (fluid to solid transition: jamming, solid to fluid transition: unjamming と呼ばれる)。そこで、自己組織化過程においてもこのような細胞集団の物性遷移が生じているかを、細胞の接着度合いや細胞間隙の変化を解析することで検討する。さらに、自己組織化過程における中内胚葉の分化にも焦点を当て、その分化過程の細胞の挙動を中内胚葉を可視化するトランスジェニック系統、プラスミドコンストラクトを用いることにより迫る。

トランスクリプトームのゆらぎがもたらす新規ニッチへの進出能力

石川麻乃（東京大学）

【研究目的・背景】

表現型のゆらぎは、新規ニッチへの進出を駆動／制約することで、進化を方向づけるのではないか？生物の新規ニッチへの進出は、新規形質の獲得や種分化、大進化を促進する。一方、全ての生物種が同一の新規ニッチ進出能力を持つわけではなく、そこには一定の制約と方向性がある。本研究では、この制約と方向性を生む機構として、表現型のゆらぎや方向性の違いに着目し、その分子の実態と新規ニッチ進出に果たす具体的な役割を解明する。モデルとするのは、淡水ニッチへの進出能力が異なるトゲウオ科イトヨ 2 種である。イトヨ *Gasterosteus aculeatus* は世界各地で海から淡水への進出に成功し、多様化を遂げている。一方、近縁種であるニホンイトヨ *G. nipponicus* は淡水域に一切進出していない。これまでの私たちの研究から、ニッチ進出能力の高いイトヨは、進出能力の低いニホンイトヨに比べて遺伝子発現のゆらぎが大きいことが示唆された。そこで、私は、『2 種のトランスクリプトームのゆらぎの差が新規ニッチへの進出能力を規定している』という仮説を立てた。本研究では、このゆらぎの違いを生むゲノム領域／候補変異を同定し、それらが新規ニッチ進出に果たす具体的な役割を実験的、定量的に解析することで、この仮説を検証する。

【研究計画】

（１）稚魚期と幼魚期におけるトランスクリプトームのゆらぎの定量的解析

イトヨとニホンイトヨのトランスクリプトームのゆらぎを定量的に計測するため、同一卵塊から得られた孵化直後の稚魚、孵化後 3 ヶ月の幼魚を異なる浸透圧、餌条件、温度、日長条件に曝露し、RNA シークエンスを行う。稚魚は全身サンプル、幼魚は脳、鰓、肝臓サンプルを用いる。トランスクリプトームのゆらぎに、イトヨとニホンイトヨで違いがあったステージ／環境条件／組織について、淡水進出年代の異なる 2 つの淡水型を用いて同様にトランスクリプトームのゆらぎを定量する。

（２）繁殖形質に関連する遺伝子発現のゆらぎの違いを生む遺伝基盤解析のためのシングルセルマルチオーム ATACseq + RNAseq 解析、eQTL + cQTL 解析

淡水ニッチに進出した淡水型集団は、何度も繁殖期の日長応答性（ゆらぎ）を喪失することで、それぞれの淡水域に合わせた多様な繁殖期を獲得している（Ishikawa et al. 2020 J Exp Biol）。これまでの私たちの研究から、この日長応答性（ゆらぎ）の喪失に甲状腺刺激ホルモン TSHB2 の発現量変化が中心的な役割を果たすことが明らかになってきた（Ishikawa et al. in prep）。祖先的な海型集団では、TSHB2 が日長条件に依存して繁殖のオンオフを切り替えるスイッチとして機能し、多数の繁殖形質に日長応答性をもたらす一方、淡水集団では、複数の集団で短日条件での TSHB2 の高発現が失われ、早春や初冬にも繁殖できるようになっていた。

では、繁殖の日長応答性に関わる多くの遺伝子の中で、なぜ、TSHB2 が何度もその日長応答性（ゆらぎ）の喪失に中心的な役割を果たしてきたのか？これを明らかにするためには、TSHB2 だけでなく、繁殖の日長応答性（ゆらぎ）を担う他の遺伝子群を明らかにし、それらの遺伝子と TSHB2 の機能や遺伝子制御ネットワークにおける制御関係、遺伝機構を比較する必要がある。そこで、本計画では、繁殖の日長応答性に関わる TSHB2 を含めた遺伝子制御ネットワークを同定するために、2-a) 海型集団の日長応答前後での下垂体のシングルセルマルチオーム ATACseq + RNAseq、2-b) 海型集団と淡水型集団の F2 交雑個体の eQTL+ cQTL 解析を行う。

相同器官固有の形態形成ダイナミクスの標準形と 発生組織内の位置価を適切に測る座標系

森下喜弘（理化学研究所）

【研究目的・背景】

本研究では、脊椎動物四肢を題材に、特にその形態形成過程の種間比較を軸に相同器官の表現型（形態）の多様性・進化の研究に取り組む。種間形態の差（多様性）は発生プロセスの違いにより生じるため、種間でそのプロセスを測って比較したい。組織変形写像は、プロセスを測る一つの基準となるだろう。我々は、これまでニワトリとツメガエル四肢発生過程において、細胞のリネージトレースデータから写像を復元し、適切な座標系（ ξ 系と呼ぶ）下で観測すると、両者が一致することを明らかにした。これより、種に依らない四肢固有の形態形成ダイナミクスが存在することを仮説として提案する。同時に、遺伝子発現の時空間パターンを ξ 系で観測することで、相同器官間で発現ダイナミクスが保存された遺伝子群と、種固有のダイナミクスを示す遺伝子群とに客観的に分類できるのではないかという着想を得た。具体的な研究課題として以下の2項目に取り組む。

【課題1：Spatial transcriptome データに基づく位置価の客観的な種間比較解析】

【課題2： ξ 座標系での組織変形動態と遺伝子発現パターンの時間遷移の比較解析】

【研究計画】

2021年度は、以下の課題に取り組む。

2020年度までに、ツメガエル四肢発生系過程に対する空間トランスクリプトームデータを取得し、代表的な形態形成遺伝子の既知の発現パターンを再現できることを確認した。2021年度は、比較対象であるニワトリ胚四肢発生過程に対する空間トランスクリプトームデータを取得する計画である。得られた結果をツメガエルデータ同様、標準形を記述するための時空間座標系で計測し、二種間で時空間発現パターンが保存されている遺伝子群と保存されていない遺伝子群へと分類する。保存されている遺伝子群は時空間情報を担い、保存されていない遺伝子群は種固有の働きを担うことが予想され、これらの情報を進化研究者へとフィードバックする。また、時間座標に関しては、両種の組織変形動態から「発生時刻の種間時計合わせ」によって定義されたものだが、遺伝子発現パターンの類似性に基づいた時計合わせをすることも可能である。両者の一致性についても解析を行う。

さらに、空間トランスクリプトーム解析の空間分解能を補完する目的で、シングルセル解析を行い、両者を統合する手法を検討する。

ネッタイツメガエル胚発生における 遺伝子制御ネットワークの揺らぎと進化

安岡有理（理化学研究所）

【研究目的・背景】

動物の胚発生期における遺伝子発現パターンの進化は、遺伝子発現を制御するシス制御配列が進化し、その配列に結合する転写因子の種類や活性が変化してもたらされると考えられてきた。しかし、遺伝子発現制御機構の進化過程を、遺伝子制御ネットワーク（GRN）の揺らぎとして、個体内あるいは種内といった短い時間スケールで定量的に捉えるような研究はなされていない。そこで本研究では GRN の揺らぎを実験的に測定し、進化との関連性を探る。

実験にはネッタイツメガエルを用い、シス制御配列、転写因子結合、標的遺伝子発現の揺らぎをゲノムワイドに測定して GRN の揺らぎを定量化する。系統間での比較や、進化的保存性の異なる転写因子間での比較、異なる発生ステージ間での比較、さらには 1 細胞レベルでの遺伝子発現の揺らぎの検出やシス制御配列の網羅的機能解析を通じて、「進化しやすさ」を支える分子基盤を明らかにする。

【研究計画】

ネッタイツメガエル (*X. tropicalis*) の近交系統のうち、約 180 万年前に分岐したと考えられる Nigerian BH 系統と Ivory Coast 系統を広島大学両生類研究センター（NBRP 事業）から入手し、実験に用いる。

本年度は 1 細胞遺伝子発現解析を中心に行う。これまで解析してきた 0tx2/5 の機能阻害胚を解析対象とする。

ネッタイツメガエルの一対の雄雌ペアから同胞胚を得て、アンチセンスモルフォリノオリゴ（MO）の顕微注入実験を行い、コントロール胚と機能阻害胚をそれぞれ 5 つずつ別々に回収し、核を抽出して 1 核 RNA-seq 解析を行う。同時に ChIP-seq 解析用の胚も固定しておき、後日 ChIP-seq 解析を行って、0tx2/5 の結合領域を明らかにする。実験に用いた親個体の血液・肝臓も採取しておき、ゲノムリシーケンスを行う。

1 核 RNA-seq 解析結果をもとに各細胞をクラスタリングし、機能阻害によって増減する細胞集団、同一条件で発生する兄弟胚間で変動する細胞集団、細胞集団内で発現レベルが大きく変動する遺伝子などに注目する。これまでの 1 胚 RNA-seq 解析の結果と統合し、遺伝子発現の揺らぎを生み出す仕組みを 1 細胞レベルで解明する。

ChIP-seq 解析の結果と照らし合わせ、どのシス制御配列が機能阻害胚における細胞集団や遺伝子発現の変動に関わっているのかを検討する。細胞集団を制御するシス制御配列が見つければ、特異的な DNA モチーフ配列、標的遺伝子との位置関係、標的遺伝子あたりのシス制御領域の数との関係、機能阻害胚での標的遺伝子発現変動の大きさ（＝転写因子の発現制御に対する貢献度）、標的遺伝子の胚発生中の発現パターンなどに注目して、その特徴を明らかにする。

<連載エッセイ 32>

比較形態学事始め - その2

倉谷 滋

私が進化発生学へと至った背景には、当然形態学と比較発生学の歴史がある。最初に形態学の始祖、ゲーテについて記しておこう。ゲーテが文豪であっただけではなく、自然学者でもあり、しかも「形態学 - Morphologie」を作り出した人物でもあると知ったのは、卒業研究で自前の頭部分節説を披露したときのこと。師匠の田隅先生が「ゲーテの頭蓋椎骨説の再来かあ」と笑いながら教えて下さった。以来、何かとお世話になった本がゲーテの『自然と象徴』。編者で訳者の高橋先生とは2年前京都で再会し、懐かしく当時を思い出した。認識論や構造主義が科学の根底にあると考えるようになったのは、まさにこの本が切掛けだった。いまでは、ちくま文庫からゲーテ自然学関連書が数冊出ている。それを読むのも良いだろう。



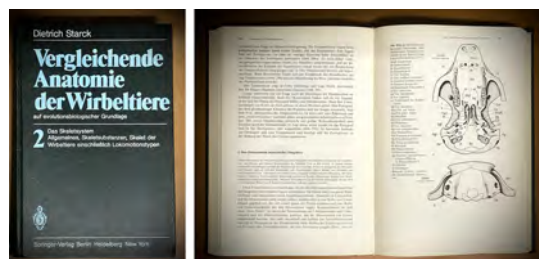
■ 解剖学を本格的に
解剖学といえばまずドイツだ。そうやってしまっ構わない。だから、形態学を志したが最後、ドイツ語を学ばないでは済まない。そして、わたしが最初に読んだドイツ語の教科書が Dietrich Starck 著

『Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere auf evolutionsbiologischer Grundlage (進化生物学を基盤とした脊椎動物比較解剖学)』であった。

以前、研究室のHPにも書いたことがあるが、何を隠そうこれは私が大学院生の頃にドイツ語輪読の教材として読んでいたも

のである。卒業研究で私が頭部分節論など持ちだしてしまったもので、田隅先生が「コイツにはドイツ語を教え込まなきゃいかん」と、わざわざ用意して下さったのだ。当時の私には辛かったが、いまにして思えばこれほど有り難い話もない。感謝すること限りない。私にとって先生はまさに戸沢白雲斎のような人なのであった。

そりゃ最初はかなり辛い輪読となった。輪読は月曜で、日曜日の晩ともなると予習が辛くて心底憂鬱になったものである。が、若いだけに吸収力も強く、半年も経つとかなり読めるようになった。あらゆる独語論文がこの教科書のように平明に書かれていると良いのだが、昔のものはさすがにこうはいかない。それは日本語でも同じことで、戦前の論文には恐ろしく難解なものがある。いったい何が書かれているのか見当すら付かないのだ。ただし、文章が上手いことだけは分かる。困ったもんだ。こうなってくると、もう言語の違いなど二次的な要因にしか過ぎなくなる。凝った文章を書くと読者が迷惑する。といって、いま自分が同じことを言われているのだから世話はない。

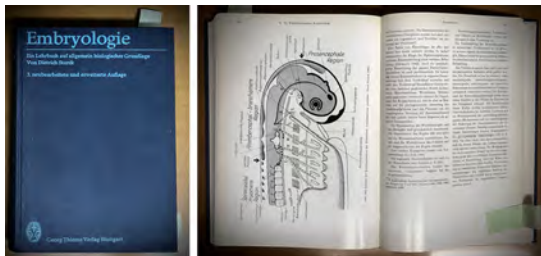


いずれ、Starck のこの教科書は非常に分かりやすく、こんな教材で形態学を学ぶドイツの大学生がうらやましい、などと言うとドイツ人研究者はわけが分からないと言った顔をするのである。要するに、比較解剖学それ自体が難解なのだ。それでも、どんな国にも形態学が好きになる学生は一定数常にいて、脊椎動物頭蓋の理解に必須

の概念として「一次頭蓋壁 (primäre Schädelseitenwand)」とか「上翼状腔 (Cavum epiptericum)」などの項目が教育科目のアイテムとして標準装備されているというのは凄いことだと思う。

同じ著者には『Embryologie - Ein Lehrbuch auf allgemein biologischer Grundlage. 3. Neubearbeitete und erweiterte Auflage (発生学 - 一般生物学的基盤に基づく・第3増補改訂版)』

(1975年)という教科書もある。ここでは、脊椎動物頭部問題に対する著者独自の見解がより詳細に述べられている。私は自著でこれを広範に引用した。



同じ発生学でも、Developmental biology と Embryology では趣が違う。さすがに最近では何が違うのかよく分からなくなってきたが、19世紀末までの比較発生学と同じものではないという主張は伝わってくる。しかし、扱われている問題、つまり「頭部問題 - Kopf-problem」は相変わらず健在だ。古くはこれが分節性を前提とした原型論であったり、数合わせのパズルゲームであったり、相同性の羅列に終始するのが常であったが、本書では明らかに新しい生物学（実験発生学）が取り入れられている（それはとりわけ副題によく現れている）。つまり、古典的比較発生学の時代には存在しなかった機構論的視野が導入されている。

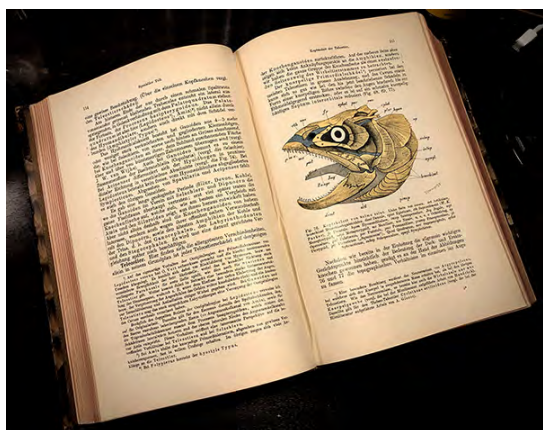
脊椎動物の頭部が同じ機構で発生する分節原基の連なりだということであれば、Oken や Goethe の理論も正しかったのかも知れない。が、Starck は異なった時間に異なった機構で誘導される部分が頭部のなかに区分できることを指摘し（つまり、Bateson の言う不連続性が存在し）、前脳部、菱脳部（鰓弓神経と咽頭弓の繰り返し

が支配的）、体幹部（体節中胚葉と脊髄神経の繰り返し）が支配的）という明瞭に異なった3領域を区別するのである。これはドイツ流の古典的な分節論に対する明瞭なアンチテーゼであり、遺伝学を念頭に置いた実験発生学と比較形態学の見事な融合でもある（これがタイトルにも込められた、形態学の蛸壺からの脱却なのである）。

分子遺伝発生学と進化発生学を間近に控えた70年代半ばにこのような革新的な指摘がドイツからなされていたことは、もっと強く認識されていてもいい。現代ですら、ややもすると体幹と同じ分節性が頭部にも見つかるはずだという安易な主張は多いのだから。発生機構と形態パターンを結合する教科書として、これはある意味 Le Douarin の『The Neural Crest』にも良く似る。これがドイツ語圏外で広く読まれていなかったのは残念と言うほかはない。確かに、サメ胚頭部に現れる「頭腔 head cavities」という中胚葉性体腔は存在する。伝統的な大問題である。しかしそれが何であれ、「胚発生の途中で近接することがあるからといって、同じ分節に属することにはならない」と、単純な分節論を Starck は斥ける。過去における多くの分節節は、都合の良い発生ステージにおいて、偶発的に成立した位置関係のみを強調した結果としてもたらされた、非常に楽天的な考え方であったというのである。果敢に伝統を打ち砕こうとする、この教科書の真価に触れることは今でも極めて重要だと指摘したい。

■ 典型的比較解剖学

「比較形態学の分野でどれか一冊を」と言うなら、やはり Robert Wiedersheim の『Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere (脊椎動物比較解剖学)』(1909)ということになるろうか。本来は学生向けの教科書だが、もの凄く分厚い。



古い版はもっと薄かったのだが、新版の序文には「新しい図版と知見をたっぷり取り入れた」と書いてある。確かに発生学の知見も多く、19世紀形態学の集大成的な性格を強くサポートしている。つまり、脊椎動物の体を分節繰り返し性

(metamerism) とメタモルフォーゼ

(metamorphose) で解釈しようという方針が明瞭になっている。いきおい、かなりの部分が頭部に当てられているが、話はそれだけにとどまらず、解説は形態学のさまざまなテーマにも及び、アホウドリその他の鳥類における体重と翼の面積の相関のような話までが扱われる。当時の形態学はいまのように細分化していなかったのだ。

それにしても分量が多すぎる。私に言えたことではないかも知れないが、テーマを絞りたくなる。私がいま持っているこの本には、以前に二人の所有者がいたらしいことが表紙裏の署名から伺い知れるが、誰も通読した形跡はない。私はというと、おそらく彼らと同様に必要とところだけときどき拾い読みしている。やはり Adolf Portmann の教科書ぐらいのサイズが本当は有り難い。

そのポルトマンによる『脊椎動物比較形態学』（島崎三郎訳）が、70年代後期に岩波書店から出版されたことがある。オリジナルのドイツ語版タイトルには「入門 (Einführung)」という単語が付いているが、内容的にかなり高度なので翻訳にあたってそれを削除したのだそう。強調すべきは、発生学的背景が解説され、それによって形態パターンが理解しやすくなっていること。おかげで、単なる暗記科目に陥っ

てしまうことから免れている。いわばこの高度さは、理解を助けるためのレベルアップなのだ。学生の頃何度も読み返し、いまでも私の思考基盤はこの本の内容と大きくだぶる。一回読んだだけでは分からないが、何度も読んで分かった瞬間、すべてが一本の線に繋がる、そんな感じの教科書である。結果、至る所鉛筆やマーカーで線が引かれ、さらにその使い古しをうちの研究員やら学生が好き放題使ったので、もうすっかりボロボロになってしまった。というわけで数年前、古書店でやっと見つけた2冊目を躊躇なく購入した。今では入手しにくいと聞く。本当だとしたら残念なことだ。



■ 解剖学と発生学

普通なら、形態進化の次には発生と進化と来て、おさだまりの反復説談義になりそうなものだが、私の場合はワンクッションがあった。ようするに、解剖学的パターンがどのような発生の仕組みでできるのか、といったことだ。普通なら、それは「胎生学」で済んでしまうのだろうが、発生機構がパターンの形成に繋がるような機構がだんだん蓄積されつつあった当時、ただの「エンブリヨロジー」で満足できるはずもなかった。ひとつの卵細胞から動物の体ができてくる過程を、ただ説明されても何も分かったような気になれないのである。そのとき、私にとってまったく新しい世界を開いてくれたのが、Nicole Le Douarin 著『The Neural Crest (神経堤細胞)』なのである。



「実験発生学とは、根本的にクローン解析である」と、私の敬愛する発生学者、Drew Noden がかつて言ったことがある。なるほど。実験発生学には、除去実験というものもあるのだが、厳密さを欠くのであまり評判がよろしくない。むしろ、組織片や原基の移植でもって発生機構を探ることが多い。そして、そのために必須になるのが「標識」なのである。操作を施した細胞群がラベルされていないと、実験操作の結果が判定できない。そこで昔は組織を生体染色したり、カーボン粒子を付着させたり、放射性同位元素を用いたりなど、さまざまなやり方が試みられたが、問題は希釈。時間が経て、細胞数が増えるほど、移植片由来の細胞の判定が怪しくなってくる（アルビノと野生型の動物胚が用いられたこともあるが、すべての細胞が等しく色素を持つわけではない）。が、Le Douarin 博士がニワトリと日本産ウズラの細胞を特殊な組織化学的方法（フォイルゲン反応）で染色し、ヘテロクロマチンの凝集の違いで細胞が見分けられることを発見して状況は一変した。ウズラの細胞はいつまで経ってもウズラなのだから、この方法でキジ目鳥類キメラを作れば、安心して細胞を見分けることができる。いわゆる「ジェネティックマーカー」の誕生である（正確には「種マーカー」というべきか）。これで鳥類胚は、一気に発生生物学の舞台に躍り出るようになった。私はキジ目に属するさまざまな鳥類の細胞を試したが、使い物になるのは確かに日本産のウズラだけであった。ちなみに、90 年代以降では組織化学的方法でヘテロクロマチンを観察するのではなく（そもそも、その凝集度は細胞種によりかなり異なる）、ウズラの細胞だけを認識するモノクローナル抗体 QCPN が用いられることが多くなった。

Le Douarin 博士は自分のことを解剖学出身だと言う。じっさい、この教科書を読むと思う。解剖学的「パターン」が発生という「プロセス」でできあがっていくことが非常によく分かる。というわけで、この2つの学理を統合したこの類い希な教科書を、私は覚えるぐらい読み返してしまった。そればかりか、神経堤の移植が多く記述されたこの本を通じ、考察の道筋まで自分の頭に移植してしまったらしい。というのも、博士の研究室を訪問し、研究員たちとディスカッションした際、「どうして貴方はうちのボスと同じ質問をして、同じコメントをくれるのですか？」と異口同音に聞かれたのだ。

初出：「Facebook 衝動的に書籍紹介」
(2020 年)

Constrained & Directional Evolution Newsletter Vol. 5 No. 1

発 行 : 2021 年 6 月 1 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/>