

領域略称名：進化制約方向性
領域番号：3902

令和元年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提案型）」
に係る中間評価報告書

「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～

（領域設定期間）

平成29年度～令和3年度

令和元年6月

領域代表者（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・チームリーダー・倉谷 滋）

目 次

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	4
2. 研究の進展状況	6
3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況	9
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	11
5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	14
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	19
7. 若手研究者の育成に関する取組状況	21
8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	22
9. 総括班評価者による評価	23
10. 今後の研究領域の推進方策	25

研究組織 (総：総括班, 計：総括班以外の計画研究, 公：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成 員数
X00 総	17H06384 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～	2017年度 ～ 2021年度	倉谷 滋	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・チームリーダ ー	7
A01 計	17H06385 脊椎動物の筋骨格系の形 態進化に見る制約と方向 性	2017年度 ～ 2021年度	倉谷 滋	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・チームリーダ ー	3
A02 計	17H06386 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	2017年度 ～ 2021年度	金子 邦彦	東京大学・大学院総合文化研究科・教 授	2
A03 計	17H06387 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	2017年度 ～ 2021年度	入江 直樹	東京大学・大学院理学系研究科(理学 部)・准教授	2
A04 計	17H06388 昆虫－微生物共生可能性 の探索と分子基盤の解明	2017年度 ～ 2021年度	深津 武馬	国立研究開発法人産業技術総合研究 所・生命工学領域・首席研究員	5
A05 計	17H06389 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	2017年度 ～ 2021年度	古澤 力	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・チームリーダ ー	2
A06 計	17H06390 摂動実験を用いた食虫植 物の捕虫葉進化機構の解 明	2017年度 ～ 2021年度	長谷部 光泰	基礎生物学研究所・生物進化研究部 門・教授	1
総括・計画研究 計7件					
A07 公	18H04811 胸鰭の鰭条本数の個体間 ゆらぎ要因と種間形態多 様性	2018年度 ～ 2019年度	田村 宏治	東北大学・大学院生命科学研究所・教 授	1
A07 公	18H04812 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	2018年度 ～ 2019年度	守野 孔明	筑波大学・生命環境系・助教	1
A07 公	18H04813 「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	2018年度 ～ 2019年度	土松 隆志	千葉大学・大学院理学研究院・准教授	1
A07 公	18H04814 深層ネットワークを援用 した表現型制約と表現型	2018年度 ～ 2019年度	小林 徹也	東京大学・生産技術研究所・准教授	1

	進化原理の探索と普遍構造の探求				
A07 公	18H04815 武器と性形質進化における発生の拘束と可塑性	2018年度 ～ 2019年度	岡田 泰和	首都大学東京・理学部・准教授	1
A07 公	18H04816 骨化順序ヘテロクロニーの揺らぎと制約	2018年度 ～ 2019年度	小薮 大輔	武蔵野美術大学造形学部・教養文化化学芸員課程研究室・准教授	1
A07 公	18H04817 酵素1分子の活性揺らぎと進化能の関係	2018年度 ～ 2019年度	上野 博史	東京大学・大学院工学系研究科・助教	1
A07 公	18H04818 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—	2018年度 ～ 2019年度	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	1
A07 公	18H04819 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	2018年度 ～ 2019年度	石川 由希	名古屋大学・理学研究科・講師	1
A07 公	18H04820 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	2018年度 ～ 2019年度	市橋 伯一	東京大学・生命環境科学系・教授	1
A07 公	18H04821 生態系の揺らぎ応答関係と内部進化の実験的解明	2018年度 ～ 2019年度	細田 一史	大阪大学・未来戦略機構・特任准教授	1
A07 公	18H04822 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	2018年度 ～ 2019年度	晝間 敬	奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス領域・助教	1
A07 公	18H04824 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	2018年度 ～ 2019年度	守屋 央朗	岡山大学・異分野融合先端研究コア・准教授	1
A07 公	18H04825 ネット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	2018年度 ～ 2019年度	安岡 有理	国立研究開発法人理化学研究所・命医科学研究センター 応用ゲノム解析技術研究チーム・研究員	1
A07 公	18H04827 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—	2018年度 ～ 2019年度	大林 龍胆	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 多階層生命動態研究チーム・研究員	1
A07 公	18H04828 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	2018年度 ～ 2019年度	新美 輝幸	基礎生物学研究所・進化発生研究部門・教授	1
公募研究 計 16 件					

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募研究領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

【背景】：

生物は進化を通じ多様化を遂げるが、無制限に変幻自在というわけではない。例えば、脊椎動物は二対以上の手足を持たず、昆虫類の基本的ボディプランも変化しない。遺伝子発現レベルでも同様に、動物の胚発生過程には、遺伝子発現プロファイルの多様性が乏しい時期がある。このように、進化的多様性の制約や方向の偏りがさまざまな階層に生じていることが、過去の研究からみえてきた（新学術領域「複合適応形質の遺伝子基盤解明（長谷部代表、本課題計画班の長谷部・倉谷・深津・入江・古澤が参画。2009～2014年、事後評価A+）。しかし、進化的な多様性の制約と方向性ははまだ個別な現象の記載に留まり、そうした進化が起こるメカニズムも明らかになっていない。どのような機構的背景で制約された進化、あるいは方向性のある進化が起こるのか、さらには、現存の生物がどのような進化可能性を持つのか、こうした問題に本領域は取り組む。

【領域の目指す方向性】：

ダーウィンの自然淘汰理論、木村資生の中立進化理論を中心に据えた「現代進化論の総合説」は、突然変異やそれによって生じた表現型がどのように集団内に広がり、進化に寄与するかを主に説明するが、多様性に限りや方向性があることや、変異によらない表現型の可変性が進化にどう寄与するかについては、特定の生物の表現型や、確率論的偶然に依拠した説明はあるものの、理論化のレベルにはいたっていない。本領域はこのような未解決の問題群の解明を目指す。計画班の金子が率い、古澤が参画した ERATO 金子複雑系生命プロジェクト（金子代表、2004～2010年、事後評価A+）や計画班の入江が参画した「複雑生命システム動態研究教育拠点」（2011～2016年、金子代表）では、物理学理論を背景とした理論研究及び実験進化研究を行うことにより、生物個体を持つ表現型の揺らぎ（やわらかさ/硬さ）の変化方向が進化的多様性の方向と相関するという考えを提唱した（揺らぎ応答進化理論）。この理論は、変異が生じる前の表現型特性がどのように進化に影響を与えうるかを説明した点で独自であり、これまで総合説にはなかったものである。単細胞生物の大腸菌を用いた実験進化研究ではすでに揺らぎ応答進化理論が矛盾なく成立することが実証されているが、多細胞生物を含む多様な生命の進化現象に適用できるか、いま注目が集まっている。本領域では、さまざまな生物の多様な表現型を対象とし、短い時間スケールで観察される表現型揺らぎと、長期的時間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するかを明らかにし、揺らぎ進化理論の適用範囲の検証と修正を行い、表現型進化の制約と方向性の機構的背景を理解することを目的とする。そして、従来の進化理論を包含した、より包括的な新理論の構築を目指す。

【対象とする学問分野】：

本領域では、従来の進化学（生物学）に統計物理学を導入して研究を進めるが、解決すべき問題は生物学（進化学）の課題であり、生物学区分での審査を選択した。

【本領域の重要性・発展性】：

生物が獲得してきた多様な表現型は不均一で偏っているが、その理

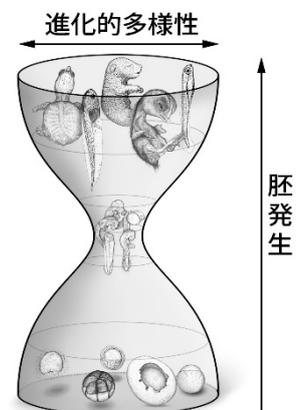


図1：限られた多様性の例
遺伝子レベルでなぜか多様性が著しく乏しい発生段階が存在することを示した発生砂時計モデル(図は *Nat. comm.* 2011, *Nat. Genet.* 2013)

由はまだ明らかでない。本領域は、進化にみられる制約と方向性を定量的に計測し、進化過程における表現型の変化しやすさを、形態や遺伝子発現量の揺らぎなどの表現型揺らぎから理解することを目指す。本領域のアプローチは、過去に起こった生物進化の経緯や歴史のみにフォーカスしてきた従来の進化学とは異なり、現在、そして未来の生物の表現型進化についても「何が起こりやすく何が起こりにくいか」を予測する理論を構築するものであり、国際的にみても類似の研究例はほとんどない。かつて観念論的な議論はあったものの、定量・理論・実験・情報解析が一丸となった実効的な研究推進体制で検証されたことはほとんどなく、これも本領域の大きな特徴である。また、計画研究代表者は、進化学(全員)、物理学(金子、古澤)、形態発生学(倉谷、長谷部)、共生生物学(深津)、生命情報科学(入江)という異分野を専門とする研究者からなり、いずれも現代の進化研究を先導し、国際的評価が高い。このような第一線の進化研究グループが、物理学を背景とする理論生物学の研究者と密にコラボレーションを行い、表現型変化の可変性という問題に実験と理論の双方からアプローチする研究提案は世界に類を見ない、新規性の高いものといえる。本邦の進化学と物理学が持つアドバンテージを背景とし、諸外国とは一線を画する独創性を有する。

【研究期間終了後に期待される成果等】：

本研究領域は「表現型の進化に制約と方向性をもたらす機構」という、従来の進化の総合説では掬いきれなかった問題を解明すると期待される。特に、多様な生物を対象とした研究者が、理論・実験・大規模情報解析を通じて統合的にアプローチし、「揺らぎ進化理論」の適用範囲の検証を進め、歴史学としての側面が強かった進化生物学に、包括的かつ新しい進化理論を導入する。これにより、従来定性的な議論が多かった表現型進化について、変化しやすさ、変化しにくさの定量的な議論が可能になり、表現型が生じる仕組みについて大きな理解の進展が期待できる。これは、過去にどのような表現型進化の制約が存在したかに加え、今後どのような表現型が進化しやすいかを、ある程度確率論的に議論・予測できるようになることをも意味する。

さらに、表現型が遺伝子、タンパク質、細胞、組織など、複数の異なったレイヤーにまたがる相互作用ネットワークによって成立するため、個々の相互作用ネットワークの可変性を実験的/理論的に解析することにより、表現型のどの部分の変化が起こりにくく進化上保存されがちなのか、どの部分が多様性を生み出す根源となるのかが推定できるであろう。そして、発生生物学・生態学から分子生物学に至る様々な学問分野を、理論的な解析を通じて結びつけることにより、従来行われてきた特定の遺伝子・タンパク質の機能解析やゲノム解析を超えた、進化生物学の新たな統合が期待できる。

応用面としては、進化的変化の予測と進化の制御を通じた応用が挙げられる。例えば、近年医学的に大きな問題となっている抗生物質耐性進化の抑制や制御の手法の開発は、有力な応用分野のひとつと言える。

【どのような学術的又は社会的意義・波及効果等が期待されるのか】：

生物学と物理学の融合が分子生物学の誕生に寄与したように、本領域における進化生物学と理論物理学の融合が、新しい進化学を生み出せると考える。ドブジャンスキーの警句、*Nothing in biology makes sense except in the light of evolution* を待つまでもなく、本領域の目的が達成され、従来の進化理論をより包括的なものにできれば、生物学全体への大きな波及効果は必然となる。本領域の大きな特徴は、動植物から微生物まで様々な生物を専門とした進化生物学者と、物理学を背景とした理論研究者が密に連携し、発生学や生態学、分子生物学から力学系理論等の学問分野を縦横に結合させ、進化生物学において残された本質的な問題にチャレンジしてゆく点にある。このような試みは、進化学分野のみならず、生物学分野全体でも世界的に類例は少なく、成功すれば融合研究のモデルケースとして大きなインパクトをもたらすであろう。また、学生や若手研究者がこのような異分野融合研究に参画することで、理論・実験・大規模情報解析を、そして生物学から物理学に至る様々な分野を自家薬籠中のものとした、真に学際的な若手研究者の育成が期待される。また、表現型進化の未来について議論が可能となれば、近年医学的に大きな問題となっている抗生物質耐性遺伝子の進化を抑制・制御する手法の開発や既存手法(ファージ療法など)の発展に繋がる可能性もある。

2. 研究の進展状況〔設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する〕（3ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

本領域では、個体間差や環境変化など比較的短い時間スケールで観察される表現型揺らぎと、長期的な時間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関連するかを実験的に明らかにする。特に、表現型の揺らぎ方向と進化速度に相関があるとする「揺らぎ応答理論」をベースに検証・修正を重ね、従来の深化の総合説と統合した新しい「制約進化理論」の構築を目指す。それに向けて、[研究 1] 表現型の揺らぎ・環境応答の定量解析、[研究 2] 進化的制約・方向性の定量解析、[研究 3] 制約進化理論の構築、の3項目のもとに研究を行う。我々は、進化学全体における普遍的な原理を探求するため、分子から生態系レベルにわたる多様な生物材料と、多様な進化現象（遺伝子発現プロファイル進化、環境耐性進化、発生進化、共生進化等）を対象とする。発足から2年、表現型揺らぎ計測や進化制約の定量解析に関するさまざまな計測系が立ち上げと実際の計測が行われ、進化的多様性との関連も示されるなど、制約進化理論の構築も進展を見せつつある。以下、主要な成果を記す。

[研究 1] 表現型の揺らぎ・環境応答の定量解析

同一遺伝子型をもつ個体間においても、分子の熱的な揺らぎや化学反応の揺らぎ、そして環境応答などにより、表現型に揺らぎが出現する。この表現型揺らぎと進化の関係を解明するには、様々な系に通底する表現型揺らぎを定量化することが「揺らぎ応答理論」の検証とその展開に必須である。

昨年度合流した公募班の市橋らは人工 RNA 進化システムを用い、RNA 構造の揺らぎを定量し、進化を通して RNA 構造の揺らぎがどう変化するかを研究している。具体的には、マイクロサイズの油滴に封入された複製酵素をコードした RNA 分子と無細胞翻訳系を用いた RNA の実験室内進化を行った上で RNA 構造とその揺らぎを正確に予測した。これにより、進化を通じて RNA 分子構造の揺らぎが徐々に小さくなり、適応度（ここでは複製効率）を高めるように安定化し、次いで揺らぎの大きな場所に移行するという過程が繰り返されることが明らかになった。この発見は、RNA 分子構造の揺らぎと進化可能性の間に密接な関係があることを意味し、揺らぎを基盤とした進化予測の可能性が示された。RNA 進化に限らず、タンパク質進化においても研究は進んでいる。公募班・上野らはマイクロチューブに封入したタンパク質 1 分子の酵素活性の揺らぎを計測する実験系を構築、タンパク質 1 分子の変異と選択を繰り返す進化実験を行っている。この進化過程では酵素活性の揺らぎが大きく変動することが見出され、揺らぎと応答の相関が 1 分子のレベルで解析可能となった。

細胞レベルでの表現型揺らぎの計測・解析も進展している。計画班・古澤らは大腸菌を用いた遺伝子発現揺らぎのハイスループット計測系を構築、それぞれの遺伝子に蛍光タンパク質を融合させた大腸菌ライブラリを用い、環境変動を与えながら、発現量の揺らぎの定量を可能とした。数百種の株を用いた定量が進んでおり、同グループによる大腸菌進化実験の結果と合わせることで、揺らぎ応答理論が多くの遺伝子において成り立つという結果を得た。この遺伝子発現量レベルの揺らぎに加え、大林らは複数コピーのゲノムを持つシアノバクテリアを用い、ゲノムのコピー数の揺らぎが進化過程に与える影響を解析した。ゲノムを複数コピー持つことは、表現型の分散を減少させる効果がある一方、それぞれのゲノムに変異が蓄積することにより、新規形質の獲得が促進され得る（大野乾による遺伝子重複説）。この実験系により、ゲノムのコピー数の揺らぎと、それによって生み出される表現型の揺らぎの関係を定量的に解析することが可能になりつつあり、階層をまたがる制約進化理論の構築に貢献すると期待される。

こうした比較的単純な分子/単細胞系に加え、多細胞生物や生態系を用いた実験系においても揺らぎの定量解析が実現し、揺らぎ応答進化理論の検証が俎上に乗りつつある。計画班・長谷部らは食虫植物であるフクロユキノシタを用い、温度変化に伴う遺伝子発現変動を数百サンプルにおいて RNA-Seq 解析し、環境摂動による遺伝子発現の揺らぎと食虫植物進化の関係を探索している。予備的な結果として、食虫性にかかわる遺伝子の発現揺らぎが特異的に大きい可能性が示唆された。また公募班・田村らはゼブラフィッシュの胸鰭（四肢動物の前肢に対応する）における、鰭条の本数に生じる揺らぎと進化

の関連を探っている。鰭条の発生過程、遺伝的要因、非遺伝学的要因の特定に向けて検索した結果、揺らぎが後方鰭条の追加数で決まり、この発生プロセスのみが遅いことを示した。さらに、この鰭条形成領域に特異的に発現する遺伝子群を同定、揺らぎを生み出す責任経路の特定や、形態進化との関係を探索している。計画班・入江らは、脊椎動物の発生過程の揺らぎの小ささと進化的な保守性に相関があることを見出し、基本的な解剖学的特徴が生じる発生段階は、進化的に多様化しにくい可能性が示唆された。領域では、異種間の関係性における揺らぎにも着目して研究を行っている。計画班・深津らは昆虫（チャバネアオカメムシ）とその腸内微生物を用い、共生関係の成立過程を解析している。共生細菌の分類と分布調査、そして進化実験も行うことで、自然界には見られない新しい菌類との共生を果たした個体を作成することに成功した。これは、共生の成立過程初期において、共生関係は固定されたものではなく、むしろ宿主と共生菌の関係に大きな揺らぎが存在すること、そしてそうした揺らぎが共生進化を促進することが示唆された。今後、こうした共生菌の継代培養を続ける進化実験を行い、共生関係がどのように安定化し、揺らぎがどのように減少していくかを定量する。

[研究 2] 進化的制約・方向性の定量解析

表現型進化による多様化は、無制限に変幻自在ではない。進化しにくい表現型と進化しやすい表現型が存在するが、その様相が定量的に解析された例は少ない。こうした進化の時間スケールにおける制約を様々な系において定量し、短い時間スケールでの揺らぎとの関係を明らかにする。

細胞レベルでは、進化実験を用いた進化的制約の定量が進んでいる。古澤らは独自に開発したラボオートメーションによる進化実験システムを用い、100種類程度の異なるストレス下での大腸菌進化実験を完了した。そこで得られた進化株のトランスクリプトーム解析・ゲノム変異解析の結果から、異なる選択圧の下で進化した大腸菌が類似した表現型・遺伝子型に到達している例が多く見出された。この結果は、表現型進化が特定の少数パターンに制約されていることを示唆する。この制約は、後述する理論モデルの結果と良い対応を見せ、今後行われる揺らぎ計測と合わせ、制約進化理論構築と検証への貢献が期待できる。また守屋らは、出芽酵母のほぼすべてのタンパク質を対象として、独自の発現量揺らぎ—適応系（gTOW法）を用いることにより、発現量の摂動が及ぼす効果を系統的に解析している。さらに、同じ系を発展させた進化実験系の立ち上げが完了し、短時間スケールでの発現量の摂動と、長時間スケールでの進化的制約の関係について定量解析を進めている。

多細胞生物の発生過程に関しても、様々な系で進化的制約の定量解析が進んでいる。入江らは、脊索動物の発生過程において、器官形成期（ファイロティピック段階）が保存される傾向にある現象（発生砂時計モデル）に着目している。様々な脊索動物について、その発生過程の大規模トランスクリプトーム時系列解析から、ファイロティピック段階において遺伝子の使い回しが表現型の拘束をもたらしていることが示唆された（*Nat. Ecol. Evol.*, 2017）。遺伝子の使い回しは主に新しい形質を進化させる原動力として注目されてきたが、同時に、進化的多様性を制限する諸刃の剣であることを示す成果である。現在、進化的制約、揺らぎ、そして多面拘束の関係を吟味中であり、発生上、個体間差（揺らぎ）と進化的保存性に相関があることがメダカを用いた実験からすでにみえてきている。倉谷らは脊椎動物進化における筋/骨格結合の「つなぎ変え」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実体を解明するとともに、発生過程の揺らぎと進化的制約の関係を解析中。通常、羊膜類では胸筋が結合する胸骨がカメでは二次的に失われているが、組織学的観察と遺伝子発現パターン解析から、カメの胸筋が腹甲領域の真皮に結合することが示された。これは、本研究で新たに明らかとなった四肢動物の舌筋の発生過程と同じである。この結果は、「胸筋に見られる大規模な筋/骨格結合の変化が、真皮への結合に帰結する」という制約の存在を示唆している。この解析をさらに発展させ、移植実験により胸骨不在の状況下での胸筋の発生過程を追跡することにより、筋/骨格結合における制約の背景にあるメカニズムを明らかにする。さらに細田らは、テトラヒメナやシアノバクテリアなど数十種の微生物が共存している生態系を長期わたり維持する系を構築し、植え継ぎ培養による生態系進化実験を立ち上げた。同一環境下では、類似した生態系が安定的に出現する結果が得られ、今後この系を用いて生態系レベルでの状態揺らぎと進化的制約の関係が定量的に明らかになると期待される。

[研究 3] 制約進化理論の構築

これまで、「ノイズや環境変化による表現型揺らぎが大きいほど進化しやすい」という揺らぎ応答進化理論を定式化してきた。これを踏まえ、その適用範囲を明確にし、表現型進化の制約や進化のしやすい方向性という漠然とした概念を定量的に表す制約進化理論を構築する。さらに、上記の[研究 1][研究 2]の実験研究の結果を統合し、その理論の検証と改良を行う。金子らを中心として行われた以下の理論研究は、その進展と今後の展開を示すものである。

- (1) **表現型進化のポテンシャル理論**：細胞モデルの進化シミュレーションから、進化後の細胞では、表現型が変動できる領域が低次元に拘束されることを確認した。この現象は、細胞内の化学反応ダイナミクスにおいて、遅く緩和する少数のモードが生成されることで説明される。さらに、この低次元の表現型変化において、揺らぎ応答関係が広い範囲で成り立つことが見出されている(古澤班との領域内共同研究)。この結果は、表現型進化における制約が出現するメカニズムを理論的に明らかにしたもので、同時に揺らぎ応答進化理論が成り立つ条件をも示すほか、[研究 1][研究 2]に述べた大腸菌進化実験の結果と良い対応を見せ、食虫植物進化や脊索動物の初期発生のデータとの対応も検討が進みつつある。さらにこれは、入江らによって示唆された多面発現遺伝子による進化的制約に理論的背景を与える可能性があり、実験結果を追認しながらの理論構築が進んでいる。今後は、制約を生み出す発生過程などのポテンシャルをレアイベントサンプリングを用いて可視化し(WaddingtonのEpigenetic Landscapeに対応)、進化の制約と方向性を解析する系の構築を進め、さらに、統計力学のスピングラス模型を用い、大自由度の表現型が進化過程の結果として低次元に制約される普遍的なメカニズムを明らかにする。
- (2) **階層進化理論**：分子－細胞－個体－生態系という、階層をまたがる進化シミュレーションと理論解析を進めた。特に、分子レベルと細胞レベルで異なる方向に選択圧がかかる系において、情報を担う分子と機能を担う分子などへの対称性の破れが生じ、これが遺伝情報の起源につながることを示した。異なる階層におけるこのような進化の相克は、さまざまな系において見出され、進化的制約メカニズムの一つであることが見出された。この理論的予測は実験的に検証可能であり、大林らが解析している複数ゲノムを持つシアノバクテリアでは、それぞれのゲノムへの選択圧と、細胞レベルでの選択圧が異なるのである。この進化的な相克に基づき、ゲノムコピー数の揺らぎを有効に用いた適応進化ダイナミクスが提案されており、今後実験的に検証を行う。
- (3) **進化発生対応の理論**：発生過程を単純化したパターン形成モデルの進化シミュレーションを行い、進化－発生対応を解析した。このとき、(1)で見出された遅く変化するモードが進化発生対応を生み出すことを見出した。今後は、入江らが解析している発生砂時計モデルが出現する条件を求め、発現量の変化が遅い遺伝子の意義を明らかにする。また、細胞から多細胞組織さらには器官にいたる様々な階層において、細胞/細胞集団の形態や配置に注目し、力学的あるいは幾何学的な性質の揺らぎや発生拘束を解析した。実験データの定量解析と数理モデルを統合することにより、細胞の分裂面(長谷部班との領域内共同研究)、多細胞組織中の細胞の形態や配置、器官の形態や配置などにおいて、揺らぎを制御するメカニズムを見出しつつある。

以上のように、表現型の揺らぎと進化の制約・方向性について、分子レベルから生態系レベルまで様々な階層での定量解析が進み、両者の関係が解明されつつある。また、金子らを中心とした理論解析についても、表現型の少数自由度への制約や階層進化理論など、従来の揺らぎ応答進化理論を超える枠組みの構築が順調に進行している。本領域の申請時には、計画班により細胞レベルから動植物などの多細胞レベルの解析が計画されていたが、公募班の参入により、分子レベル(市橋班・上野班)や微生物生態系(細田班)など、当初の予定を超えた多様な階層において、表現型揺らぎと進化的制約の関係が探索されている。この領域の研究体制により、従来の進化理論を包含した、より包括的な進化理論の構築が十分に期待できる状況である。

3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況（2 ページ以内）

審査結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

審査結果の所見として指摘を受けた事項について、下記のように対応した。

審査結果の所見は、「本研究領域は、動植物・微生物の形態・機能にみる系統進化の推進力と進化制約を対比し、系統ごとに表現型の進化に方向性が生じるプロセス・メカニズムの理解に挑む、新規で創造的な研究の提案であり、進化学の分野を格段に発展させることが期待できる。すでに着想に至るいくつかの研究結果を得ており、日本独自、かつ世界でも初めての画期的な進化生物学の原理と、そこに至る成果が生み出されることが期待される。研究組織は進化生物学および理論生物学の分野を世界的に牽引してきた研究者で構成されており、他に例をみない新規性がみられる。また、日本の研究グループの独自性を発揮するという目的で、国際ネットワークの形成や東アジア圏での進化学の振興を図るという計画が練られており、妥当である。過去の採択領域「複合適応形態進化の遺伝子基盤解明」(2010～2014 年度)では優れた成果が得られており、本研究領域はそれをさらに質的に発展させ、新しい概念を生み出す内容になっている」とのことであった。これを励みに、独特の研究に邁進していきたいと思う。

留意事項として指摘を受けた事項について、下記のように対応した。

まず、「過去の採択領域からの研究者が中心となっており、本研究領域に貢献できる研究者はまだ限定的とも考えられる。本研究領域の発展のためには、若手研究者・次世代の育成について、より具体的な戦略をとっていくことが必要である」と指摘された。

これに関し、計画班のメンバーである入江直樹、古澤力の2名は、過去の長谷部新学術「複合適応進化」における公募班や計画班の研究分担者であった経緯があり、今回の計画班への参入は、より独立性の高いレベルへのステップアップとなるであろうと期待される。彼らは両者とも過去数年間に着実に成果を出し、著名な研究者としての地歩を固めつつあり、国際学会（AsiaEvo Conference）の発起人としても活躍するなど、次代のリーダーとなる資質を十分に備えている。加えて、公募班の選定に当たっては、新しい研究の潮流に敏感で、しかもユニークなプロポーザルを提示した研究者を選ぶように努め、結果として非 P I 若手研究者が多く選ばれることになった。これは喜ばしい傾向とすべきだと考えている。

また、参考意見として「量的形質(たとえば転写量)の進化率を左右する遺伝率(相加遺伝分散÷表現型分散)に関する最近の理論・実証研究を取り込み、凌駕する戦略が必要」という、もっぱら集団遺伝学的、あるいはエコゲノミクスの立場からの専門的な指摘があった。が、ここには研究提案の内容についての誤解があり、以下に若干の説明の必要を感じる。

というのも、本研究領域において仮定されている「揺らぎ応答」の予測するところは、「揺らぎの大きい形質が進化しやすい」という傾向であり、それは必ずしも（例えば、集団遺伝学における遺伝子-表現型マッピングのような相関モデルを念頭に置いた）「発現量に大きな変異の見られる遺伝子が速やかに進化しやすい」、あるいは「変異の大きい形質をもたらしがちな遺伝子が変異、もしくは進化しやすい」、さらにいえば、「最も遺伝率の高い表現型分散と同じ方向へと表現型進化が生じやすい (Schulter, 1996)」ということ謳っているわけではない(確かにこれらが進化方向にバイアスをかける「拘束」として機能することは疑いないが)。いうまでもなく、この本質的な点に関して誤解が生じたことについては、申請書や先般のプレゼンテーションにおいて大腸菌における遺伝子転写活性の変化を例として強調した申請者の側にも大きな責任がある。それは認めなければならない。たしかに大腸菌の例では、個々の遺伝子座の変異を表現型や「形質」に直結する要因としてみているので、あたかもそれが量的遺伝子座 (QTL) の進化を極める研究のように聞こえてしまったのかもしれない。それについては我々の至らぬところであったと深く反省する次第である。

しかし、本研究課題の標的とするところは、特定の形質進化において「ゲノムのどこに原因が落ちやすいか (=ゲノムのどこに責任遺伝子座を特定するか)」や、集団内に存在する変異のバリエーションがどのように進化に寄与するかではなく、ゲノムや遺伝子の構造に限らない、むしろエピジェネティックな諸要因が織りなす「表現型の揺らぎやすさ」と進化の関係性を解明しようとするものである。こ

の表現型の揺らぎやすさの背景には、その形質の発現に関わるさまざまなプロセスや諸要因（それは構造や形質発現に関わる発生ネットワークそのもの（例えば、Waddington の Epigenetic Landscape として可視化されるような）に内在する「揺らぎやすさ」、「発生経路のシフトのしやすさ」、「変化の方向性をランダムではなく、そこにバイアスをかけている何らかのパターン」などが関与しているのであろうと仮定しており、これまで扱うことのできなかつた、ゲノムと表現型を繋ぐ非線形なプロセスの具体的な性質を何とかして可視化しようというものなのである。

とはいえ、本領域の研究においては潜在的に、これまで「共分散」と呼ばれてきた相関の内訳をメカニズムとしてあぶり出し、モデル化するという作業もむろん射程のうちにある。したがって、進化生物学における他分野、とりわけ集団遺伝学との風通しを確保することは、この研究領域に学際的な次元と幅を持たせるために必須と思われる。これを鑑み、先般の第5回領域会議に付随して行われた理論情報交換会においては、信州大学学術研究院理学系の浅見崇比呂博士を招き、集団遺伝学的、生態学的文脈から「螺旋卵割の量的左右性と鏡像体の進化力」というタイトルで講演を行って頂いた（同時講演は金子による「ホメオレシス理論」についての解説）。また、エコゲノミクスの観点からの本領域の方法論的問題点や他分野との接点について深く議論することができた。今後もこのような機会を設け、本研究領域の客観的な自己評価につなげてゆきたいと考えている。むろんこれは、この研究領域が自己撞着に陥らないようにするためにも重要なことであると認識している。

Schluter, D. (1996) Adaptive radiation along genetic lines of least resistance. *Evol. Int. J. Organ. Evol.* 50: 1766–1774.

4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

（3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限る こととします。

【計画・倉谷】脊椎動物の筋骨格系の形態進化における制約の解明：

通常、胸筋が結合する胸骨がカメでは二次的に失われている。カメ胚の胸筋原基を組織学的観察と遺伝子発現パターン解析により検索したところ、腹甲原基の真皮に結合していることが明らかとなった。しかもこれは、四肢動物の舌筋の発生過程と同じ特徴を示す。この結果は、「大規模な筋/骨格結合の変化は、真皮への結合を伴う」という明瞭な傾向（方向性）の存在を示唆する。加えて、円口類の内耳発生を解析し、従来、単一の半規管から段階的に複雑化したと考えられてきた三半規管の構成要素の大部分が、5 億年以上前の共通祖先においてすでに獲得されていたことを明らかにした (*Nature*, 2019)。この結果は、祖先状態に存在する拘束と、それに始まるのちの形態変化の方向性を示す。

【計画・入江】遺伝子使い回しによる表現型の拘束の解明：

様々な動物において、なぜか発生の途中段階（ボディプラン形成期）が進化を通して強固に保存されているが、その進化メカニズムは明らかではない。この胚段階が保存される仕組みを解明すべく、大規模なトランスクリプトーム時系列解析を行ったところ、保存された胚段階では遺伝子の使い回しが多く、それが進化的な保存と相関していることを明らかとした (*Nat. Ecol. Evol.*, 2017)。これは、既存の遺伝子の再利用が、新しい形質の進化を促進する一方で、進化的な拘束（多様化への制限）ももたらす諸刃の剣であることを意味する。また、ボトルネックとなる胚段階では、遺伝子発現プロファイルの揺らぎが小さいことが実験的に明らかになりつつあり、揺らぎ応答進化理論の予測と一致した結果も得られつつある。

【計画・長谷部】食虫植物の発現揺らぎの定量解析系の構築：

食虫植物であるフクロユキノシタを用い、温度変化に伴う遺伝子発現変動について数百サンプルの RNAseq 解析を行い、環境摂動による発現揺らぎと食虫植物進化の関係を解析した。その結果、食虫性にかかわる遺伝子の発現揺らぎが特異的に大きい可能性が示唆された。今後、揺らぎ応答進化理論との対応が定量的に解析される予定である。

【計画・深津】昆虫—腸内微生物の共生成立過程の解析：

チャバネアオカメムシにおける共生細菌の多様性と分布を検索し、複数の培養可能な微生物を同定した。また、新しい環境土壌に曝露した無菌幼虫のうち、わずかのものが生き残ったが、そこにはもとのカメムシに見られなかった新しい細菌との共生を確立した個体が見出された。これらの結果から、共生の成立過程初期においては、宿主と共生微生物の関係に大きな揺らぎが存在し、それが共生進化を促進することが示された。

【計画・古澤】大腸菌の大規模進化実験の実施：

独自に開発したラボオートメーションによる進化実験システムを用い、100 種類程度の異なるストレス下での大腸菌進化実験を完了した。そこで得られた進化株のトランスクリプトーム解析・ゲノム変異解析の結果から、異なる選択圧の下で進化した大腸菌が類似した表現型・遺伝子型に到達している例が多く見出された。この結果は、表現型進化が特定の少数パターンに制約されていることを示している (*Curr. Opin. Biotech.*, 2018; *Sci. Rep.*, 2017)。また、それぞれの遺伝子に蛍光タンパク質を融合させた大腸菌ライブラリを用い、環境変動を与えながら、発現量の揺らぎの定量を可能とした。数百種の株を用いた定量が進んでおり、同グループによる大腸菌進化実験の結果と合わせることで、揺らぎ応答理論が多くの遺伝子において成り立つことが示された。

【計画・金子】揺らぎ応答理論の確立と多階層・発生過程への展開：

細胞モデルの進化シミュレーションから、進化後の細胞では、表現型が変動できる領域が低次元に拘束されることを確認した。この現象は、細胞内の化学反応ダイナミクスにおいて、遅く緩和する少数のモードが生成されることで説明される。さらに、この低次元の表現型変化において、揺らぎ応答関係が広い範囲で成り立つことが見出された (*Phys. Rev. E.*, 2018; *Annu. Rev. Biophys.*, 2018: 古澤班との領域

内共同研究)。この結果は、表現型進化における制約が出現するメカニズムを理論的に明らかにしたもので、同時に揺らぎ応答進化理論が成り立つ条件を明らかにしている。また、分子－細胞－個体－生態系という、階層をまたがる進化シミュレーションと理論解析を進めた。特に、分子レベルと細胞レベルで異なる方向に選択圧がかかる系において、情報を担う分子と機能を担う分子などへの対称性の破れが生じ、これが遺伝子の起源につながることを示した。異なる階層におけるこのような進化の相克は、さまざまな系において見出され、進化的制約メカニズムの一つであることが見出された。

【公募・田村】魚類胸鰭の鰭条本数の個体間揺らぎの定量とその進化過程の解析：

鰭特有の構造である鰭条と四肢骨は発生起源が同一だが、画一的に発生する四肢骨とは異なり、鰭条数は鰭後部において揺らぐ。その発生過程、遺伝的要因、非遺伝学的要因の特定に向けて検索した結果、揺らぎが後方鰭条の追加数で決まり、この発生プロセスのみが遅いことが明らかとなった。

【公募・土松】植物自家不和合性の進化シミュレーションによる解析：

自家受精を防ぐ自己認識機構である植物の胞子体型自家不和合性を対象に、受容体とリガンドの関係における特異性のゆらぎと進化可能性をシミュレーションによって解析した。結果として、特異性の揺らぎがあることにより、S対立遺伝子の共存と進化可能性が促進し得ることが明らかとなった。

【公募・守野】軟体動物の割球特異化機構における発生システム浮動の同定：

冠輪動物のいくつかの系統において割球における SPiLE 遺伝子群の入れ子状の発現パターンを同定し、系統特異性がある、つまり発生システム浮動が生じていることを明らかにした。さらに、この進化的背景を理解するため、16細胞期における割球カルテットごとのトランスクリプトーム技術を確立、カルテットごとに発現変動遺伝子を同定したところ、これらのほとんどは系統特異的転写調節因子であることを示した。

【公募・小林】適応免疫系における学習則の定式化：

免疫系の適応過程に存在する制約を深層ネットワークによってモデル化し、エントロピー制約Q学習などの知見を用い、免疫ネットワークの学習則を導いた。シミュレーションにより、この学習則が実際に変化する病原体のパターンを学習できることを確認、また学習後に得られたT細胞クローンの分布が実際に実験的に得られるクローン分布とかなり一致することを示した。

【公募・岡田】鞘翅目昆虫の武器と性形質進化を制御する因子の同定：

甲虫類のオスはしばしば「武器」が発達し、それは栄養状態と相関する大きなアロメトリーを示す。その関係を明らかにするために、オスがオオツノコクヌストモドキのインスリン経路に注目、その主要遺伝子についてコピー数や配列を解析し、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た。インスリン経路を構成する個々の遺伝子の多様化が、性的形質の獲得や多様化を促進することが示唆された。

【公募・小薮】哺乳類における骨化順序ヘテロクロニーの解明：

79種の哺乳類胎子の全身マイクロCT画像を材料とし、それらの骨化順序と進化過程の関係を解析した。その結果、前肢指骨および後肢指骨、胸椎の進化速度が最も早く、一方、鎖骨と前肢手根骨の進化速度が最も遅く、哺乳類全体において極めて保守的であることが明らかとなった。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の傾向が大きく異なることが示された。また、翼手類の頭蓋や四肢の形態を解析し、その進化的制約を明らかにした (*J. Exp. Zool. B*, 2019; *J. Morphol.*, 2018)。

【公募・上野】タンパク質1分子の活性揺らぎの定量システムの構築：

マイクロチェンバーアレイデバイスを用い、チェンバーに封入されたタンパク質1分子の酵素活性の揺らぎを計測する実験系を構築した。これを用いてタンパク質1分子の変異と選択を繰り返し、酵素活性を適応度としたタンパク質の進化実験を行った。この進化過程では酵素活性の揺らぎが大きく変動することが見出され、揺らぎと応答の相関が1分子のレベルで解析可能となった。

【公募・田中】脊椎動物の陸上進出に伴う形態変化メカニズムの解明：

脊椎動物の陸上進出に伴い、酸化ストレスが指間細胞死を導いた可能性を追求した。指間領域では、細胞死開始後も TCA 回路の代謝産物量、ATP 量、乳酸量に有意な変化はなく、酸化的リン酸化によるグルコース代謝が行われることが明らかとなった。そこで、ニワトリ胚の指間における血管形成段階と

ROS と細胞死の関係を検索したところ、血管リモデリングと活性酸素種 (ROS) レベルが相関し、細胞死の背景となることが示された (*Dev. Cell*, 2019)。

【公募・石川】配偶者選好性に影響を与える神経ネットワークの同定：

ショウジョウバエ配偶者選好性の進化を調べるため、神経回路におけるシナプス結合の変化が性フェロモン選好性に与える影響を解析した。性フェロモンを感じる ppk23-P1 回路を異なる種間で比較したところ、特定の回路の接続に変化が見出され、その結果としてフェロモンに対する求愛活性の差異が出現することが明らかとなった。

【公募・市橋】人工 RNA 進化システムを用いた RNA 構造揺らぎが進化に与える影響の解析：

複製酵素をコードした RNA 分子と無細胞翻訳系をマイクロサイズの油滴に封入し、複製効率を適応度とした RNA の分子進化実験を行った (*Nat. Ecol. Evol.*, 2018)。この系で得られた RNA 分子の進化系列に対し、構造とその揺らぎを正確に予測、構造揺らぎと構造の進化的変化の相関を検証した結果、進化を通じて RNA 分子構造の揺らぎが小さくなり、適応度を高めるように安定化し、次いで揺らぎの大きな場所に移行するという過程が繰り返されることが見出された。この発見は、RNA 分子構造の揺らぎと進化可能性の間の密接な関係を示し、揺らぎを基盤とした進化予測の可能性を示唆した。

【公募・細田】複数の微生物種からなる生態系進化実験の構築：

テトラヒメナやシアノバクテリアなど数十種の微生物が共存している生態系を長期わたり維持し、植え継ぎ培養による生態系進化実験を実現した。同一環境下では、類似した生態系が安定的に出現することが示され、生態系レベルでの進化的制約の存在を明らかにした。

【公募・晝間】植物感染糸状菌の共生性を規定する分子メカニズムの解析：

植物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、片や寄生型という対照的な進化の方向性を示しうる背景となる分子的因子を解析した。トランスクリプトーム解析により、高い類似度を示すゲノムを有するにも関わらず、感染初期に共生型と寄生型間でトランスクリプトームが大きく異なることが判明した。

【公募・守屋】発現摂動を加えた条件下での酵母進化実験系の構築：

出芽酵母のほぼすべてのタンパク質を対象として、独自の発現量揺らぎ-適応系 (gTOW 法) を用いることにより、発現量へ摂動を与えた条件下での進化実験系を構築した。短時間スケールでの発現量の摂動と、長時間スケールでの進化的制約の関係について定量解析を進めている。

【公募・安岡】ツメガエル胚発生における転写因子-標的遺伝子の揺らぎ測定：

進化的保存性が高い転写因子として Otx2 と Foxa2 を、保存性が低い転写因子として Mix1 と Sia1 を選び、転写因子結合部位の個体ごとの揺らぎを ChIP-seq 解析により定量した。異なるツメガエル系統のデータと統合することにより、転写因子結合部位の揺らぎと進化能の関係を明らかにする。

【公募・大林】ゲノム倍数性がもたらす進化可能性の解析：

複数コピーのゲノムを持つシアノバクテリアを用い、ゲノムのコピー数の揺らぎが進化過程に与える影響を解析する系を構築した (*mBio*, 2019)。この実験系により、ゲノムのコピー数の揺らぎと、それによって生み出される表現型の揺らぎの関係を定量的に解析することが可能になり、階層をまたがる制約進化理論の構築に貢献する。

【公募・新美】テントウムシ斑紋の揺らぎの定量：

ナミテントウでは生育温度を変化させることにより、斑紋サイズが変化することが知られているが、その揺らぎを定量的に解析する手法を開発した。また、*pannier* 遺伝子が多様な斑紋パターンを生み出すメカニズムを明らかにし (*Nat. Commun.*, 2018)、さらに翅原基でオープンクロマチン状態にある領域を ATAC-seq 法によってエンハンサー候補領域を絞り込むことに成功した。

5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は 謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください。）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

【主な論文】全て査読有り、他班との共同研究は括弧内に記入した。

計画・倉谷滋

- *Hirasawa, T., Cantas, A., and Kuratani, S. (2019). Twins at conspicuously different developmental stages in a turtle egg. *Zool. Sci.* 36, 1-4.
- ▲Higuchi, S., Sugahara, F., Oisi, Y., Pascual Anaya, J., Takagi, W., and *Kuratani, S. (2019). Inner ear development in cyclostome and the evolution of vertebrate semicircular canals. *Nature* 565, 347-350.
- ◎*Irie, N., Satoh, N. and Kuratani, S. (2018). The phylum Vertebrata: a case for zoological recognition. *Zool. Lett.* 4, 32. (入江班)
- 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.
- Holland, S. J., Berghuis, L. M., King, J. J., Iyer, L., Sikora, K., Fifield, H., Peter, S., Quinlan, E. M., Sugahara, F., Shingate, P., Trancoso, I., Iwanami, N., Temereva, E., Strohmeier, C., Kuratani, S., Venkatesh, B., Evanno, G., Aravind, L., Schorpp, M., Larijani, M., and *Boehm, T. (2018). Expansions, diversification, and interindividual copy number variations of AID/APOBEC family cytidine deaminase genes in lampreys. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 115, E3211-E3220.
- ▲*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., Kusakabe, R., and Hirasawa, T. (2018). The neural crest and evolution of the head/trunk interface in vertebrates. *Dev. Biol.* 444, S60-66.
- ▲*Kuratani, S. and Ahlberg, P. E. (2018). Evolution of the vertebrate neurocranium: Problems of the premandibular domain and trabecula. *Zool. Lett.* 4, 1.
- *Onai, T., Adachi, N., and Kuratani, S. (2017). Metamerism in cephalochordates and the problem of the vertebrate head. *Int. J. Dev. Biol.* 61, 621-632.
- Annora, G., Caccavale, F., Kuratani, S., Palumbo, A., Pascual-Anaya, J., and *D'Aniello, S. (2017). Nitric oxide regulates mouth development in amphioxus. *Sci. Rep.* 7, 8432.
- Hu, H., Guo, S., Uesaka, M., Shimai, K., Lu, T.-M., Li, F., Fujimoto, S., Liu, S., Sasagawa, Y., Zhang, G., Kuratani, S., Yu, J.-K., Kusakabe, T., G., Khaitovich, P., and *Irie, N.; EXPANDE Consortium. (2017). Constrained vertebrate evolution by pleiotropic genes. *Nat. Ecol. Evol.* 1, 1722-1730.
- Okamoto, E., Kusakabe, R., Kuraku, S., Onimaru, K., Kuratani, S., and *Tanaka, M. (2017). Migratory appendicular muscles precursor cells in the common ancestor to all vertebrates. *Nat. Ecol. Evol.* 1, 1731-1736.
- Furutera, T., *Takechi, M., Kitazawa, T., Takei, J., Yamada, T., Vu Hoang, T., Rijli, F. M., Kurihara, H., Kuratani, S., and Iseki, S. (2017). Differing contribution of the first and second pharyngeal arches to tympanic membrane formation in the mouse and chick. *Development* 144, 3315-3324.
- Matsubara, Y., Hirasawa, T., Egawa, S., Hattori, A., Suganuma, T., Kohara, Y., Nagai, T., Tamara, K., Kuratani, S., Kuroiwa, A., and *Suzuki, T. (2017). Anatomical integration of the sacral-hindlimb unit coordinated by GDF11 underlies variation in hindlimb positioning in tetrapods. *Nat. Ecol. Evol.* 1, 1392-1399.

計画・金子邦彦

- ◎*金子邦彦, *古澤力 (2019). 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* 74, 137. (古澤班)
- Toyokura, K., Goh, T., Shinohara, H., Shinoda, A., Kondo, Y., Okamoto, Y., Uehara, T., Fujimoto, K., Okushima, Y., Ikeyama, Y., Nakajima, K., Mimura, T., Tasaka, M., Matsubayashi, Y., and *Fukaki, H. (2019). Lateral inhibition by a peptide hormone-receptor cascade during Arabidopsis lateral root founder cell formation. *Dev. Cell* 48, 64-75.
- ▲Inoue, M., and *Kaneko, K. (2018). Cooperative reliable response from sloppy gene-expression dynamics. *EPL* 124, 38002.
- ▲Tsuboi, A., Ohsawa, S., Umetsu, D., Sando, Y., Kuranaga, E., Igaki, T., and *Fujimoto, K. (2018). Competition for space is controlled by apoptosis-induced change of local epithelial topology. *Curr. Biol.* 28, 2115-2128.

- ▲Hemmi, N., Akiyama-Oda, Y., Fujimoto, K., and *Oda, H. (2018). A quantitative study of the diversity of stripe-forming processes in an arthropod cell-based field undergoing axis formation and growth. *Dev. Biol.* 437, 84-104.
- ▲©*Kaneko, K., and *Furusawa, C. Macroscopic theory for evolving biological systems akin to thermodynamics. (2018). *Ann. Rev. Biophys.* 47, 273-290. (古澤班)
- ▲Kohsokabe, T., and *Kaneko, K. (2018). Boundary-induced pattern formation from uniform temporal oscillation. *Chaos* 28, 45110.
- ▲©*Furusawa, C., and *Kaneko, K. (2018). Formation of dominant mode by evolution in biological systems. *Phys. Rev. E* 97, 42410. (古澤班)
- Nakamura, K., Hisanaga, T., Fujimoto, K., Nakajima, K., and *Wada, H. (2018). Plant-inspired pipettes. *J. Roy. Soc. Interface* 15, 20170868.
- ▲Kitazawa, M. S., and *Fujimoto, K. (2018). Spiral phyllotaxis underlies constrained variation in Anemone (Ranunculaceae) tepal arrangement. *J. Plant Res.* 131, 459-468.
- *Takeuchi, N., Hogeweg, P. and Kaneko, K. (2017). Conceptualizing the origin of life in terms of evolution. *Phil. Trans. R. Soc. A* 375, 20160346.
- *Mashiko, D., Ikawa, M., and *Fujimoto, K. (2017) Mouse spermatozoa with higher fertilization rates have thinner nuclei. *PeerJ* 5, e3913.
- #Tsuboi, T., #Umetsu, D., Kuranaga, E., and *Fujimoto, K. (#Co-first) (2017) Inference of cell mechanics in heterogeneous epithelial tissue based on multivariate clone shape quantification. *Front. Cell Dev. Biol.* 5, 68.
- *Takeuchi, N., Hogeweg, P., and Kaneko, K. (2017). The origin of a primordial genome through spontaneous symmetry breaking. *Nat. Commun.* 8, 250.

計画・入江直樹

- ▲©*Irie, N., Satoh, N., and *Kuratani, S. (2018). The phylum Vertebrata: a case for zoological recognition. *Zool. Lett.* 4, 32. (倉谷班)
- ▲*Uchida, Y., Uesaka, M., Yamamoto, T., Takeda H., and *Irie, N. (2018). Embryonic lethality is not sufficient to explain hourglass-like conservation of vertebrate embryos. *Evo. Devo.* 9, 7.
- Ichikawa, K., Tomioka, S., Suzuki, Y., Nakamura, R., Doi, K., Yoshimura, J., Kumagai, K., Inoue, Y., Uchida, Y., Irie, N., Takeda, H., and Morishita, S. (2017). Centromere evolution and CpG methylation during vertebrate speciation. *Nat. Commun.* 8, 1833.
- Li, Y., Kikuchi, M., Li, X., Gao, Q., Xiong, Z., Ren, Y., Zhao, R., Mao, B., Kondo, M., Irie, N., and Wang, W. (2017). Weighted gene co-expression network analysis reveals potential genes involved in early metamorphosis process in sea cucumber *Apostichopus japonicus* *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 495, 1395-1402.
- ▲©Hu, H., Uesaka, M., Guo, S., Shimai, K., Lu, T.M., Li, F., Fujimoto, S., Ishikawa, M., Liu, S., Sasagawa, Y., Zhang, G., Kuratani, S., Yu, J.K., Kusakabe, T.G., Khaitovich, P., and *Irie, N.; the EXPANDE Consortium. (2017). Constrained vertebrate evolution by pleiotropic genes. *Nat. Ecol. Evol.* 1, 1722-1730 (倉谷班)

計画・深津武馬

- ▲Oishi, S., Moriyama, M., Koga, R., and *Fukatsu, T. (2019). Morphogenesis and development of midgut symbiotic organ of the stinkbug *Plautia stali* (Hemiptera: Pentatomidae). *Zool. Lett.* in press.
- ▲Nikoh, N., Koga, R., Oshima, K., Hattori, M., and *Fukatsu, T. (2019). Genome sequence of “*Candidatus Serratia symbiotica*” strain IS, facultative bacterial symbiont of the pea aphid *Acyrtosiphon pisum*. *Microbiol. Resource Announc.* 8, 00272-19.
- ▲*Nishide, Y., *Kageyama, D., Yokoi, K., Tanaka, H., Futahashi, R., and *Fukatsu, T. (2019). Functional crosstalk across IMD and Toll pathways: insight into the evolution of incomplete immune cascades. *Proc. R. Soc. B* 286, 20182207.
- ▲*Matsuura, Y., Moriyama, M., Lukasik, P., Vanderpool, D., Tanahashi, M., Meng, X.Y., McCutcheon, J.P., and *Fukatsu, T. (2018). Recurrent symbiont recruitment from fungal parasites in cicadas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115, E5970-E5979.
- ▲Nikoh, N., Tsuchida, T., Maeda, T., Yamaguchi, K., Shigenobu, S., Koga, R., and *Fukatsu, T. (2018). Genomic insight into symbiosis-induced insect color change by a facultative endosymbiont “*Candidatus Rickettsiella viridis*”. *mBio* 9, e00890-18.
- ▲*Tanahashi, M., and Fukatsu, T. (2018). *Natsumushi* - Image measuring software for entomological studies. *Entomol. Sci.* 21, 347-360.
- ▲*Nishide, Y., Onodera-Tanifuji, N., Tanahashi, M., Moriyama, M., *Fukatsu, T., and Koga, R. (2017) Aseptic rearing procedure for the stinkbug *Plautia stali* (Hemiptera: Pentatomidae) by sterilizing food-derived bacterial contaminants. *Appl. Entomol. Zool.* 53, 407-415.

計画・古澤力

- *Maeda, T., Horinouchi, T., Sakata, A., Sakai, A., and Furusawa, C. (2019). High-throughput identification of the sensitivities of an *Escherichia coli* ΔrecA mutant strain to various chemical compounds. *J. Antibiot.*, in press.
- ▲©*Kaneko, K., and Furusawa, C. (2018). Macroscopic Theory for Evolving Biological Systems Akin to Thermodynamics. *Annual Rev. Biophys.* 47, 273-290. (金子班)
- ▲©*Furusawa, C., and *Kaneko, K. (2018). Formation of dominant mode by evolution in biological systems. *Phys. Rev. E.* 97, 042410. (金子班)
- ▲*Furusawa, C., Horinouchi, T., and Maeda, T. (2018). Toward prediction and control of antibiotic-resistance evolution. *Curr. Opin. Biotechnol.* 115, 45-59.
- Hatakeyama, T. S., and Furusawa, C. (2017). Metabolic dynamics restricted by conserved carriers: Jamming and feedback, *PLoS Comp. Biol.* 13, e1005847.
- ▲Horinouchi, T., Suzuki, S., Kotani, H., Tanabe, K., Sakata, N., Shimizu, H., and *Furusawa, C. (2017). Prediction of Cross-resistance and Collateral Sensitivity by Gene Expression profiles and Genomic Mutations, *Sci. Rep.* 7, 14009.
- Kobayashi-Kirschvink, K. J., Nakaoka, H., Oda, A., Kamei, K. F., Noshio, K., Fukushima, H., Kanesaki, 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.

計画・長谷部光泰

- Yilamujiang, A., Zhu, A., Ligabue-Braun, R., Bartram, S., Witte, C. P., Hedrich, R., Hasebe, M., Schöner, C.R., Schöner, M. G., Kerth, G., Carlini, C.R., and Mithöfer, A. (2017). Coprophagous features in carnivorous Nepenthes plants: a task for ureases. *Sci. Rep.* 7, 11647.
- Renner, T., Lan, T., Farr, K. M., Ibarra-Laclette, E., Herrera-Estrella, L., Schuster, S. C., Hasebe, M., Fukushima, K., and Albert, V. A. (2018). Carnivorous plant genomes. In: Carnivorous Plants: Physiology, ecology, and evolution, A. M. Ellison and L. Adamec, eds. (Oxford University Press), pp. 135-153.

公募・田村宏治

1. Hayashi, S., [Tamura, K.](#), and *Yokoyama, H. (2019). Chromatin dynamics underlying the precise regeneration of a vertebrate limb – Epigenetic regulation and cellular memory. *Semin. Cell Dev. Biol.* S1084-9521, 30196-4.
2. *Egawa, S., Saito, D., Abe, G., and [Tamura, K.](#) (2018). Morphogenetic mechanism of the acquisition of the dinosaur-type acetabulum. *Roy. Soc. Open Sci.* 5, 180604.
3. *Yokoyama, H., Kudo, N., Todate, M., Shimada, Y., Suzuki, M., and [Tamura, K.](#) (2018). Skin regeneration of amphibians - A novel model for skin regeneration as adults. *Dev. Growth Differ.* 60, 316-325.

公募・土松隆志

1. ▲*[Fuji, S.](#), [Tsuchimatsu, T.](#), Kimura, Y., Ishida, S., Tangpranomkorn, S., Shimosato-Asano, H., Iwano, M., Furukawa, S., Itoyama, W., Wada, Y., Shimizu, K.K., and *Takayama, S. (in press). A stigmatic gene confers inter-species incompatibility in the Brassicaceae. *Nat. Plants.*
2. ▲*Bamba, M., Aoki, S., Kajita, T., Setoguchi, H., Watano, Y., Sato, S., and *[Tsuchimatsu, T.](#) (in press). Exploring genetic diversity and signatures of horizontal gene transfer in nodule bacteria associated with *Lotus japonicus* in natural environments. *Mol. Plant-Microbe Interact.* 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. *Dev. Growth Differ.* 61, 12-24.

公募・岡田泰和

1. *Fujioka, H., and [Okada, Y.](#) (in press). Liquid exchange via stomodeal trophallaxis in the ponerine ants *Diacamma* sp. from Japan. *J. Ethol.*
2. ▲Okada, K., [Okada, Y.](#), Dall, S., and *Hosken, D. (in press). Loser-effect duration evolves independently of fighting ability. *Proc. Royal Soc. B*
3. ▲*Fujioka, H., Abe, M.S., and [Okada, Y.](#) (in press). Observation of plugging behaviour reveals entrance-guarding schedule of morphologically specialised caste in *Colobopsis nipponicus*. *Ethology*
4. ▲Fujioka, H., Abe, M.S., and *[Okada, Y.](#) (2019). Ant activity-rest rhythms vary with age and interaction frequencies of workers. *Behav. Ecol. Sociobiol.* 73, 30.
5. ▲*Ohbayashi, K., Ishikawa, N., Hodoki, Y., [Okada, Y.](#), Nakano, S., Ito, M., and Shimada, M. (2019). Rapid development and characterization of EST-SSR markers for the honey locust seed beetle, *Megabruchidius dorsalis* (Coleoptera: Bruchidae), using *de novo* transcriptome analysis based on next-generation sequencing. *Appl. Entomol. Zool.* 54, 141-145.

公募・小薮大輔

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

公募・田中幹子

1. ▲Cordeiro, R. C., Kabashima, K., Ochi, H., Munakata, K., Nishimori, C., Laslo, M., Hanken, J., and *[Tanaka, M.](#) (in press). Environmental oxygen exposure allows for the evolution of interdigital cell death in limb patterning. *Dev. Cell.*
2. ▲Moriyama, Y., Pratiwi, H. M., Ueda, S., and *[Tanaka, M.](#) (in press). Localization of β -catenin and Islet in the pelvic fin field in zebrafish. *Zool. Sci.*
3. Okamoto, E.#, Moriyama, Y.#, Kai, K., Kuraku, S., and *[Tanaka, M.](#) (2019). Involvement of HGF signaling in appendicular muscle development of cartilaginous fishes. *Dev. Growth Differ.* 61, 97-103 (#These authors contributed equally to this work).
4. *[Tanaka, M.](#) (2019). Preface Ecology, Evolution and Development. *Dev. Growth Differ.* 61, 3-4.
5. Ueda, S., Cordeiro, I. R., Moriyama, Y., Nishimori, C., Kai, K., Yu, R., Nakato, R., Shirahige, K., and *[Tanaka, M.](#) (2019). Cux2 refines the forelimb field by controlling expression of *Raldh2* and *Hox* genes. *Biology Open* 8, bio040584.
6. Okamoto, E., Van Hieu, M., Ishimatsu, A., and *[Tanaka, M.](#) (2018). Modification of pectoral fins occurred during the larval-juvenile transition in the mudskipper (*Periophthalmus modestus*). *Zool. Lett.* 4, 23.
7. *[Tanaka, M.](#) (2018). Alternation in anterior-posterior patterning during the fin-to-limb transition. *Genesis* 56, e23053.

公募・石川由希

1. ▲*[Ishikawa, Y.](#), Okamoto, N., Yoneyama, Y., Maeda, N., and *Kamikouchi, A. (2019). A single male auditory response test to quantify auditory behavioral responses in *Drosophila melanogaster*. *J. Neurogenet.* in press.
2. Yamada, D., Ishimoto, H., Li, X., Kohashi, T., [Ishikawa, Y.](#), and *Kamikouchi, A. (2018). GABAergic local interneurons shape female fruit fly response to mating songs. *J. Neurosci.* 38, 4329-4347.

公募・市橋伯一

1. ▲Ueda, K., Mizuuchi, R., Matsuda, F., and *[Ichihashi, N.](#) (2019, in press). A fusion method to develop an expanded artificial genomic RNA replicable by Q β replicase. *Chembiochem.*
2. *[Ichihashi, N.](#) (2019, in press). What can we learn from the construction of in vitro replication systems? *Ann. N. Y. Acad. Sci.*
3. ▲Mizuuchi, R., and *[Ichihashi, N.](#) (2018). Sustainable replication and coevolution of cooperative RNAs in an artificial cell-like system. *Nat. Ecol. Evol.* 2, 1654-1660.

- ▲Yoshiyama, T., Ichii, T., Yomo, T., and *[Ichihashi, N.](#) (2018). Automated in vitro evolution of a translation-coupled RNA replication system in a droplet flow reactor. *Sci. Rep.* 8, 11867.
- ▲Furubayashi, T., and *[Ichihashi, N.](#) (2018). Sustainability of a compartmentalized host-parasite replicator system. *Life* 8, 3.

公募・晝間敬

- ▲*[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. *Curr. Opin. Plant Biol.* 44, 145-154.

公募・守屋央朗

- Eguchi, Y., Makanae, K., Hasunuma, T., Ishibashi, Y., Kito, K., and *[Moriya, H.](#) (2018). Estimating the protein burden limit of yeast cells by measuring the expression limits of glycolytic proteins. *Elife* 7, e34595.
- Scharff-Poulsen, P., [Moriya, H.](#), and Johnston, M. (2018). Genetic analysis of signal generation by the Rgt2 glucose sensor. *G3* (Bethesda). 8, 2685-2696.

公募・安岡有理

- [Yasuoka, Y.](#), and Taira, M. (2019). Microinjection of DNA constructs for gene mis-expression and cis-regulatory module analysis. *Cold Spring Harbor Protocols* doi:10.1101/pdb.prot097279
- Kondo, M., Matsuo, M., Igarashi, K., Haramoto, Y., Yamamoto, T., [Yasuoka, Y.](#), and Taira, M. (2019). de novo transcription of multiple Hox cluster genes takes place simultaneously in early *Xenopus tropicalis* embryos. *Biol. Open* bio. 038422.
- [Yasuoka, Y.](#), and Taira, M. (2018). The Molecular Basis of the Gastrula Organizer in Amphibians and Cnidarians. In: Kobayashi K., Kitano T., Iwao Y., Kondo M. (eds) Reproductive and Developmental Strategies. Diversity and Commonality in Animals. Springer, Tokyo, pp. 667-708

公募・大林龍胆

- ▲*[Ohbayashi, R.](#), Nakamachi, A., [Hatakeyama, T. S.](#), Watanabe, S., Kanesaki, Y., Chibazakura, T., Yoshikawa, H., and *Miyagishima, S. Y. (2019). Coordination of polyploid chromosome replication with cell size and growth in a cyanobacterium. *mBio* 10, e00510-00519.
- *[Fujiwara, T.](#), Hirooka, S., Mukai, M., [Ohbayashi, R.](#), Kanesaki, Y., Watanabe, S., and Miyagishima, S. Y. (2019). Integration of a Galdieria plasma membrane sugar transporter enables heterotrophic growth of the obligate photoautotrophic red alga *Cyanidioschyzon merolae*. *Plant Direct* 3, e00134.
- [Ohbayashi, R.](#), Yoshikawa, H., and *Watanabe, S. (2018). Direct visualization of the multicopy chromosomes in cyanobacterium *Synechococcus elongatus* PCC 7942. *Bio-protocol* 8, 15.

公募・新美輝幸

- ▲*[Ando, T.](#), and *[Niimi, T.](#) (2019). Development and evolution of color patterns in ladybird beetles: A case study in *Harmonia axyridis*. *Dev. Growth Differ.* 61, 73-84.
- ▲[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.

【書籍】

計画・倉谷滋

- 倉谷滋 (2019). 進化する形 進化発生学入門 (講談社現代新書)
- Kuratani S (2019). “History and Current Theories of the Vertebrate Head Segmentation” In: Nuno de la Rosa L., Müller G. (eds) *Evolutionary Developmental Biology*. Springer, Cham., Springer; doi:10.1007/978-3-319-33038-9_186-1.
- Kuratani S (2019, in press). “Evolution and Development of the Vertebrate Cranium” In: Nuno de la Rosa L., Müller G. (eds) *Evolutionary Developmental Biology*. Springer, Cham., Springer; doi:10.1007/978-3-319-33038-9_187-1.

公募・市橋伯一

- 市橋伯一 (2019) 協力と裏切りの生命進化史 (光文社新書)

【ホームページ】

領域 web page: <http://constrained-evo.org>

研究室 web page:

- 計画・倉谷滋** <http://www.bdr.riken.jp/jp/research/labs/kuratani-s/index.html> **計画・金子邦彦** http://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2018/20180615_2
- 計画・入江直樹** <http://www.bs.s.u-tokyo.ac.jp/~hassei/irie/> **計画・深津武馬** <https://unit.aist.go.jp/bpri/bpri-symbio/>
- 計画・古澤力** <http://www.qbic.riken.jp/mbd/members.html> **計画・長谷部光泰** <http://www.nibb.ac.jp/evodevo>
- 公募・土松隆志** <https://tsuchimatsu.wordpress.com/> **公募・小林徹也** <https://research.crmind.net/index.html>
- 公募・岡田泰和** <https://purpleandorange.jimdo.com> **公募・小藪大輔** <https://sites.google.com/site/daisukekoyabu/publications>
- 公募・上野博史** <http://www.nojilab.t.u-tokyo.ac.jp/> **公募・田中幹子** <http://www.evodevo.bio.titech.ac.jp>
- 公募・石川由希** <https://sites.google.com/view/yukiishikawa> **公募・市橋伯一** http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/ichihashi_lab/index.html
- 公募・守屋央朗** <https://tenure5.vbl.okayama-u.ac.jp/HMlab/> **公募・大林龍胆** <https://researchmap.jp/ryudo/>
- 公募・新美輝幸** <http://www.nibb.ac.jp/niimilab/index.html>

【新聞】

- 計画・金子邦彦** 2018. 7. 6 科学新聞、2018. 7. 4 朝日新聞、2018. 6. 15 日刊工業新聞、**計画・入江直樹** 2017. 9. 26 日本経済新聞、**計画・深津武馬** 2018. 6. 13 Science Online、2018. 6. 24 毎日新聞、2018. 6. 26 化学工業日報、**計画・長谷部光泰** 2019. 1. 18 朝日新聞、2019. 1. 19 日本経済新聞、**公募・石川由希** 2018年4月17日産経WEST、日経新聞他33紙、**公募・晝間敬** 2019. 2. 27 京都新聞、**公募・新美輝幸** 2018. 10. 11 毎日小学生新聞、2018. 10. 5. 熊本日日新聞、2018. 10. 1. 中日新聞、2018. 9. 28. 京都新聞、2018. 9. 26. 信濃毎日新聞、2018. 9. 23. 宮崎日日新聞、2018. 9. 22. 静岡新聞、沖縄タイムズ、日本経済新聞、読売新聞、毎日新聞

【主催シンポジウム】

計画・倉谷滋

1. The 1st AsiaEvo Conference “New answers to classic morphological questions” at: Sheraton Daimsha Resort Hotel, Shenzhen, China 2018年4月18日（オーガナイザー：倉谷滋）
2. The 1st AsiaEvo Conference “Mapping vertebrate musculoskeletal evolution on phylogeny” at: Sheraton Daimsha Resort Hotel, Shenzhen, China 2018年4月18日（オーガナイザー：平沢達矢）
3. 6th TURTLE EVOLUTION Symposium at: Waseda campus, Waseda University, 2018年5月24-28日（オーガナイザー：倉谷滋）

計画・金子邦彦

1. 第20回日本進化学会シンポジウム「遺伝情報の起源、揺らぎ、進化」（東京）2018年8月24日（オーガナイザー：金子邦彦、竹内信人）
2. 7th Euro Evo Devo シンポジウム “Evolutionary dynamics to shape phenotype and direction in evolution” (Galway, Ireland) 2018年6月29日（オーガナイザー：Koichi Fujimoto, Paul Francois）
3. 7th Euro Evo Devo シンポジウム “Phenotypic robustness, fluctuations and plasticity” (Galway, Ireland) 2018年6月27日（オーガナイザー：Naoki Irie, Kunihiko Kaneko）
4. The 1st Asia Evo Conference シンポジウム “Phenotypic evolvability” at: Sheraton Daimsha Resort Hotel, Shenzhen, China 2018年4月18日（オーガナイザー：Naoki Irie, Kunihiko Kaneko）

計画・入江直樹

1. 日本進化学会 「表現型揺らぎから探る進化の方向性と拘束」（東京）2018年8月23日
2. The 1st AsiaEvo conference “Cost of complexity” hypothesis supported in animal embryonic evolution?” at Sheraton Daimsha Resort Hotel, Shenzhen, China 2018年4月18日（オーガナイザー：入江直樹）

計画・深津武馬

1. The 1st AsiaEvo Conference, “Evolution of Symbiosis” at Sheraton Daimsha Resort Hotel, Shenzhen, China 2018年4月20日（オーガナイザー：深津武馬）

計画・古澤力

1. 第20回日本進化学会大会シンポジウム「表現型揺らぎから探る進化の方向性と拘束」（東京）2018年8月23日（オーガナイザー：古澤力, 入江直樹）

計画・長谷部光泰

1. 第82回日本植物学会大会シンポジウム「新規モデル植物を作ろう：ゲノム解読と形質転換系の確立」（広島）2018年9月15日（オーガナイザー：長谷部光泰）

【アウトリーチ活動】

領域活動を領域web pageでニュースレターとして15号を公開した。

計画・金子邦彦 生命誌研究館ミニシンポジウム、2017.7.15、「形作りと細胞周期の関係」約50人、計画・入江直樹 国際生物オリンピック日本委員会、高校生向け講演、2018.8.18、「進化発生生物学って何？」約50人、計画・深津武馬 産業技術総合研究所つくばセンター一般公開、2018.7.21、「昆虫類の共生微生物 驚くべき生物機能」約200名、産業技術総合研究所つくばセンター一般公開、2017.7.22、「昆虫類の共生微生物 驚くべき生物機能」約200名、計画・長谷部光泰 食虫植物の知恵、2017.11、TIERRA プラス（日立建機 GLOBAL 情報誌、部数不明）、公募・守野孔明 山形南高校 つくば研修、2018.11。「研究室訪問」における講義・実習、公募・土松隆志 第2回千葉大学・若手植物科学の会、2018.10.9 「若手研究者による進化・植物科学関連の研究紹介」約70名、公募・岡田泰和 TV番組（又吉直樹のヘウレカ！NHK）出演、2019.3.27、公募・小藪大輔 東京大学総合研究博物館インターメディアテクレクチャー・シリーズ『東大教室 2018 夏』、2018.8.29、「骨の教室」112人；東京大学駒場博物館特別展『博物館に学ぶ進化と多様性』制作展示、2018.8.22-9.24、来場者2639人；日本進化学会市民公開イベント「博物標本から進化を語る」2018年8月25日、約245人；東京動物園協会友の会発行「どうぶつと動物園」2018年夏号、「体のつくり方から読み解く哺乳類のくらしと進化」（部数不明）、公募・田中幹子 「進化のプログラムを探せ！ヒレから四肢へ形態進化の謎に迫る」TechTech No. 33, page 6-9（部数不明）、公募・晝間敬 先端シーズフォーラム、2019.1.29「気候変動時代を生きる～植物と微生物の共生による農業先端技術～」約100人、公募・新美輝幸 OKAZAKI（情報誌）「研究紹介」No.58、2019年2月、7,000部；葵中学校出前授業、2018.12.4、「多様な昆虫には不思議がいっぱい！」約243名；竜南中学校出前授業、2018.10.16、「多様な昆虫には不思議がいっぱい！」40名

【受賞】

計画・倉谷滋 日本進化学会教育啓発賞、計画・金子邦彦 第20回日本進化学会 優秀ポスター発表賞（研究協力者：学生）、計画・深津武馬 沖縄研究奨励賞（分担者）、公募・田村宏治 日本進化学会学会賞、木村資生賞、日本動物学会学会賞、公募・守野孔明 発生物学会発表賞、筑波大学若手教員奨励賞、成茂動物科学振興賞（日本動物学会）、公募・土松隆志（奨励賞（日本植物学会）、公募・上野博史 Best poster awards in Protein Engineering Canada Conference 2018、公募・石川由希 内藤コンファレンス ポスター賞、公募・晝間敬 学術奨励賞（日本植物病理学会）、公募・安岡有理 若手優秀発表賞（日本進化学会）

6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

本領域の大きな特徴は、分子から動植物、そして生態系まで様々な系を研究対象とした進化生物学者と、物理学を背景とした理論研究者が密に連携し、実験・理論・大規模情報解析を統合的に活用し、進化生物学にとって残された本質的な問題にアプローチする点にある。実際、対象とする進化現象に十分な多様性を有し、かつ異分野融合研究を推進できる研究組織として推進してきただけでなく、全ての計画班と公募班が有機的な共同研究が取れる体制を構築してきた。

図1に本領域の研究組織を示す。分子から生態系そして理論研究と、さまざまな系を研究対象とした計画班/公募班から構成される。また本領域の特徴として、研究代表者の大半が30歳代あるいは40歳代の研究者から構成される点が挙げられる。こうした若手/中堅を中心とした組織において、進化生物学と物理学の異分野融合が促進され、生物進化研究の新たな潮流が生まれてくることを目指す。

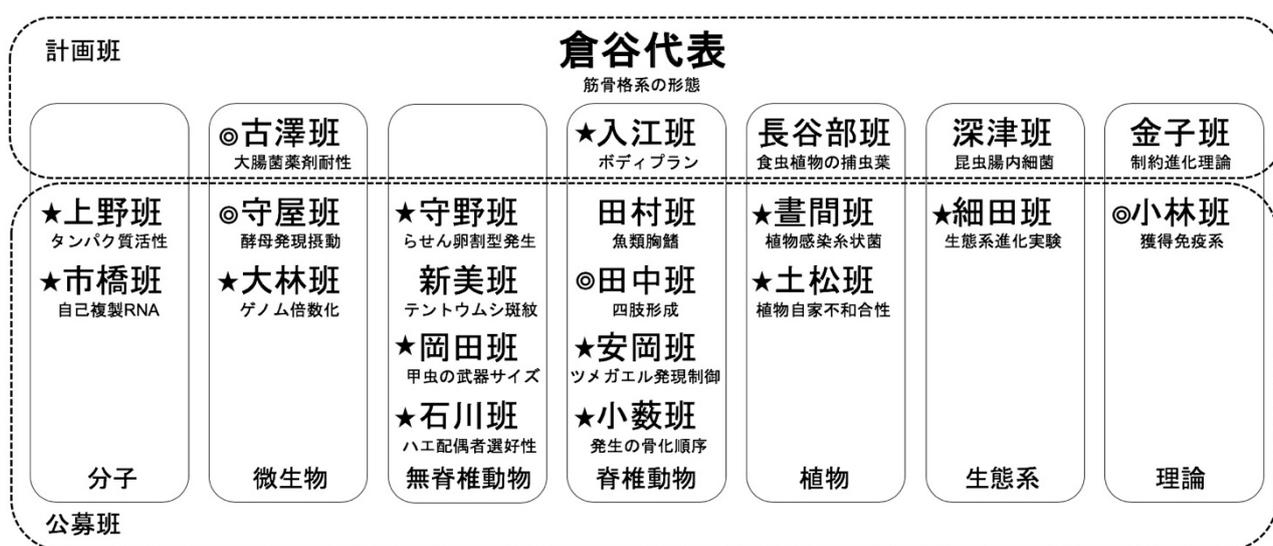


図1: 本領域の研究組織。★は代表者の採択時年齢が30歳代、◎は40歳代の計画班/公募班を示す。

以下、研究組織間の連携を促進するための運営体制を記す。

(1) 領域会議・ニュースレター:

本領域は、表現型揺らぎと進化的制約・方向性の関係を明らかにするという共通の目標を持ち研究を行っているが、それぞれの班が異なる研究対象と進化現象を研究しているため、班員間の意見交換が重要となる。年2回の領域会議において、できるだけ時間を取り議論を深めている。また、ニュースレターは8号/年程度をweb上で発行し、領域内での情報交換に役立てている。

(2) 大規模解析支援:

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。こうした大量データが得られる実験系においては、適切な実験デザインとインフォマティクス解析が必要となる。それらをサポートすることを目的として、大規模解析支援班を設置している。大規模支援班は総括班分担者の長谷部と重信に加えて博士研究員1名と技術支援員で構成され、各班への技術支援のほか、領域内で共有できる解析パイプラインの開発も手がけている。例えば、支援班は数百単位のRNAseqを効率よく行うことのできる技術を確認することに成功し、この手法を利用した解析を複数の班の課題に適用している。また、新しいナノポアシーケン

シングやシングルセル RNAseq などの新しい次世代シーケンシング技術を積極的に取り入れ、領域内で技術と情報を共有できる体制を整えている。また、年に 2 回大規模解析情報交換会を開催している。

総括班予算で新型シーケンサー、サンプル調製のための機器や大規模解析対応並列計算機などを導入した。これらの大規模解析用の機器は基礎生物学研究所に集約し、専門のオペレータを配置して効率の良い運用を行なっている。

大規模解析の支援にあたっては、年に 2 回程度支援募集を行い、提出された申請書をワーキンググループで検討したのちに大規模解析支援委員会で審議の上で採否を決定する審査体制を敷いている。2017 年度は 2 件、2018 年度は 9 件（計画班 4 件・公募班 5 件）、2019 年度前期は 6 件（計画班 2 件・公募班 4 件）を採択した。支援内容は、超多サンプル、ロングリードによるゲノム解読、非モデル生物の新規ゲノム解読、細菌叢解析、シングルセル RNAseq、HiC など多岐にわたる。各班と支援チームとの緊密な連携のもと進められており、人的交流も活発である。

(3) 理論解析支援 :

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が領域内で行われる必要がある。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、総括班分担の古澤と金子が中心となり理論解析支援班が構成されている。

理論解析支援班には二つの活動がある。第一の活動は、必要とする班と共同研究を行い、理論解析を支援することである。図 2 に、本領域において現在進行中となっている理論解析支援班による共同研究を示す。各班の研究内容と進展に依存し、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。

理論解析支援班の第二の活動として、これまでに 4 回の理論情報交換会を開催してきた。この交換会は、領域が目指す制約進化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いる。これまでに、金子を始めとした理論解析支援班メンバーによる講演や、外部講師による講演が行われ、領域の方向性に関する活発な議論が行われた。また、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が行われた。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。

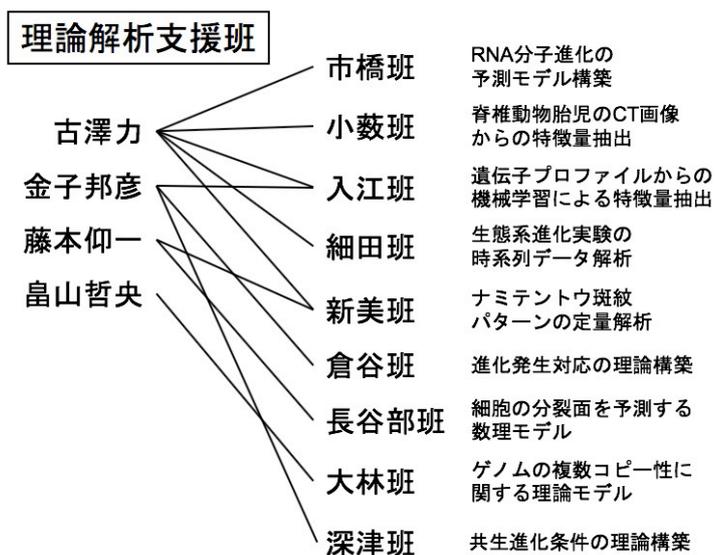


図2: 進行中の理論解析支援

7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

本領域では、実験・理論・大規模情報解析を自在に活用できる若手研究者の育成を目指しており、若手ワークショップや国内・国際シンポジウムへの参加や企画、派遣助成といった取り組みに加えて、年2回の大規模情報交換会と年3回の理論情報交換会を通して若手育成を行っている。

特に、本課題計画班の長谷部・倉谷・深津・入江・古澤が参画した新学術領域「複合適応形質の遺伝子基盤解明（長谷部代表、2009～2014年、事後評価A+）」において、若手が主体となって様々な企画を展開する若手ワーキング・グループ（計画班の入江は当時の若手メンバー）の活動が非常に有効であったことを受け、本課題でも領域内のポストドク及び大学院生で構成される若手ワーキング・グループを立ち上げた。2018年12月に開催した若手ワークショップでは、学生・ポストドクなどの若手が主体的に活動し、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という意味において非常に実りあるワークショップとなった（領域ニュースレターにも掲載。<http://www.constrained-evo.org/docs/CDENewsVol2No5.pdf>）。また、その前後に開催された大規模情報交換会及び、理論情報交換会では、若手ワーキンググループからの提案を受け、大規模情報の解析方法とプログラミング言語Pythonを用いた進化シミュレーション解析を行い、実験・大規模情報解析・理論解析を実際に体験してもらうという企画を開催した。目的は領域内の若手育成であるが、公開シンポジウムと位置づけることで、領域内の研究班にとらわれない講演者・参加者も参加し、幅広い議論ができたことも大きな意味があった。

本領域では、実験・理論・大規模情報解析を統合的に扱うことができる若手を育成するだけでなく、国際的な活躍も重視している。これを踏まえ、本領域ではこれまでポストドクや学部生・大学院生の国際交流（派遣と招聘）を、国際活動支援班を通すなどして積極的に行ってきた。既に若手の国際交流実績として、国際会議へのポストドク派遣・招聘（1件・長谷部、2件・深津、3件・倉谷）、大学院生派遣（2件・金子、1件・新美）、グレゴール・メンデル研究所、Wildlife Watch Group/Nepalへの派遣（2件・土松）がある。また、アメリカ（ミシガン大学、ミュンヘン大学から各1件・古澤）及びインドネシア生命科学国際研究所（i3L）からの学部生受け入れ（1件・入江）、オーストラリア若手研究者との共同研究1件（小藪）に加え、Biological intelligenceの理解にむけた交流研究（1件・小林）でも若手を派遣し、若いうちから世界を舞台に活動する若手が育つ環境構築に取り組んでいる。また、計画班の入江はアジア圏初の国際的な進化学ミーティングとしてAsiaEvo Conferenceを海外の若手研究者らと立ち上げ、中国・深センにて開催した（開催時39歳）。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を含む国際ジャーナル10誌のEditor陣も集う国際会議となった。

なお、2019年度はすでに進化学会でのワークショップに講演者として、領域の若手ワーキング・グループから若手5名が出席することが決まっている他、発生生物学会でも公募班の守野（今年度30歳）が若手向けの2泊3日のシンポジウムを企画・運営することが決まっており、本領域の若手の活動範囲は今後も大きく展開していくことを予想している。

8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

本領域では大規模解析支援班を総括班に設置し、本領域の要の実験となる大規模塩基配列決定と情報解析支援を実施している。支援対象、支援内容については、大規模解析支援ワーキンググループ（長谷部、重信、古澤、入江）が個別課題について、申請者との間で最適最節約的な実験を考案した後、大規模解析支援委員会（総括班分担者全員）で予算を勘案して優先順位を決定している。支援には本領域に最適な備品を総括班予算から購入し、共同利用研究のノウハウの蓄積している基礎生物学研究所に機器を設置し、研究者や若手研究者が同研究所で短期間滞在して実験を行えるようにした。

<購入した主要な共同利用備品>

平成 29 年度

次世代DNAシーケンシングシステム（NextSeq550） 36,828 千円
遺伝子解析計算機（HPE Apollo r200 シリーズ・HEP DL380 Gen10 シリーズ） 14,612 千円
超長鎖DNA自動抽出装置（Sage HLS HLS0001） 8,208 千円
ナノポアDNAシーケンサー（GridON x5 Starter Pack） 7,560 千円
微量対応型高速自動分注装置（Mantis V3.2） 6,696 千円
自動分注装置（QIAgilinty HEPA/V PC Priority） 3,864 千円
クリーンゾーン装置（興研 KOACH T 500-F） 1,944 千円
10TB ディスク 1,598 千円

平成 30 年度

DNA切断装置（Covaris M220） 4,519 千円
10TB ディスク 1,442 千円

9. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

藤山秋佐夫（情報・システム研究機構国立遺伝学研究所・特任教授）

本領域は、微生物から脊椎動物まで、広範かつ異なる進化背景をもつ生物を対象に、進化的多様性に制約と方向性が生じるメカニズムについて、ゲノム科学の導入により大きなパラダイムシフトの起きた現代の生物学・進化学と、統計物理学に基づく理論を融合させた多様な研究を実施、洞察を深めると同時に、新たな研究領域の確立を目指している。生命現象に対する「分子的揺らぎ」等の物理学的考え方の導入は、1960年代以来の生物物理学に遡るが、分子レベルから一挙に個体、種レベルでの生命現象の理解に踏み込む当領域の目標設定と意気込みは斬新で、高く評価できる。特に、個々の研究者にとってはリスクが高い課題を、グループ研究として実現しようとする点も評価したい。このため、領域運営に際しては、ステアリンググループがリーダーシップを発揮し、研究班間の連携や人材育成、領域外への情報発信に努められることを期待したい。また、スピノフとして、「過去にどのような表現型進化の制約が存在したかに加え、今後どのような表現型が進化しやすいかを、ある程度確率論的に議論・予測できるようになる（本報告書より抜粋）」ならば、基礎生物学への貢献以外に、本報告書で取り上げられている抗生物質耐性遺伝子の問題以外にも、医療上重要ながん細胞/組織の進化、薬剤応答や、個体の生涯で生じる変異や集団内の多様性といったより広範な医学・生物学の喫緊の応用問題に対して一定の解を提供できる可能性も期待できる。

佐藤矩行（沖縄科学技術大学院大学・マリンゲノミクスユニット・教授）

研究は研究者が自ら発想し実行する以上、新学術研究といえど、研究の方向性と求められる成果は研究者自身の素養と活力に依存しないではおれない。本研究領域の大きな特徴は6名の計画班員の個性の豊かさや独創性、かつ活発に研究を展開する力にある。加えて、倉谷・金子を初めとする計画班員の、進化という一部哲学的・歴史的な理解をも必要とするこの学問分野に関する思索豊かな議論が領域会議で披露され、若手公募班員に進化の不思議さと深さを理解させ、挑戦する勇気を喚起していることも大きな特徴であり、新学術としては稀にみる楽しい領域研究である。「進化の制約と方向性」の理解を目指すため、本領域研究では二つの研究方法からのアプローチが進められている。一つは進化発生生物学的方法、いま一つはより単純な実験系に落とし込んだ理論解析的方法であり、両者の融合の先に進化の制約と方向性の共通原理を見出すことが目論まれる。しかしこれは非常にチャレンジングなことであり、一部には単純化し過ぎと思える公募研究も無きにしもあらずという感を受け、この難しい問題に向けた融合的成果はまだまだ先にあるように感じられる。一方で、ゲノム・トランスクリプトーム支援チームが強力に各研究を支援、両者の橋渡しの役割を果たす可能性があり、今後を期待したい。公募研究でも、若手研究者と女性研究者がバランス良く選ばれ、進化の理解に果敢に挑戦しようとする非常に興味深い研究が多い。それぞれの今後の発展を願う。本領域が始まってまだ2年と少しということを考えれば、研究そのもの、若手の育成、国際性の発展などほぼ全てが及第点を突破している。しかし、「進化の制約と方向性の理解」という目標の大きさを考えれば、適当な時期に、領域全体として何が必要か、もう一度立ち止まって考えることも必要かもしれない。それと関係するかどうかは定かでないが、領域期間内での前半・後半の公募班の入れ替えを最小限にとどめ、4年ないし5年で何ができるのか、大きく構えた大胆な研究を期待したい。

津田一郎（中部大学・創発学術院・教授）

本領域は表現型揺らぎと進化的制約の関係を定量的に明らかにしようとする野心的なプロジェクトである。非常に高い評価を得た長谷部新学術の成果を基盤にし、さらに進化にかかる拘束条件の発見とそれによる進化の方向性を決定する機構を解明しようとしており生物学の核心を突くものである。また、本領域では線形応答理論を進化の階層にまで拡張した揺らぎ応答進化理論と遺伝子、タンパク質、細胞、組織の各階層ならびに階層間の相互作用に関する定量的および構造的な実験研究との緊密な協働作業が行われており、将来の進化学の更なる発展を期待させるところ大である。進化研究を定量的なレベルにおいて深めることで新たな生命像の確立が期待される。揺らぎ応答進化理論は単細胞生物の大腸菌を用いた進化実験では実証されたが、これが多細胞生物にまで適用できるかを検証することは表現型揺らぎと進化における拘束の固定化/発展との関係を解明するうえで突破口の一つになるものと推察され、大いに期待される。短時間の表現型揺らぎがいかにして長時間スケールの進化的制約を導くのか、エピジェネティックな問題と併せて解明されることが期待される。また、進化的制約の理論的背景も細胞モデルのシミュレーションから示唆される結果を得ており、今後の研究に弾みがつくと

思われる。領域代表自身が質の高い研究に裏打ちされた明確な生命感をもって領域運営に携わっていることが、若手研究者に決定的な信頼感を与えているように感じる。領域代表のリーダーシップのもと各計画班が有機的に連携し、公募班の採択にも工夫が見られた。実際、公募班の参加により、表現型揺らぎと進化制約性の関係に関して当初予想以上の成果が上がっている。領域会議に工夫が見られ、多くの若手研究者、女性研究者が活発に議論に参加していることは素晴らしい。一つ注文があるとするれば、実験データの解析手法に関して定量解析を行う以上解析の厳密性をさらに意識してほしい。各解析手法の適用範囲、すなわち適用限界を明確に意識することが必要であり、データ解析のチュートリアルを行った方が良いと判断する。

伏見譲（埼玉大学・名誉教授）

魅力的な切り口の新進化理論の適用範囲の調査と、より包括的な理論へ発展させるための作業が着実に進捗していると評価できるが、次の諸点を指摘しておきたい。

1. 用語「表現型ゆらぎ」の定義が新学術領域内で共有されているのだろうか。
2. 用語「表現型進化」の定義が新学術領域内で共有されているのだろうか。
3. 今後の計画として、相同組換え（有性生殖）の効果を理論に取り入れると宣言されていることに期待したい。当領域は長大ゲノム生物種の進化も扱っているため、これは必須であろう。遺伝子型ゆらぎが、微小ゆらぎではなく大規模ゆらぎとなるし、「制約のある」ランダムゆらぎとなるから、理論化はかなりの困難が予想されるが、ゆらぎ応答進化理論のステップアップとなると期待できる。
4. 生物普遍性研究の精神をもっと強調すべきではないか。進化的保存性（制約）は分子レベルで最も顕著で、セントラルドグマ関連分子情報ネットワークやエネルギー代謝を始めとする多くの代謝経路は保存性が高い。これは生体高分子として核酸とタンパク質が選ばれた（これらは進化的保存性が最も高い）段階で、それらの物性によって制約されたのだろう。この方面の公募研究はないのだろうか。

郷通子（名古屋大学・名誉教授）

本領域研究の目的は、進化学の現状を鋭く分析し、進化学に大きな変革をもたらすものである。「生物進化の一般法則として、自然選択理論と中立進化理論がある。しかし、これらの理論は表現型や変異の無方向性を前提にしており、実際に生物進化の多様性に偏りがあるという事実を説明できない。本研究領域では、多様性や表現型の偏り、あるいはそれをもたらす何らかの「制約」がどのように進化するのかを理論・大規模データ・実験の3つの側面から研究し、進化の制約と方向性を説明する進化制約理論を構築することを目指す。」と書かれている。本研究の特色として、①代表者の大半が30歳代あるいは40歳代の研究者から構成されている点が挙げられる。②さらに、このような若手/中堅を中心とした組織において、進化生物学と物理学の異分野融合が、実質的に促進され、生物進化研究の新たな潮流が、倉谷滋領域代表のリーダーシップにより、日本から世界に向けて発信されている。

本研究には、2つの支援システム：大規模解析支援と理論解析支援のシステムを構築し、理論解析支援班として、4名の班員が、理論解析支援班以外の9つの班の実験研究との共同研究を進めるなど、極めてユニークな仕組みを構築して、積極的な連携が進んでいる。

本領域では、すでに、統計物理学の揺らぎと実験進化の測定結果との関係を明らかにするなど、これまでの進化学枠組みを大きく超える、目覚ましい研究成果をあげており、わが国の基礎研究、しかも領域融合の稀に見る優れた成果をあげ始めている。研究領域の推進方法と予定として、以下のように記述されている。「本領域は、進化学全体における普遍的な原理を探求するため、分子から生態系レベルにわたる多様な生物材料と、多様な進化現象（遺伝子発現プロファイル進化、環境耐性進化、発生進化、共生進化等）を対象とし、個体間差や環境変化による表現型変化、発生上の揺らぎなど、短期的時間スケールで観察される表現型揺らぎを定量し、長期的な時間スケールで起こる表現型進化の制約や方向性との関係を理論・実験・情報解析の3つの側面から統合的に研究する」。本領域の極めて優れた特色は、統計物理学を背景とした理論物理学を包括し、表現型の制約や方向性に関する進化について、物理学の統一的な視点から理解しようとする点にある。これまでの進化学において、このように物理学が生物進化の研究に、ダイレクトに抱合される研究体制は世界的にも、おそらく例が無い。この特色ある研究体制が、研究成果に、極めて鮮明に投影されており、国際的にも、突出する研究の特色となっている。

10. 今後の研究領域の推進方策（2ページ以内）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

研究領域の推進方策と予定

本領域は、進化学全体における普遍的な原理を探求するため、分子から生態系レベルにわたる多様な生物材料と、多様な進化現象（遺伝子発現プロファイル進化、環境耐性進化、発生進化、共生進化等）を対象とし、個体間差や環境変化による表現型変化、発生上の揺らぎなど、短期的時間スケールで観察される表現型揺らぎを定量し、長期的な時間スケールで起こる表現型進化の制約や方向性との関係を理論・実験・情報解析の3つの側面から統合的に研究する。それに基づき、「揺らぎ応答進化理論」の検証と修正を行い、制約進化理論を構築する。この目的に向けて、[研究1] 表現型の揺らぎ・環境応答の定量解析、[研究2] 進化的制約・方向性の定量解析、[研究3] 制約進化理論の構築、の3項目のもとに研究を行う。

発足から2年の間、総括班による理論、情報解析、実験の融合を通して、総括班と各班が連携し順調に研究を進めてきており、すでに、多細胞生物を含めこれまで確認されていなかった生物や生命現象において揺らぎと進化的保存の相関がみえてきている。領域会議では各研究班それぞれが研究実績を発表し、十分なディスカッションの時間を設けることにより、時に厳しく、また深遠な科学的吟味と相互評価を行うべく努めてきた。領域内の大学院生・ポスドクが自ら企画・運営を行う領域・若手ワークショップでも、同じくディスカッションを重視した公開企画となり、科学的検証が進んでいない概念にどう定量化・検証可能性のメスを入れていくかについて議論を重ねる熱を帯びた集会となった。こうした未知の領域に踏み込む姿勢を重視しながら、残された期間も理論・実験・大規模情報解析を統合的に活用した研究体制を維持、促進していく予定である。

領域内の連携は、領域会議、若手ワークショップ、ニュースレターを通じた交流のみならず、各班間の共同研究も進みつつあり、異なる分野間でのシナジー効果も生まれ始めている。理論・実験・大規模情報解析の3大アプローチを束ねるため、今後も領域内交流を推進していく方針である。また、進化可能性を対象にした大型研究プロジェクトは、世界的にみても目新しく、研究対象となる生物や生命現象も多岐に渡る上に、実効的な研究体制を整えたユニークなものである。こうした特徴を武器に、領域が目指す新しい学術的潮流を世界に広げることも行ってきた。すでに本領域ではアジア圏で初の国際的な進化学ミーティング、AsiaEvoを立ち上げることに成功している。特に近年、欧米に加えて、中国を中心にゲノム解読や非常に重要な化石が相次いで報告されており、東アジア圏は進化学において一大拠点になりつつある。こうした中で日本の進化学研究者がさらなるリーダーシップを発揮し、領域が生み出す学術的潮流のうねりを世界に広げていく予定である。

領域研究を推進する上での問題点と今後の対応策、公募研究での戦略的な補充

特に大きな問題点なく順調に領域での研究が進んでいるが、強いて挙げるとすれば、「進化における揺らぎと方向性」という、定量化や検証が進んでいない困難なテーマにあえてチャレンジしている点である。科学の歴史を振り返れば、観念的な議論や疑似科学すら混ざりうる問題の中から、ブレイクスルーを経て新たな学問領域となった例は数多くあるが、このような研究では、ややもすると実験デザインの是非、データを取ることの意味、データそのものの指し示す機構の理解、データ解析の方法論と理論的整合性に破綻を来しやすい。典型的な例としては、無計画に大規模なデータを収集し、新しい技

術こそ応用すれど、何ら学問的に新しい挑戦にならず終いというケースなどがありうる。こうした罫に陥る班員が出ないよう、領域では統計学の十分な理解、そして理論解析による論理武装を普及・推進していく。具体的には、すでに何度か行ったように、理論情報交換会や大規模情報交換会にて、座学のみならず実際にハンズオンセミナーなどを駆使して身につけていく方法も積極的に活用していく。

同様の観点から、公募研究での戦略的補充としては、新しい統計解析アプローチ、機械学習やビッグデータといった聞こえのいいテクノロジーを並べただけに終始する研究ではなく、大局的視点から進化分野におけるブレイクスルーを目指した挑戦的な課題を積極的に採択する方針である。

実験と理論を統合するために新しい進化生物学的概念的フレームワークの構築が急務と考えられるが、この実現には、各研究者が深い洞察力を養い、それを生かした活発な議論が必要と考える。

国内外の研究者との連携による組織の強化

本課題の特徴は、これまで過去の事象の記述・理解に主眼があった進化学に、進化可能性という予測性をもった理論を導入することであり、世界的にみてもユニークな研究プロジェクトである。こうした新しい学術的潮流を広げるため、計画班の金子・古澤・入江が所属する東京大学・生物普遍性機構を活用した人材交流や、国際進化学ミーティングである AsiaEvo Conference の立ち上げなどを行ってきた。すでに PI レベルでの学術交流は活発に行われているが、今後もこの方針を推し進める。また、第二回 AsiaEvo Conference は本領域の最終年度に東京で開催予定となっており、領域の成果を大々的に発信する予定である。

PI のみならず、理論・実験・大規模情報解析を自在に活用できる新しい世代の育成も大きな鍵になるとみており、本領域では若手育成に力をいれてきた。海外への派遣や海外からの若手の招聘による切磋琢磨する環境も、国際活動支援班を通してサポートしており、今後も若手が世界で活躍する場を積極的に提供していく予定である。