

領域略称名：進化制約方向性
領域番号：3902

令和4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）」
に係る研究成果報告書（研究領域）兼
事後評価報告書

「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4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

研究組織

| | |
|------------------|---|
| 1 総括班・総括班以外の計画研究 | 2 |
| 2 公募研究 | 3 |

研究領域全体に係る事項

| | |
|-------------------------------------|----|
| 3 交付決定額 | 7 |
| 4 研究領域の目的及び概要 | 8 |
| 5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況 | 10 |
| 6 研究目的の達成度及び主な成果 | 12 |
| 7 研究発表の状況 | 17 |
| 8 研究組織の連携体制 | 22 |
| 9 研究費の使用状況 | 23 |
| 10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況 | 25 |
| 11 若手研究者の育成に関する取組実績 | 26 |
| 12 総括班評価者による評価 | 27 |

研究組織

(令和4年3月末現在。ただし完了した研究課題は完了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

1 総括班・総括班以外の計画研究

| 研究項目[1] | 課題番号 研究課題名 | 研究期間 | 研究代表者 氏名 | 所属研究機関・部局・職 | 人数 [2] |
|-------------------------------------|---|----------------------|-------------|-------------------------------------|-----------|
| 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～ | 平成29年度 ～ 令和3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 | 平成29年度 ～ 令和3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 | 2 |
| 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 | 平成29年度 ～ 令和3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 | 平成29年度 ～ 令和3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 | 3 |
| A04 計 | 17H06388 昆虫-微生物共生可能性の探索と分子基盤の解明 | 平成29年度 ～ 令和3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 | 8 |
| 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 | 平成29年度 ～ 令和3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 | 3 |
| A06 計 | 17H06390 (廃止) 摂動実験を用いた食虫植物の捕虫葉進化機構の解明 | 平成29年度 ～ 令和2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 | 2 |
| 総括班・総括班以外の計画研究 計 6 件 (廃止を含む) | | | | | |

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

2 公募研究

| 研究項目[1] | 課題番号 研究課題名 | 研究期間 | 研究代表者 氏名 | 所属研究機関・部局・職 | 人数 [2] |
|----------|--|------------------------|-------------|------------------------|-----------|
| 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 | 平成 30 年度 ～ 令和元年度 | 田村 宏治 | 東北大学・大学院生命科学 研究科・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 | 平成 30 年度 ～ 令和元年度 | 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 | 平成 30 年度 ～ 令和元年度 | 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進化原理の探索と普遍構造の探求 | 平成 30 年度 ～ 令和元年度 | 小林 徹也 | 東京大学・生産技術研究所・ 准教授 | 1 |
| A07 公 | 18H04815 武器と性形質進化における発生の拘束と可塑性 | 平成 30 年度 ～ 令和元年度 | 岡田 泰和 | 東京都立大学・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 | 令和 30 年度 ～ 令和元年度 | 小藪 大輔 | 武蔵野美術大学・造形学 部・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 | 令和 30 年度 ～ 令和元年度 | 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— | 令和 30 年度 ～ 令和元年度 | 田中 幹子 | 東京工業大学・生命理工学 院・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 | 令和 30 年度 ～ 令和元年度 | 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 | 平成 30 年度 ～ 令和元年度 | 市橋 伯一 | 東京大学・大学院総合文化 研究科・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 | 平成 30 年度 ～ 令和元年度 | 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 | 平成 30 年度 ～ 令和元年度 | 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 発現量揺らぎ一適応系により探るプロテオームの制約条件とその適応一進化への影響 | 平成 30 年度 ～ 令和元年度 | 守屋 央朗 | 岡山大学・環境生命科学研究所・准教授 | 1 |
| A07 公 | 18H04825 ネッタイツメガエル胚発生における転写因子一標的遺伝子関係の揺らぎ測定 | 平成 30 年度 ～ 令和元年度 | 安岡 有理 | 国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・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～ | 平成 30 年度 ～ 令和元年度 | 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・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 | 平成 30 年度 ～ 令和元年度 | 新美 輝幸 | 基礎生物学研究所・進化発生研究部門・教授 | 1 |
| A07 公 | 20H04854 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 | 令和 2 年度 ～ 令和 3 年度 | 阿部 玄武 | 東北大学・大学院生命科学研究所・助教 | 1 |
| A07 公 | 20H04855 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 | 令和 2 年度 ～ 令和 3 年度 | 守野 孔明 | 筑波大学・生命環境系・助教 | 1 |
| A07 公 | 20H04856 特異的相互作用の進化：植物自家不和合性をういた理論と再現実験によるアプローチ | 令和 2 年度 ～ 令和 3 年度 | 土松 隆志 | 東京大学・大学院理学系研究科・准教授 | 1 |
| A07 公 | 20H04857 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 | 令和 2 年度 ～ 令和 3 年度 | 高橋 佑磨 | 千葉大学・大学院理学研究院・准教授 | 1 |
| A07 公 | 20H04858 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 | 令和 2 年度 ～ 令和 3 年度 | 東山 大毅 | 東京大学・医学系研究科・特任研究員 | 1 |
| A07 公 | 20H04859 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 | 令和 2 年度 ～ 令和 3 年度 | 市橋 伯一 | 東京大学・大学院総合文化研究科・教授 | 1 |
| A07 公 | 20H04860 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 | 令和 2 年度 ～ 令和 3 年度 | 鈴木 郁夫 | 東京大学・大学院理学系研究科・准教授 | 1 |

| | | | | | |
|----------|--|---------------------|--------|---------------------------------|---|
| A07 公 | 20H04862 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 | 令和2年度 ～ 令和3年度 | 大林 龍胆 | 静岡大学・理学部・助教 | 1 |
| A07 公 | 20H04863 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 | 令和2年度 ～ 令和3年度 | 田中 幹子 | 東京工業大学・生命理工学院・教授 | 1 |
| A07 公 | 20H04864 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 | 令和2年度 ～ 令和3年度 | 寺島 浩行 | 長崎大学・熱帯医学研究所・助教 | 1 |
| A07 公 | 20H04865 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 | 令和2年度 ～ 令和3年度 | 石川 由希 | 名古屋大学・大学院理学研究科・講師 | 1 |
| A07 公 | 20H04866 (廃止) 細胞ターンオーバーを介した表現型制約とその分子基盤の解明 | 令和2年度 ～ 令和2年度 | 大澤 志津江 | 名古屋大学・大学院理学研究科・教授 | 1 |
| A07 公 | 20H04867 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 | 令和2年度 ～ 令和3年度 | 鈴木 孝幸 | 名古屋大学・大学院生命農学研究科・准教授 | 1 |
| A07 公 | 20H04868 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 | 令和2年度 ～ 令和3年度 | 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 | 1 |
| A07 公 | 20H04870 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 | 令和2年度 ～ 令和3年度 | 守屋 央朗 | 岡山大学学術研究院環境生命科学学域・准教授 | 1 |
| A07 公 | 20H04871 自己組織化過程における細胞の揺らぎと対称性の破れ | 令和2年度 ～ 令和3年度 | 守山 裕大 | 青山学院大学・理工学部・助教 | 1 |
| A07 公 | 20H04873 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 | 令和2年度 ～ 令和3年度 | 石川 麻乃 | 東京大学・大学院新領域創成科学研究科・准教授 | 1 |
| A07 公 | 20H04874 (廃止) 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 | 令和2年度 ～ 令和2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 |
| A07 公 | 20H04875 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 | 令和2年度 ～ 令和3年度 | 安岡 有理 | 国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・研究員 | 1 |

| | | | | | |
|----------------------------|--|---------------------|-------|-------------------------------------|---|
| A07 公 | 20H04876 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 | 令和2年度 ～ 令和3年度 | 森下 喜弘 | 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 | 1 |
| 公募研究 計 36 件 (廃止を含む) | | | | | |

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

研究領域全体に係る事項

3 交付決定額

| 年度 | 合計 | 直接経費 | 間接経費 |
|----------|-----------------|-----------------|---------------|
| 平成 29 年度 | 353,340,000 円 | 271,800,000 円 | 81,540,000 円 |
| 平成 30 年度 | 337,480,000 円 | 259,600,000 円 | 77,880,000 円 |
| 令和元年度 | 314,080,000 円 | 241,600,000 円 | 72,480,000 円 |
| 令和 2 年度 | 318,110,000 円 | 244,700,000 円 | 73,410,000 円 |
| 令和 3 年度 | 285,610,000 円 | 219,700,000 円 | 65,910,000 円 |
| 合計 | 1,608,620,000 円 | 1,237,400,000 円 | 371,220,000 円 |

4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

【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することはない。動物の胚発生過程における遺伝子発現レベルにおいても、遺伝子発現プロファイルの多様性が保守的となる段階がある。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い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、いまだ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

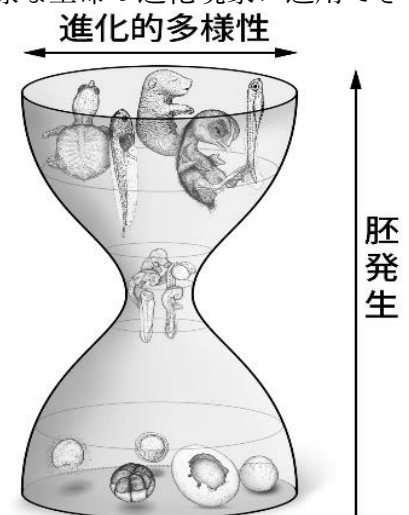


図1：限られた多様性の例
遺伝子レベルでなぜか多様性が著しく乏しい発生段階が存在することを示した発生砂時計モデル(図は *Nat. comm.* 2011, *Nat. Genet.* 2013)

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* を俟つまでもなく、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・制御する新規の薬剤・投薬手法の開発に繋がる可能性も十分にある。

5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価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、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

(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)

コメント1：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。

本領域の公募班代表者は半数以上が採択時に39歳以下であり、比較的若い研究者を中心とする領域である。総括班活動として、大規模なデータ解析、理論研究、そして実験（統計学的視点に立った実験デザイン構築を含む）を横断的に活用できる若手研究者・大学院生の育成を重要なミッションとした。具体的には、このミッションを達成するための戦略として以下の項目を実施した。

・若手ワークショップの開催

領域内の若手研究者の相互作用を活性化し、研究集会をオーガナイズする経験を積ませることを目的として、6回の領域内若手ワークショップの開催を支援した。例えば2019年12月には、若手研究者・大学院生6名をオーガナイザーとして、「発生拘束の理解とその応用」と題した若手ワークショップが開催された。そこでは、「揺らぎと進化の方向性における普遍性について」や「表現型揺らぎの測定の難しさについて」などのテーマでグループ討論が行われた。若手研究者が議論をリードし、本領域の範囲を超えて今後の進化研究が進むべき方向性が議論された。この若手ワークショップに関しては、領域ニューズレター Vol. 3 No. 8 (<https://constrained-evo.org/news.html> より参照可) に開催報告がまとめられている。

・大規模情報交換会/理論情報交換会の開催

大規模なデータ解析や理論研究を理解し、自ら解析を進めることが出来る若手研究者の育成を目的として、年2回の大規模解析情報交換会と理論情報交換会を開催した。情報交換会には2つの形式がある。1つは領域内外からの講師によるプレゼンテーションを元に議論をする形式で、例えば2019年4月に行われた理論情報交換会では、信州大学の浅見崇比呂先生による「螺旋卵割の量的左右性と胸像体の進化力」と題した講演の後に、表現型の揺らぎに関して多くの若手も加わった活発な議論が行われた。2018年12月に行われた大規模解析情報交換会では、基礎生物学研究所の内山郁夫先生による「オーソログ解析の基礎から応用まで」と題した講演から、オーソログ解析の基礎からデータベースやアルゴリズムの最先端の知識までを習得した。

もう一つの形式として、コンピュータを前にして手を動かすことにより技術を習得するハンズオンセミナーが行われた。例えば2018年12月に行われた理論情報交換会では、Pythonによる進化シミュレーションの実習を行った。42名の参加者のほとんどが若手の実験研究者で、プログラミングの経験が乏しかったにもかかわらず、ほぼ全ての参加者が1日で遺伝子制御ネットワークの進化シミュレーションを実装し解析をするまでに至った（詳細は領域ニューズレター Vol. 2 No. 5を参照）。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、これまで両者に存在した障壁を感じさせない次世代の若手研究者の育成を行った。

・海外渡航支援

若手研究者に国際的な経験を積ませるため、総括班によって海外渡航の積極的な支援を行った。申請のあった学部生（4件）、大学院生（3件）、博士研究員（6件）の国際会議への派遣を行い、若手研究者の活躍の機会を広げる活動を行った。

・国際オンラインセミナーの開催

コロナ禍において海外渡航が難しい状況において、若手研究者の国際的なネットワーク構築を支援することを目的の一つとして、若手研究者をオーガナイザーとした国際オンラインセミナーを企画した。6件の国際セミナーについて、招待講演者の選定・交渉・司会までを若手研究者が主導した。

・若手主催の学会ワークショップ・シンポジウムの支援

若手研究者に研究集会をオーガナイズする経験と実績を積み、自らの研究をアピールする機会を設けることを目的として、学会におけるワークショップ・シンポジウム開催を支援した。例えば2019年の日本進化学会では、領域の若手研究者5人をオーガナイザーとしてシンポジウム「発生がもたらす進化

の方向性」が開催された。他にも、応用動物昆虫学会、生命情報若手の会など7件の領域若手によるワークショップ・シンポジウムが開催された。

これらの支援の成果として、本領域では高く評価をされる若手研究者の育成に成功した。具体的には、文部科学大臣表彰・若手科学者賞を領域から3名が受賞するなど、12件の若手研究者賞の受賞があった。また、その育成の成果として、18名の若手研究者がキャリアアップし新規のポジションを獲得した（詳細は「11 若手研究者の育成に関する取組実績」を参照）。

（中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況）

コメント1：定量的なデータから進化に迫ろうとする試みは評価できるが、RNA進化をはじめとする分子論的な解明・議論が不足している。観察研究に留まらないよう、一層の要素還元的解析を求めたい。

RNA進化の研究を推進している市橋班の研究を引き続き支援し、観察研究に留まらないよう、進化実験とゲノム変異解析についての古澤班のサポートに加え、領域会議などで分子論的な解明、議論を深めた。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、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という発見につながった（論文投稿中）。さらに、入江班による脊索動物の発生過程の解析において、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されたが（*Nature Ecol. Evol.* 2017）、加えて総括班・理論情報解析支援班との共同研究により、同じファイロティピック段階において遺伝子発現揺らぎが抑制されることが見出された（*BMC Biol.* 2022）。これらの研究は、揺らぎ応答進化理論の背後にある遺伝子レベルのネットワークに言及しうる重要な成果となった。

コメント2：進化の制約と方向性の説明、ゆらぎと多様性の違い、ゆらぎの解釈があいまいで分かりづらい。今後の展開についての議論とあわせ、明快に説明されることが望まれる。

「制約」「方向性」「ゆらぎ」「多様性」は、本領域の中心概念であり、その理解を明確化する必要がある。本領域では、「制約」は出現し得る表現型進化のレパートリーが限られることと定義した。より数理的には、表現型が N 次元の状態量で記述できるときに、進化過程によって出現する表現型が N より十分小さい K 次元の部分空間に限られることに対応する。また「方向性」は、制約によって表現型進化が（バラバラな方向ではなく）ある一定の方向に進むように見えることを意味するとした。

本領域で用いる「揺らぎ」は、同一のゲノム配列・同一の環境下で出現する表現型の分散を指す。例えば大腸菌の遺伝子発現量は、同一環境・同一ゲノム配列で揺らぎを持つことが定量的に示されている（*Science* 2011）。発生生物学の分野で議論されてきた Fluctuating asymmetry もこの揺らぎの定義に含まれる。それに対して「多様性」は揺らぎに加えてゲノム配列や環境の変化に起因する表現型の分散と定義する。本領域における研究の基盤となった揺らぎ応答進化理論は、この「揺らぎ」と「多様性」の大きさに正の相関関係があることに対応する。

これらの概念について計画班は領域活動開始時に共有しており、公募班については領域会議・若手ワークショップ・理論情報交換会を通して概念の徹底を行った。

6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか

本領域では、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実験的に解析する。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。その目的に向けて、[研究項目1] 表現型の揺らぎ・環境応答の定量解析、[研究項目2] 進化的制約・方向性の定量解析、[研究項目3] 制約進化理論の構築、の3項目のもとに研究を行った。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)を対象とした。以下にそれぞれの項目の達成度とその主要な成果について説明する。

【研究項目1】 表現型の揺らぎと環境応答・進化応答の定量解析

同一遺伝子型をもつ集団においても、分子の熱的な揺らぎや化学反応の揺らぎなどにより、表現型に揺らぎが出現する。揺らぎ応答進化理論では、この表現型揺らぎの大きさと、環境変動に対する応答・表現型進化の大きさに正の相関関係があることを示している。これを検証し新たな理論を展開するため、様々な系に通底する表現型揺らぎを定量化し、環境変動に対する応答・表現型進化の大きさととの関係を明らかにする。

【研究項目1の達成度】

表現型揺らぎと環境応答・進化応答を定量するため、各班が異なった生物材料を用いて研究を進めた結果、**領域発足前は大腸菌を用いた実験(下記古澤班)のみにより妥当性が示されていた揺らぎ応答進化理論が、分子進化(下記市橋班)、個体発生(下記入江班)など様々な階層において成り立つことが示され、当初目的を達成した。**

市橋班は人工RNA進化システムを用い、RNA分子の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、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傾向を見出した(*eLife* 2020; 論文投稿中)。また上野班は、マイクロチェンバーアレイデバイスを用い、タンパク質1分子の酵素活性の揺らぎを定量、平均活性が低い変異体ほど活性揺らぎが大きくなる傾向を見出した(*Protein Sci.* 2021)。

古澤班は大腸菌を用いた進化実験により、遺伝子発現揺らぎと進化応答の関係を定量し、揺らぎ応答進化理論が多くの遺伝子において成り立つことを示した(*Nature Commun.* 2020)。また、大林班はシアノバクテリアのゲノムコピー数の揺らぎが進化過程に与える影響を解析し、抗生物質への耐性進化にコピー数揺らぎが大きく影響することを示した(*mBio* 2019)。

入江班はメダカ近交系を用いた精緻な実験系で遺伝子発現量を定量し、近縁種間・実験進化株間の発現量変動と発現量揺らぎの大きさに正の相関があることを見出し、動物の個体発生においても揺らぎ応答進化理論が成り立つことを証明した(*BMC Biol.* 2022)。

【研究項目2】 進化的制約・方向性の定量解析

表現型進化における多様化には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、その制約が出現するメカニズムを明らかにする。**

【研究項目2の達成度】

進化の時間スケールの異なる大腸菌、出芽酵母、脊椎動物を用いて、**表現型進化がどのように制約されているかを定量的に解析し、その背後にあるメカニズムを推察できるデータ取得を実現することにより、**

その進化的制約からの逸脱がどのように生じるかに関して新たな知見を得ることに成功した。例えば、大腸菌ではどの薬剤に耐性になるかに制約がかかっていたが、それは、転写因子による制御のバランスに由来していることがわかった。さらに、脊椎動物の発生過程では、器官形成期に環境変動や突然変異による変化表現型変化が小さいという制約がかかっていたが、これは、異なる発生ステージ間の制御遺伝子の使いまわしに由来していることがわかった。以上から、さまざまな生物における異なった時間スケールの進化において生じる制約は、どれも遺伝子制御ネットワークにおけるバランスによって引き起こされている可能性が高いことがわかり、当初目標を達成した。

古澤班はさまざまなストレス下での大腸菌進化実験を通じて、さまざまに異なる選択圧の下で進化した大腸菌の表現型の変化を、少数の転写因子からなる制御ネットワークにより説明することに成功した (*Nature Commun.* 2020)。また、この少数の因子により記述される性質に基づいて、大腸菌のラマン分光による解析から遺伝子発現プロファイルを予測することにも成功した (*Cell Systems* 2018)。これらの結果は[研究項目 3]の理論モデルと良い対応を見せ、制約進化理論構築の基盤となった。

多細胞生物の発生過程については、入江班が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に着目した。さまざまな脊索動物胚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ける遺伝子の使い回しが表現型の拘束をもたらすことを示した (*Nature Eco. Evo.* 2017)。

さらに、進化的制約からの逸脱と新規形質の獲得がどのように生じるかについて、複数の新たな知見を得た。倉谷班は、筋骨格系の大きな変化が生じたカメの発生機構を解析し、筋骨格結合の新規パターンが腱前駆細胞との相互作用の解除によって獲得されたことを見出し、他の非モデル動物との比較を通じ、発生上移動する MMP 筋が四肢動物系統で成立した新機軸である可能性を示唆した (*Front. Ecol. Evo.* 2021)。さらに化石記録にもとづく形態進化過程の解析も展開し、謎の化石として有名なデボン紀のパレオスポンディルス放射光を用いて観察、それが四肢動物型類に属することを発見した (*Nature* 2022)。東山班は、多様な脊椎動物種の胚や化石記録の比較観察により、哺乳類の顔面形態が祖先的制約から逸脱することによって得られた進化的新機軸であることを明らかにした (*PNAS* 2021)。

【研究項目 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[研究項目 1][研究項目 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。

【研究項目 3 の達成度】

金子班を中心として行われた理論的研究に加え、金子班・古澤班・倉谷班・大林班の共同研究により、揺らぎ応答進化理論の適用範囲が進化過程を経ることによって拡大することがわかった。そして、従来の揺らぎ応答進化理論に、異なる階層間の相互作用を加えることで、細胞内の分子集団やホスト-パラサイト系などの生態系において、表現型進化の制約や進化のしやすい方向性を定量的に推定できるようになった。

特筆すべきは、本領域で様々な生物材料を用いた表現型揺らぎ・進化的制約の実験研究との有機的な統合がなされた点であり、ユニークな融合研究が実現した。これらの研究は多様な研究対象を持つ研究者が集うことによって初めて可能となったもので、本領域の目的を十二分に達成した。

(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により、進化後の細胞において表現型が変動できる領域が低次元に拘束される現象を見出した。この低次元の表現型変化においては、揺らぎ応答関係が広い範囲で成り立つ。さらに統計力学のスピングラスモデル (*Phys. Rev. Lett.* 2020)、タンパク質構造データ (*Phys. Rev. Lett.* 2021)、遺伝子制御ネットワークモデル (*Phys. Rev. Res.* 2020) を用い、この進化的次元縮減が普遍的であることを示した。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、古澤班の大腸菌進化実験、入江班・安岡班の脊索動物の初期発生のデータとも良い対応を示す (*Phys. Rev. E.* 2018; *Annu. Rev. Biophys.* 2018)。これらの研究は進化的制約の

出現メカニズムを示し、進化の方向性を確率論的に議論・予測することを可能とした。

- (2) **階層進化理論**：分子－細胞－個体－生態系と、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。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は、情報を担う分子と機能を担う分子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 (*Nature Commun.* 2017)。異なる階層におけるこの進化的相克は、ホスト－パラサイト系など多様な系に見出され、進化に制約をもたらすメカニズムの一つであることが示された (*PLOS Comp. Biol.* 2022; *Phys. Rev. Lett.* 2020)。大林班が解析した複数ゲノムを持つシアノバクテリアでは、ゲノムにかかる選択圧と細胞にかかる選択圧が異なっているが、上述の進化的相克に基づき、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の存在が理論的に証明できた (論文投稿中)。個体－社会の階層では、部族間婚姻交換の階層進化シミュレーションにより、レヴィ＝ストロース以来文化人類学が見出してきた多様な婚姻構造が協力度と競合度の2つのパラメータに依存して生成されることを明らかにした (*PNAS* 2020)。さらに家族構造の四類型がどの条件で生じるかを予測し、それによって生成される社会、経済構造を導出することに成功した (*Proc. R. Soc. B* 2022)。
- (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。遅い時間スケールを持つモードが進化発生対応を生み出すこと、さらにそのモードにより進化のしやすさが増すことを見出した (*J. Exp. Zool. B* 2021)。また、遺伝子発現とエピジェネティクスの相互フィードバックで発現状態の振動を通して安定した分化が生じること、さらには分化細胞を少数の遺伝子強制発現でリプログラミングできることを理論的に明らかにした (*Phys. Rev. Res.* 2022)。さらに、器官形状に存在する種を超えた普遍性、それをもたらす発生拘束を同定した。被子植物の根端の輪郭をスケールリングすると、複数種で共通してカテナリー曲線に一致することを発見し、数理モデルによってその拘束が出現するメカニズムを明らかにした (*Development* 2021)。

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、揺らぎ応答進化理論が広い範囲で成り立つことが示された。さらに、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に成功した。本領域の申請時には、計画班により細胞レベルから動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明らかとなった。これらの結果は、設定目標を予定通り達成するとともに、今後の進化学に大きな影響を与える包括的な進化理論の構築をもたらしたことから、目標を達成できたと判断している。

(2) 本研究領域により得られた成果 (計画班・公募班の順で記載する)

【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：進化上重要な系統的位置を占める脊椎動物の筋骨格発生機構を比較し、オーストラリアハイギョにおける MMP 筋の発生機構が四肢動物系統で成立した新しい特徴である可能性が示唆された (*Front. Ecol. Evo.* 2021)。化石記録にもとづく形態進化過程の解析も展開し、謎の化石であったデボン紀パレオスポンディルスが四肢動物型類に属することを発見。これにより、新規の筋－骨格結合が成立した鰭から四肢への移行が、幼生段階の獲得に伴う拘束の解除を通じて生じた可能性が示唆された (*Nature* 2022)。**脊椎動物の半規管の進化**：円口類の内耳の発生を解析し、顎口類における三半規管の構成要素の大部分が 5 億年以上前に獲得されていたことを明らかにした。これにより、内耳の進化における拘束と新規パターンの出現の序列が示された (*Nature* 2019)。

【計画・金子】表現型進化のポテンシャル理論の構築：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変化が低次元に拘束されることを見出した。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 (*Phys. Rev. E.* 2018; *Annu. Rev. Biophys.* 2018; *Phys. Rev. Lett.* 2020; 古澤班との協力)。加えてタンパク質進化や発生進化においても同様の現象を見出した (*Phys. Rev. Lett.* 2021; *J. Exp. Zool. B* 2021)。**階層進化理論の構築**：分子－細胞－個体－生態系の各階層をまたがる進化シミュレーションと理論解析では、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 (*Proc. R. Soc. B* 2019)。異なる階層におけるこの進化の相克は、社会構造を含むさまざまな系に見出され、進化的制約メカニズムの一つであることが示された (*PNAS* 2020; *Phys. Rev. Lett.* 2021 など)。

【計画・入江】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：動物胚の器官形成期が保守的となる機構を明らかにするために、メダカ近交系を用いて発生過程における発現量揺らぎを定量した結果、器官形成期は発現量揺らぎが小さく、さらに種内での進化的保存性と正の相関を示すことを見出した (*BMC Biol.* 2022; 古澤班との協力)。**遺伝子使い回しによる表現型の拘束の解明：**さまざまな脊索動物について発生過程のトランスクリプトーム時系列解析を行った結果、器官形成期における遺伝子の使い回しが拘束をもたらしていることを明らかにした (*Nature Evo. Evo.* 2017; 倉谷班との協力)。

【計画・深津】昆虫-腸内微生物の共生成立過程の解析：共生進化可能性を解析するために有用なカメムシ類およびその他の昆虫類について、野外採集による試料収集、実験室飼育維持手法の確立、共生細菌の同定、単離、培養、機能解析、宿主昆虫の表現型評価などを推進した (*Proc. R. Soc. B* 2019; *Sci. Rep.* 2020; *Nature Commun.* 2020; *mBio* 2022 など; 総括班大規模解析支援との共同研究)。また、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：約 100 種の異なるストレス下で大腸菌進化実験を実施し、得られた進化株の表現型・遺伝子型を解析し、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た。また、それらの株の表現型揺らぎを定量したところ、発現揺らぎが大きい遺伝子は進化速度が速いという相関が見出され、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 (*Nature Commun.* 2020 など)。**ラマン分光を用いた表現型予測：**大腸菌などの微生物について、適切な機械学習を用いることにより、ラマン分光スペクトルから発現プロファイルを定量的に予測可能であることを示した。この結果は大腸菌などの表現型変化が低次元に拘束されている制約進化理論と良い対応を示すものである (*Cell Systems* 2018)。

【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、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結果、食虫性に関わる消化酵素などの遺伝子よりも、光合成など環境変化に柔軟に対応する遺伝子の発現揺らぎが大きい可能性が高いことがわかった (論文準備中)。揺らぎ応答進化理論との対応が今後定量的に解析される予定である (古澤班、総括班大規模解析支援との共同研究)。また、ハエトリソウなどのゲノム解読から、食虫性関連遺伝子がどのように進化したかを解析し、ゲノム重複による遺伝子冗長性の結果が新規形質の進化に重要であったという仮説を提唱した (*Curr. Biol.* 2020; 総括班大規模解析支援との共同研究)。

【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：ゼブラフィッシュの胸鰭原基発生過程を経時観察し、鰭条本数のゆらぎが発生過程の環境要因が重要であることを明らかにした (*Zool. Lett.* 2019)。

【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解析：腹足類の割球群ごとの発現解析から、発生パターンが保存されていても、発生経路に多くの変異が蓄積しうることを明らかにし、さらに、系統特異的転写因子の重複および発現パターンの変わりやすさに傾向があり、それが発生システムの進化に貢献している可能性が示唆された (*EvoDevo* 2021)。

【公募・土松】植物自家不和合性を用いた特異的相互作用の進化過程の解析：野生集団において自家不和合性の特異性を決める S 対立遺伝子の配列解析を行い、その特異性分化の過程を解析、関連する生殖関連遺伝子を GWAS により同定、さらに数理モデルを用い、特異性がゆらいだ中間状態があることで新規 S 対立遺伝子が進化しやすくなることを見出した (*Nature Plants* 2019; *Nature Commun.* 2020)。

【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学習の枠組みを用いて捉える理論を構築し、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よく一致することを確認した (*Phys. Rev. Res.* 2021)。

【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：オオツノコクヌストモドキが環境

依存的に武器サイズを多様化させるメカニズムについて、トランスクリプトーム解析や RNAi によるノックダウン解析を行い、特定のインスリン様ペプチドが武器サイズを制御することを明らかにした (*PLoS Biol.* 2019)。

【公募・小藪】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、骨化順序の進化史復元と制約性の評価を行った。結果として、種内において骨化順序の変動が起きやすい骨が種間レベルでも骨化順序が変動しやすいことが示され、揺らぎ-応答理論が支持された。ま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。

【公募・上野】タンパク質 1 分子の活性揺らぎの定量：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 分子の活性分布を定量したところ、平均活性が低い変異体ほど活性揺らぎが大きくなる傾向を見出した (*Protein Sci.* 2021)。

【公募・田中】脊椎動物の陸上進出に伴う四肢の形態変化メカニズムの解明：脊椎動物の陸上進出に伴う指と指間の分離において、指間に活性酸素種が産生されて指間細胞死が促されることを明らかにした。この細胞死には、ROS シグナル経路の関与が示唆された (*Dev. Cell* 2019)。

【公募・市橋】RNA 分子の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 分子を用い、複製効率を適応度とした進化実験を行った。この系で得られた RNA 分子の進化系列のなど解析から、ゆらぎの大きいものほど適応的な変異の頻度が高いことを見出し、揺らぎ-応答理論を支持する結果が得られた (*eLife* 2020; 論文投稿中; 古澤班との協力)。

【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種の微生物が共存している生態系を長期にわたり維持して、植え継ぎ培養による生態系進化実験を実現し、系の遷移を説明できる数理モデルを作成し、ゆらぎ応答関係の一般化を行った (古澤班との協力)。

【公募・守屋】発現量揺らぎ-適応系を用いた進化的制約の解析：出芽酵母の遺伝子発現量が受けている制約を、独自に開発したハイスループット化された発現量揺らぎ-適応系 (*eLife* 2018) を用いて解析した。結果として、強い制約を受けている遺伝子は一様に非適応的であり、揺らぎの大きな遺伝子から適応的な遺伝子が生じることが示唆された。

【公募・安岡】ツメガエル胚発生における転写因子-標的遺伝子の発現揺らぎ定量：ネットイツメガエル近交系の初期原腸胚について 1 胚 RNA-seq 解析を行い、兄弟胚間の発現揺らぎが同一系統の異なる実験群間および系統間の変動と有意な相関を示すという、揺らぎ-応答理論を支持する結果を得た (古澤班との協力)。

【公募・大林】ゲノム倍数性を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の実験系に基づいて、複数ゲノムを持つ生物進化の数理モデルを構築した。結果として、致死的な状況乗り越えなければ進化できないような状況下では倍数性が高いほど進化が速くなりうること、さらに至適な染色体数が存在し、大体 10~20 コピー程度で進化速度が最大になることが示された。

【公募・阿部】胸ヒレ鰭条の種内ゆらぎを生み出す発生メカニズム：真骨魚の胸ヒレ骨格形態パターンを解析し、様々な形態特徴が正真骨魚グループのある時期を境に現れ、それが shh や hox 遺伝子のゲノム構造の変遷と同期している可能性を示した。さらに、ゼブラフィッシュの胸ヒレにおいて、shh・hox 遺伝子が種内の鰭条本数ゆらぎに関与する事を明らかにした。

【公募・東山】哺乳類の顔面原基のプロポーシオンにおける発生上の制約：各種哺乳類胚を用いた形態学的比較、遺伝子改変マウスを用いた分子実験や、化石記録の観察より哺乳類の顔面が祖先的な顔面発生の制約を逸脱した進化的新機軸であることを示した (*PNAS* 2021; 倉谷班との協力)。

【公募・石川麻】イトヨの新規ニッチへの進出能力と環境応答：淡水ニッチへの進出能力が異なるトゲウオ科イトヨ 2 種を用い、遺伝子発現の環境応答の大きさと新規ニッチ進出能力の関係を解析し、淡水域への適応に関与すると示唆された fads2 遺伝子が、淡水域でも小川と湖という異なる環境の餌生物に対する適応に寄与することを明らかにした (*Biol. Lett.* 2020)

7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和4年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に*印を付すこと。

【論文】270報のうち、以下に主要なものを以下に記載する（他班との共同研究は括弧内に記入；合計23報）

計画・倉谷滋

1. *Hirasawa, T., Hu, Y., Giles, S., Uesugi, K., Hoshino, M., Manabe, M., and Kuratani, S. (2022). Morphology of Palaeospondylus and its affinity to tetrapod ancestors *Nature*, 606,109-112.
2. *Takagi, W., Sugahara, F., Higuchi, S., Kusakabe, R., Pascual-Anaya, J., Sato, I., Oisi, Y., Ogawa, N., Miyanishi, H., Adachi, N., Hyodo, S., and *Kuratani, S. (2022). Evolution of thyroid gland and atavistic origin of the lamprey endostyle. *BMC Biol.* 20, 76.
3. *Kusakabe, R., Tanaka, M., and Kuratani, S. (2021). New approaches in chordate and vertebrate evolution and development. *Front. Cell Dev. Biol.* 9,760366.
4. *Kuroda, S., Adachi, N., Kusakabe, R., and Kuratani, S. (2021). Developmental fates of shark head cavities reveal mesodermal contributions to the tendon progenitor cells for extraocular muscles. *Zool. Lett.* 7, 3.
5. Kuratani, S.* (2021). Evo-Devo studies of cyclostomes and origin and evolution of jawed vertebrates. *Curr. Top. Dev. Biol.*, 141,207-239.
6. *Kusakabe, R., Higuchi, S., Tanaka, M., Kadota, M., Nishimura, O., and Kuratani, S. (2020). Novel developmental bases for the evolution of hypobranchial muscles in vertebrates. *BMC Biol.* 18, 120.
7. 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.
8. *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.
9. *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.

計画・金子邦彦

1. *Tang, Q-Y., and *Kaneko, K. (2021) Dynamics-evolution correspondence in protein structures. *Phys. Rev. Lett.* 127, 098103.
2. Kohsokabe, T., and *Kaneko, K. (2021) Dynamical Systems Approach to Evolution-Development Congruence: Revisiting Haeckel's Recapitulation Theory. *J. Exp. Zool. B Mol. Dev. Evol.* 338. 62-75. (倉谷班)
3. Sarper SE, Hirai T, Matsuyama Hoyos T, Kuratani S, and *Fujimoto K (2021) Polymorphism in the symmetries of gastric pouch arrangements in the sea anemone *Diadumene lineata*. *Zool. Lett.* 7, 12. (倉谷班)
4. Fujiwara, M., *Goh, T., Tsugawa, S., Nakajima, K., Fukaki, H., and *Fujimoto, K (2021) Tissue growth constrains root organ outlines into an isometrically scalable shape. *Development* 148: dev196253.
5. Sakata, A., and *Kaneko, K. (2020) Dimensional reduction in evolving spin-glass model: correlation of phenotypic responses to environmental and mutational changes. *Phys. Rev. Lett.* 124, 218101.
6. Itao, K., and *Kaneko, K. (2020) Evolution of Kinship Structures Driven by Marriage Tie and Competition., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 117, 2378-2384.
7. *Kaneko, K. and *Furusawa, C. Macroscopic Theory for Evolving Biological Systems Akin to Thermodynamics. (2018-5) *Ann. Rev. Biophys* 47, 273-290. (古澤班)
8. *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

1. *Uchida, Y., Shigenobu S., Takeda, H., Furusawa, C., and *Irie, N. (2022). Potential contribution of intrinsic developmental stability toward body plan conservation. *BMC Biol.* 20, 82. (古澤班)
2. Leong, JCK.,* Li, Y., Uesaka, M., Uchida, U., Omori, A., Hao, M., Wan, W., Dong, Y., RenSi Zhang, Y., Zeng, T., Wang6,F., Chen, L., Wessel, G., Livingston, BT., Bradham, C., Wang, W., and *Irie, N. (2021). Derivedness Index for Estimating Degree of Phenotypic Evolution of Embryos: A Study of Comparative Transcriptomic Analyses of Chordates and Echinoderms. *Front. Cell Dev. Biol.* 9,749963.
3. *Uesaka, M., Kuratani, S., and Irie, N. (2021). The developmental hourglass model and recapitulation: An attempt to integrate the two models. *J. Exp. Zool. B Mol. Dev. Evol.* 338,76-86. (倉谷班)
4. *Kuratani, S., Uesaka, M., and Irie, N. (2022). How can recapitulation be reconciled with modern concepts of evolution? *J. Exp. Zool. B Mol. Dev. Evol.* 338,28-35. (倉谷班)
5. Li, Y., Omori, A., Flores, R., Satterfield, S., Nguyen, C., Ota, T., Tsurugaya, T., Ikuta, T., Ikeo, K., Kikuchi, M., Leong, J., Reich, A., Hao, M., Wan, W., Dong, Y., Ren, Y., Zhang, S., Zeng, T., Uesaka, M., Uchida, Y., Li, X., Shibata, T., Bino, T., Ogawa, K., Shigenobu, S., Kondo, M., Wang, F., Chen, L., Wessel, G., Saiga, H., Cameron, R., Livingston, B., Bradham, C., Wang, W., and *Irie, N. (2020). Genomic insights of body plan transitions from bilateral to pentameric symmetry in Echinoderms. *Commun. Biol.* 3, 371.
6. *Uchida, U., Uesaka, M., Yamamoto, T., Takeda, H. and *Irie, N. (2018). Embryonic lethality is not sufficient

to explain hourglass-like conservation of vertebrate embryos. *EvoDevo* 9,7.

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. (2017). Constrained vertebrate evolution by pleiotropic genes. *Nat. Ecol. Evol.* 1, 1722–17

計画・深津武馬

1. *Harumoto, T., and *Fukatsu, T. (2022). Perplexing dynamics of *Wolbachia* proteins for cytoplasmic incompatibility. *PLoS Biol.* 20, e3001644.
2. Fukumori, K., Oguchi, K., Ikeda, H., Shinohara, T., Tanahashi, M., Moriyama, M., Koga, R., and *Fukatsu, T. (2022) Evolutionary dynamics of host organs for microbial symbiosis in tortoise leaf beetles (Coleoptera: Chrysomelidae: Cassidinae). *mBio* 13, e03691-21.
3. Reis, F., Kirsch, R., Pauchet, Y., Bauer, E., Bilz, L. C., Fukumori, K., Fukatsu, T., Kolsch, G., and *Kaltenpoth, M. (2020) Bacterial symbionts support larval sap feeding and adult folivory in (semi-)aquatic reed beetles. *Nat. Commun.* 11, 2964.
4. *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.
5. *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. U. S. A.* 115, E5970-E5979.
6. 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.
7. *Anbutsu, H., Moriyama, M., Nikoh, N., Hosokawa, T., Futahashi, R., Tanahashi, M., Meng, X.Y., Kuriwada, T., Mori, N., Oshima, K., Hattori, M., Fujie, M., Satoh, N., Maeda, T., Shigenobu, S., Koga, R., and *Fukatsu, T. (2017) Small genome symbiont underlies cuticle hardness in beetles. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 114, E8382-E8391.
8. Salem, H., Bauer, E., Kirsch, R., Berasategui, A., Cripps, M., Weiss, B., Koga, R., Fukumori, K., Vogel, H., Fukatsu, T., *Kaltenpoth, M. (2017) Drastic genome reduction in an herbivore's pectinolytic symbiont. *Cell* 171, 1520-1531.

計画・古澤力

1. Koganezawa, Y., Umetani, M., Sato, M., *Wakamoto, Y. (2022) History-Dependent Physiological Adaptation to Lethal Genetic Modification under Antibiotic Exposure. *eLife.* 11, e74486.
2. Kanai, Y., *Tsuru, S., and *Furusawa, C. (2022). Experimental demonstration of operon formation catalyzed by insertion sequence. *Nucleic Acids Res.* 50, 1673-1686.
3. *Maeda, T., Iwasawa, J., Kotani, H., Sakata, N., Kawada, M., Horinouchi, T., Sakai, A., Tanabe, K., and *Furusawa, C. (2020). High-throughput laboratory evolution reveals evolutionary constraints in *Escherichia coli*. *Nat. Commun.* 11, 5970.
4. *Furusawa, C., and Irie, N. (2020). Toward understanding of evolutionary constraints: experimental and theoretical approaches. *Biophys. Rev.* 12, 1155-1161. (入江班)
5. *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(3), 137 (金子班)
6. *Kobayashi-Kirschvink, K. J., Nakaoka, H., Oda, A., Kamei, K. F., Noshio, K., Fukushima, H., Kanasaki, Y., Yajima, S., Masaki, H., Ohta, K., and *Wakamoto, Y. (2018) Linear Regression Links Transcriptomic Data and Cellular Raman Spectra. *Cell Systems* 7, 104-117.E4.
7. *Furusawa, C., Horinouchi, T., and Maeda, T. (2018). Toward prediction and control of antibiotic-resistance evolution. *Curr. Opin. Biotechnol.* 54, 45-49.
8. Furusawa, C., and *Kaneko, K. (2018). Formation of dominant mode by evolution in biological systems. *Phys. Rev E.* 97, 042410. (金子班)

計画・長谷部光泰

1. *Fukushima, K., Narukawa, H., Palfalvi, G., and *Hasebe, M. (2021). A discordance of seasonally covarying cues uncovers misregulated phenotypes in the heterophyllous pitcher plant *Cephalotus follicularis*. *Proc. Biol. Sci.* 288, 20202568.
2. *Mano, H., and *Hasebe, M. (2021). Rapid movements in plants. *J. Plant Res.* 134, 3–17.
3. Suda, H., Mano, H., Toyota, M., Fukushima, K., Mimura, T., Tsutsui, I., Hedrich, R., Tamada, Y., and *Hasebe, M. (2020). Calcium dynamics during trap closure visualized in transgenic Venus flytrap. *Nat. Plants* 6, 1219–1224.
4. Palfalvi, G., Hackl, T., Terhoeven, N., Shibata, T.F., Nishiyama, T., Ankenbrand, M., Becker, D., Förster, F., Freund, M., Iosip, A., Kreuzer, I., Saul, F., Kamida, C., Fukushima, K., Shigenobu, S., Tamada, Y., Adamec, L., Hoshi, Y., Ueda, K., Winkelmann, T., Fuchs, J., Schubert, I., Schwacke, R., Al-Rasheid, K., *Schultz, J., *Hasebe, M., and *Hedrich, R. (2020). Genomes of the Venus flytrap and close relatives unveil the roots of plant carnivory. *Curr. Biol.* 30, 2312-2320.
5. Yilamujiang, A., Zhu, A., Ligabue-Braun, R., Bartram, S., Witte, C.P., Hedrich, R., Hasabe, 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.

公募・田村宏治

1. Yoshida, K., Kawakami, K., Abe, G. and T., and *Tamura, K. (2020) Zebrafish can regenerate endoskeleton in larval pectoral fin but the regenerative ability declines. *Dev. Biol.* 463, 110-123.
2. *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 Diff.* 60, 316-325.

公募・守野孔明

1. *Morino, Y. (2022). Dynamic evolutionary history of spiralian - specific TALE homeobox genes in mollusks *Dev. Growth Differ*, 1-12.
2. *Phuangphong, S., Tsunoda, J., Wada, H., *Morino, Y. (2021) Duplication of spiralian-specific TALE genes and evolution of the blastomere specification mechanism in the bivalve lineage *EvoDevo* 12,11.

公募・土松隆志

1. *Tsuchimatsu, T., and *Fujii, S. (2022). The selfing syndrome and beyond: diverse evolutionary consequences of mating system transitions in plants. *Phil. Trans. R. Soc. B*, in press.
2. Tsuchimatsu, T., Kakui, H., Yamazaki, M., Marona, C., Tsutsui, H., Hedhly, A., Meng, D., Sato, Y., Städler, T., Grossniklaus, U., Kanaoka, M.M., Lenhard, M., Nordborg, M., and *Shimizu, K.K., (2020). Adaptive reduction of male gamete number in the selfing plant *Arabidopsis thaliana*. *Nat. Commun.* 11, 2885.

公募・小林徹也

1. *Kato, T., and *Kobayashi, T.J. (2021). Understanding adaptive immune system as reinforcement learning. *Phys. Rev. Res.* 3, 013222.
2. *Nakashima, S., *Kobayashi, T.J. (2022). Acceleration of evolutionary processes by learning and extended Fisher's fundamental theorem. *Phys. Rev. Res.* 4, 013069.

公募・岡田泰和

1. *Okada K, Katsuki M, Sharma MD, Kiyose K, Seko T, Okada Y, Wilson AJ, Hosken DJ.(2021). Natural selection increases female fitness by reversing the exaggeration of a male sexually selected trait. *Nat. Commun.* 12, 3420.
2. *Okada, Y., Katsuki, M., Okamoto, N., Fujioka, H., and Okada, K. (2019). A specific type of insulin-like peptide regulates the conditional growth of a beetle weapon. *PLoS Biol.* 17, e3000541.

公募・小藪天輔

1. *Higashiyama, H., Koyabu, D., Hirasawa, T., Werneburg, I., Kuratani, S., and Kurihara, H. Mammalian muzzle as an evolutionary novelty (2021). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 118, e2111876118. (倉谷班)
2. Nojiri, T., Wilson, L.A.B., López-Aguirre, C., Tu, V.T., Kuratani, S., Ito, K., Higashiyama, H., Son, N.T., Fukui, D., Sadier, A., Sears, K.E., Endo, H., Kamihori, S., and *Koyabu, D. Embryonic evidence uncovers convergent origins of laryngeal echolocation in bats (2021). *Curr. Biol.* 31, 1353-1365.e3. (倉谷班)

公募・上野博史

1. Ueno, H., Kato, M., Minagawa, Y., Hirose, Y., and *Noji, H (2021). Elucidation and control of low and high active populations of alkaline phosphatase molecules for quantitative digital bioassay. *Protein Sci.* 30, 1628-1639.
2. Soga, N., Ota, A., Nakajima, K., Watanabe, R., Ueno, H., and *Noji, H (2020). Monodisperse Liposomes with Femtoliter Volume Enable Quantitative Digital Bioassays of Membrane Transporters and Cell-Free Gene Expression. *ACS Nano* 14, 11700-11711

公募・田中幹子

1. Cordeiro, IR., Yu, R., and *Tanaka, M. (2020). Regulation of the limb shape in the Chinese softshell turtle: insights into the evolution of interdigital cell death. *Evol. Dev.* e12352.
2. Cordeiro, IR., Kabashima, K., Ochi, H., Munakata, K., Nishimori, C., Laslo, M., Hanken J., and *Tanaka, M. (2019). Environmental oxygen exposure allows for the evolution of interdigital cell death in limb patterning. *Dev. Cell* 50, 155-166.

公募・石川由希

1. *Ishikawa, Y., Kimura, MT., and Toda, MJ. (2022). Biology and ecology of the Oriental flower-breeding *Drosophila elegans* and related species. *Fly* 16, 207-220.
2. *Ishikawa, Y., Fujiwara, M., Wong, J., Ura, A., and Kamikouchi A.* (2020). Stereotyped Combination of Hearing and Wind/Gravity-Sensing Neurons in the Johnston's Organ of *Drosophila*. *Front. Physiol.* 10, 1552

公募・市橋伯一

1. *Mizuuchi, R., Furubayashi, T., and *Ichihashi, N. (2022). Evolutionary transition from a single RNA replicator to a multiple replicator network *Nat. Commun.* 13, 1460
2. Furubayashi, T., Ueda, K., Bansho, Y., Motooka, D., Nakamura, S., Mizuuchi, R., and *Ichihashi, N. (2020). Emergence and diversification of a host-parasite RNA ecosystem through Darwinian evolution. *eLife* 9, e56038

公募・晝間敬

1. *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

1. Kintaka, R., Makanae, K., Namba, S., Kato, H., Kito, K., Ohnuki, S., Ohya, Y., Andrews, B.J., Boone, C., and *Moriya, H. (2020). Genetic profiling of protein burden and nuclear export overload. *eLife* 9, e54080.
2. 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.

公募・安岡有理

1. *Yasuoka, Y. and *Taira, M. (2021). LIM homeodomain proteins and associated partners: Then and now. *Curr. Top. Dev. Biol.* 145, 113-166.
2. Yasuoka, Y., *Matsumoto, M., Yagi, K., and Okazaki, Y (2020). Evolutionary History of GLIS Genes Illuminates their Roles in Cell Reprogramming and Ciliogenesis. *Mol. Biol. Evol.* 37, 100-109.

公募・大林龍胆

1. *Ohbayashi, R., Hirooka, S., Onuma, R., Kanesaki, Y., Hirose, Y., Kobayashi, Y., Fujiwara, T., Furusawa, C., and *Miyagishima, SY (2020). Evolutionary changes in DnaA-independent chromosomal replication in cyanobacteria. *Front. Microbiol.* 11, 786. (古澤班)
2. *Ohbayashi, R., Nakamachi, A., Hatakeyama, TS., Kanesaki, Y., Watanabe, S., Chibazakura, T., Yoshikawa, H., and *Miyagishima, SY (2019) Coordination of polyploid chromosome replication with cell size and growth in a cyanobacterium. *mBio* 10(2), e00510-19.

公募・新美輝幸

1. *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.
2. 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.

公募・阿部玄武

1. Miyamoto, K., Kawakami, K., Tamura, K. and *Abe, G.(2022) Developmental independence of median fins from the larval fin fold revises their evolutionary origin. *Sci. Rep.* 12, 7521.
2. Abe, G., Hayashi, T., Yoshida, K., Yoshida, T., Kudoh, H., Sakamoto, J., Konishi, A., Kamei, Y., Takeuchi, T., Tamura, K. and Yokoyama, H*. (2020) Insights regarding skin regeneration in non-amniote vertebrates: skin regeneration without scar formation and potential step-up to a higher level of regeneration. *Semin. Cell Dev. Biol.* 100, 109-121.

公募・東山大毅

1. *Higashiyama, H. Koyabu, D., Hirasawa, T., Werneburg, I., Kuratani, S., Kurihara, H. (2021). Mammalian face as an evolutionary novelty. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 118, e2111876118. (倉谷班)

公募・鈴木郁夫

1. *Amunts K, et al. (2021). 1q21.1 distal copy number variants are associated with cerebral and cognitive alterations in humans. *Transl. Psychiatry* 11, 182.
2. Bergoglio E, *Suzuki IK. Togashi K, Tsuji M, Takeuchi S, *Koizumi H, and *Emoto K. (2021) Spatial and temporal diversity of DCLK1 isoforms in developing mouse brain. *Neuro. Res.*170 154-165.

公募寺島浩行

1. *Terashima, H., Hori, K., Ihara, K., *Homma, M., and Kojima, S. (2022) Mutations in the stator protein PomA affect switching of rotational direction in bacterial flagellar motor. *Sci. Rep.* 12, 2979.

公募・大澤志津江

1. Wada, Y., Ohsawa, S., and *Igaki, T. (2021). Yorkie ensures robust tissue growth in Drosophila ribosomal protein mutants. *Development* 148, dev198705.
2. Akai, N., *Ohsawa, S., Sando Y., and *Igaki, T. (2021). Epithelial cell-turnover ensures robust coordination of tissue growth in Drosophila ribosomal protein mutants. *PLoS Genet.* 17, e1009300.

公募・鈴木孝幸

1. Ishishita, S., Kitahara S., Takahashi, M., Iwasaki, S., Tatsumoto, S., Hara, I., Kaneko, Y., Kinoshita, K., Yamaguchi, K., Harada, A., Ohmori, Y., Ohkawa, Y., Go, Y., Shigenobu, S., Matsuda, Y., and *Sauzuki T. (2022) Uterus-specific transcriptional regulation underlies eggshell pigment production in Japanese quail. *PLoS One*, 17, e0265008

公募・石川麻乃

1. *Ishikawa, A., Yamanouchi, S., Iwasaki, W., and Kitano, J. (2022). Convergent copy number increase of genes associated with freshwater colonisation in fishes. *Phil. Trans. R. Soc. B.* in press.
2. *Ishikawa, A., Stuart, Y.E., Bolnick, D.I., and Kitano, J. (2021). Copy number variation of a fatty acid desaturase gene *Fads2* associated with ecological divergence in freshwater stickleback populations. *Biol. Lett.* 17, 20210204.

【学会発表】国際学会発表 148 件のうち、以下に主要な招待講演を記載する。

1. Kuratani, S. “Developmental bases for the acquisition of the turtle shell” 1st AsiaEvo Conference, April 18-20, 2021, Sheraton Daimisha Resort Hotel, Shenzhen, China
2. Kuratani, S “Origin and Early Evolution of the Vertebrate Body Plan: Defining the Head in the Embryo” The 12th International Congress of Vertebrate Morphology, July 21-25, 2019, Grandior, Prague, Czech Republic
3. Kunihiko Kaneko, Macroscopic Theory of Phenotypic Adaptation and Evolution: Fluctuation-Response, Genetic Assimilation, and Dimension Reduction, Evolution of Diversity, 2018/2/27, France
4. Kunihiko Kaneko, Macroscopic Theory of Phenotypic Adaptation and Evolution: Fluctuation-response, Genetic Assimilation, and Deep Linearity, 117th Statistical Mechanics Conference, 2017/5/, USA
5. Irie, N. The developmental hourglass model in animal embryogenesis. Developmental Biology of Sea Urchin and other Marine Invertebrates 2018, (2018, Oct. 19) Woods Hole, USA
6. Irie, N. Gene re-usages constrained the evolvability of animal bodyplan? EvoDevo Seminar series, Cambridge University, Dept. of Zoology (2018, May.16) Cambridge, UK
7. Fukatsu, T.* “Toward understanding the general principle of animal-microbe symbiosis”, World Microbe Forum 2021, 21 June 2021, Online
8. Fukatsu, T.* “Recurrent replacement of eroding ancient endosymbiont by domesticated fungal pathogens” The 10th International Wolbachia Conference, 20 June 2018, Salem, MT, USA.
9. Furusawa, C. “High-throughput laboratory evolution of E. coli: toward understanding of phenotypic plasticity and constraint”, Euro EvoDevo 2018, Jun. 26 2018, Galway, Ireland.

10. Furusawa, C. “Phenotypic diversity and constraints in microbial adaptive evolution”, Les Houches Winter School, “Evolution of Diversity”, Feb. 25 2017, Les Houches, France.
11. Hasebe, M. “Genome biology to understand the evolution of carnivory and movement in plants” The 2017 International Symposium on Evolutionary Genomics and Bioinformatics, November 6 2017, Tzu Chi University, Huaren, Taiwan.
12. Hasebe, M. “Plastic responses to environmental stimuli in carnivorous plants”, International Webinar on Plant Developmental Plasticity: A Molecular Perspective, September 28 2021, Acharya Nagarjuna Univ., India.

【書籍】26 件のうち、以下に主要なものを記載する。

1. 倉谷 滋「新版・動物進化形態学」, (Natural History Series), (2017) 東京大学出版会.
2. 倉谷 滋 (2019). 進化する形 進化発生学入門 (講談社現代新書) 352p
3. 金子邦彦、澤井哲、高木拓明、古澤力. (2020) 細胞の理論生物学、東京大学出版会、345p
4. 金子邦彦、(2019) 普遍生物学：物理に宿る生命、生命の紡ぐ物理(東大出版会)、305p
5. 長谷部光泰 (2020) 「陸上植物の形態と進化」 裳華房、248p
6. 市橋伯一 (2019) 協力と裏切りの生命進化史 (光文社新書) 240p
7. 小林 徹也 編 (2018), 「定量生物学：生命現象を定量的に理解するために」, 化学同人, 278p

【産業財産権】

1. トランスクリプトーム推定装置およびトランスクリプトーム推定方法、特許、特許第 6993682 号 発明者：若本祐一、小林鉦石 出願年：2017 権利者：国立大学法人 東京大学 取得年：2021
2. TRANSCRIPTOME ESTIMATION DEVICE AND TRANSCRIPTOME ESTIMATION METHOD、特許、US 10,379,052 B2 発明者：Yuichi Wakamoto, Koseki Kobayashi 出願年：2018 権利者：The University of Tokyo 取得年：2019

【ホームページ】

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

【主催シンポジウム】27 件のうち、以下に主要なものを記載する。

1. 日本動物学会第 90 回大阪大会 シンポジウム 動物形態のパターン進化：アロモルフォーゼ再考 2019 年 9 月 12-14 日
2. 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)
3. 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)
4. 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)
5. 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)
6. 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)
7. 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)

【アウトリーチ活動】53 件のうち、以下の主要なものを記載する。

計画・倉谷 滋 南部コロキウム、「進化と発生と自然観」「進化と発生と自然観 Part2」2021. 7. 8 及び、南部コロキウム、令和 3 年 9 月 8 日)、NHK「チコちゃんに叱られる (カメの甲羅は何なのか)」出演 2020.6.19, NHK E テレ「ヘウレーカ (怪獣の形態学)」出演 2020.8.5, 松岡正剛・編集工学研究所主催 AIDA プラットフォームにて講演「進化と発生と形態」2021.1.16 日本学術会議動物科学分科会主催公開シンポジウム「動物科学の最前線：めくるめく多様性を科学する」にて講演「進化のなかで形はどう変わるのか」2022.1.29 **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、金子邦彦、自然科学カフェ (第 59 回)、普遍生物学—「生命とは何か」への物理からのアプローチ、2021.10.23、オンライン **計画・入江直樹** NHK ヒューマニエンス「出産：ヒトは難産を選んだ」2022.4.22、松岡正剛 編集工学研究所 AI セッション 2021.2.12 国際生物オリンピック委員会、高校生向け講演、2018.8.18、「進化発生生物学って何?」、**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、2017. 7. 22、「昆虫類の共生微生物 驚くべき生物機能」**計画・古澤力** 東京大学理学部オープンキャンパス 2021 講演「普遍生物学：生きている状態とは何か?」、2021.8、ヒッポファイミリークラブ オープントラカレ講座 2021 「生物らしさの理解へ向けて ~ゆらぎと進化について~」、2021.5 **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) **公募・田村 宏治** SSH 学問探求講義「手足の自律再生法を両生類や魚類に学ぶ。」2019.3.22 **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、「サザエで学ぶ動物解剖学」つくば SKIP アカデミー、筑波大学 2019.12 **公募・石川麻乃** 日本進化学会第 23 回大会、日本学術会議 公開シンポジウム「東京 -Evo- リンピック ~驚くべき性質や能力をもつ生き物たち」「海から淡水域へ大進出！トゲウオの能力とその仕組み」2021.8.21

8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

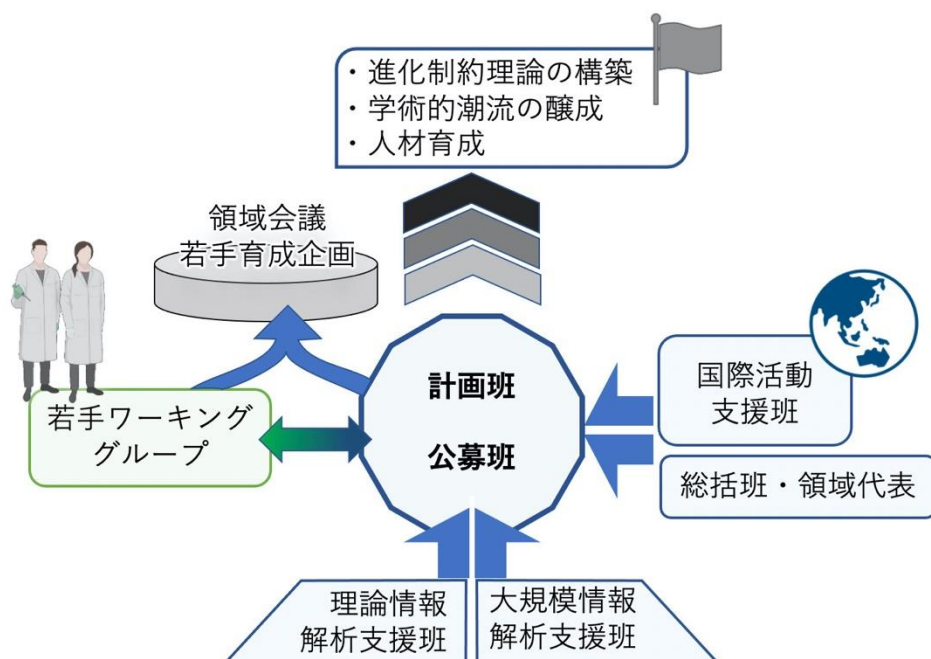
本領域の目標は、進化制約理論を構築し、本領域の学術的潮流を世界に発信することにある。さらに、wetな生物学実験、ゲノムデータなどの大規模情報解析、そして理論情報解析を横断的に活用することのできる新たな若手人材の育成を目標とした。そのために、領域会議開催に加え、複数の総括班支援班活動を行った。

「領域会議開催」：領域内研究者全員が研究成果を発表し、問題点を議論するために、年2回の領域会議を開催した。その折、分子進化、進化可能性理論物理学、複雑系物理学、進化発生学、ゲノム生物学を専門とする総括班研究協力者より研究内容および領域運営について助言を受けた。

「総括班支援班活動」：本領域の研究遂行には領域内で、「制約」、「方向性」、「ゆらぎ」、「多様性」の概念を共有し、表現型がもつ「揺らぎ」を正確に測定し、進化的な保存性を定量化する必要がある。この目的達成には理論検証のための的確な実験系の構築、そして実験結果と理論との整合性を検証するために、理論主体の研究班との連携が必要である。そこで、総括班内に「理論情報解析支援班」、「大規模情報解析支援班」及び、「国際活動支援班」を設置し、計画班及び公募班からの申請に基づき、審査委員会で検討と修正要求を経て、支援活動を行った。「理論情報解析支援班」は、講義形式での情報共有とともに、ハンズオンセミナーを通じたシミュレーションや機械学習技術の実習などを、Python(プログラミング言語)を用いるなどして年に2回、計10回行った。「大規模情報解析支援班」では、年に2回、計8回の大規模情報解析支援情報交換会を開催するとともに、揺らぎ測定のための大規模情報(遺伝子情報発現など)取得支援、共同研究を通じた実験系の設計、解析サポート、超並列シーケンサーや大型計算機などを活用した最新技術の情報共有を行った。揺らぎ測定のための大規模情報(遺伝子情報発現など)取得支援、共同研究を通じた実験系の設計、解析サポート、超並列シーケンサーや大型計算機などを活用した最新技術の情報共有を行った(合計53件。2017年度2件、2018年度9件[計画班4・公募班5]、2019年度13件[計画班3・公募班10]、2020年度14件[計画班3・公募班11]、2021年度15件[計画班3・公募班12])。

また、本領域で得られた成果を積極的に情報発信し、国際的な人的交流を促進するために、国際活動支援班を設置し、海外への領域内研究者の派遣(計13件)や海外からの招聘(計12件)を期間内に支援した。新型コロナウイルス感染症が世界的に流行し、国内外への移動が制限されたあとも、全22回のオンラインミーティングを行い、海外の研究者の招聘を支援して積極的な交流を図ることで、領域として連携しつつ国際的な交流を促進することに成功した。さらにアジア圏を中心とした国際学会(AsiaEvo)立ち上げを海外の研究者らと行い、計2回の大会(2018年と2021年)実施に貢献することで世界をリードし、各班

の成果発信を連携して行うことに成功した。また、本領域では、次世代育成にも領域をあげて力を入れてきた。領域内の大学院生、ポスドクを含む若手からなる若手ワーキンググループを構築し、計5回の領域内企画を企画してもらうことで領域内連携を図るなどしてきた。



9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や効果的使用の工夫、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む。）がある場合は、その内容を記述すること。

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、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ため、高度な大規模解析を領域横断的にサポートすることを目的として、本領域では総括班内に大規模解析支援班を設置した。

【研究費の使用状況】

大規模解析支援班では設備の導入運用及び解析支援の消耗品に総括班の予算を以下の通り執行した。

2017年度 設備導入：1億3千万円（新型DNAシーケンサー等の導入、詳細は下記参照）；大規模解析支援消耗品：1千3百万円（各班からの申請を審査の上採否決定。詳細は下記参照）

2018年度 設備導入：350万円；大規模解析支援消耗品：3千6百万円

2019年度 大規模解析支援消耗品：2千6百万円

2020年度 大規模解析支援消耗品：3千5百万円

2021年度 大規模解析支援消耗品：3千1百万円

【効果的使用の工夫】

- 大規模解析支援班は、総括班の長谷部と重信が中心となって運営した。担当が所属する大学共同利用機関・基礎生物学研究所に支援班の拠点を形成し、共有機器を設置し、班員が利用しやすい体制を整えた。機器運用や技術開発は総括班予算で雇用した博士研究員（常時1名、通期のべ2名）と研究補助員（常時1～2名、通期のべ3名）が担当した。一部の機器は基生研と共同運用することにより（管理維持費は按分）、効率的な運用を促進した。
- 複数グループから構成される領域研究のスケールメリットを活かした。例えば次世代シーケンサーに関する実験はライブラリ作成キットなど1キットあたり数十万～2百万円するなど高価な試薬が多いため、総括班が一括で安価に購入し各班へ必要分を分与して研究費の効率的使用を実現した。
- 次世代シーケンシングを民間の受託解析に一部外注したりクラウドコンピューティングを一部活用したりすることにより、効率的かつ柔軟な研究費の利用を実現した。これにより外注企業が取り扱わない先端的で挑戦的な課題に領域内のリソースを集中することが可能となった。

【設備等の活用状況】

大規模支援班が総括班として導入した主な設備は次の通り：ショートリード型次世代シーケンサー NextSeq550（イルミナ社）；ロングリード型ナノポアシーケンサー GrdION（Oxford Nanopore社）；クラスターコンピュータ（HP社）；分注ロボット（Formulatrix社、キアゲン社）；超長鎖DNA自動抽出装置 SageHLS（Sage Science社）；リアルタイムPCRシステム（ライフテクノロジーズ社）。

これらの装置を利用して、次世代シーケンシングライブラリを作成し、イルミナシーケンサーは合計146ラン、ナノポアシーケンサーは合計240ランの次世代シーケンシングを実施した。

本領域では、ユニークな生物や生命現象を扱う班が多く、微量サンプル対応や非モデル生物への対応など難易度の高いゲノクス解析も課題であった。支援班は、上記の設備を活用して当領域ならではの解析プラットフォームを構築し、班員の解析をサポートした。単に機器を導入するのではなく、領域横断的に最先端の解析技術を使いこなすノウハウを蓄積し共有した。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立することに成功し、この手法を利用した解析を複数の班の課題に適用した。これらのノウハウはwiki（インターネット上の電子掲示板）で共有した。

【総括班研究課題の活動状況】

大規模解析の支援にあたっては、年2回支援募集を行い、各班より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と支援額を決定した。特に、次世代シーケンサー解析の費用などで高額だが著しく領域の発展に資する課題に対しては各班の配分額を超過する部分について、総括班予算から支援を行った（各年度平均2千6百万円を総括班予算から支援に充当）。2017年度は2件、2018年度は9件（計画班4件・公募班5件）、2019年度は13件（計画班3件・公募班

10件)、2020年度は14件(計画班3件・公募班11件)、2021年度は15件(計画班3件・公募班12件)を採択した。支援内容は、超多サンプルRNA-seq、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、Hi-Cなど多岐に渡った。各班と支援チームとの緊密な連携のもと進められ、人的交流も活発であった。特に、領域研究期間中に登場した新技術シングルセルトランスクリプトーム解析は、ノウハウを共有することで領域内にいち早く普及させることができた点は領域研究の強みといえる。

コロナ禍において、活動制限や試薬等の調達の問題が発生し、サンプル調達や班員の移動をともなう実験などに遅延が生じるなどの影響があった。しかし、オンラインツールを積極的に導入するなどの工夫によって、総じて支援活動のアクティビティを下げることなく領域の研究を推進できた。

【領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究(総括班・国際活動支援班を含む)】

最終年度は繰越予算として270万円を計上した。支援班が支援した実験は研究期間内に完了しており、繰越予算はデータの整理(4ヶ月間の見込み)に要する経費である。

国際活動支援：

本領域の研究課題は、現代進化理論とは異なる進化研究の流れを生み出そうとするものであり、その流れを国内にとどまらせるのではなく、国際的な学術的潮流としていくことも重要なミッションとして掲げた。この目的達成のため、主に以下2つの活動に研究費を宛ててきた。

【研究費の使用状況(派遣と招聘)合計6千2百万】

国際学会での情報収集や情報発信(発表)のみならず、情報交換や共同研究目的での派遣や招聘も支援することで、領域で生まれた学術的潮流の世界的な波及を現実的なものとすることができた(合計8件19名。2017年度3件4名、2018年度3件12名、2019年度2件3名)。2020年にはNature誌の進化分野の論文を扱うSenior EditorであるHenry Gee氏も招聘支援し、本領域がうみだす学術的潮流についても情報交換した。さらに新型コロナ感染症が広がったあともオンラインにて全22回のCDE(Constrained and Directional Evolution)オンラインミーティングに海外研究者を招聘支援し、研究内容を発表してもらうだけでなく研究紹介も行うなど、積極的に交流を行った。

【効果的使用の工夫 合計189万円】世界的に国際共同研究が増え、さらに中国からの進化研究が質と数の両方で勢いを増す中で、日本の進化生物学者が引き続き世界をリードしつづけるために、アジア圏初の国際進化生物学会(AsiaEvo)の立ち上げを行った。AsiaEvo立ち上げには計画班代表の入江が中心となって関わり、2016年(4月18-20日)にThe 1st AsiaEvoを、本領域共催という形式で開催した(深セン、中国にて開催)。参加者は34カ国から800人以上の参加者が集まり、全44のシンポジウムのうち、本領域から、計画班・公募班合わせて5つのシンポジウムを企画・開催するなど、本領域の研究者が大きな存在感を発揮した。また、Nature Publishing Groupから複数誌、日本のZoological Science、やZoological Lettersを含む9つの科学雑誌のEditorらまで参加し、国外にも広くその情報は発信された。第二回は新型コロナ感染症の広がりなど、国境を超えた人的移動が大幅に制限された環境下でのオンライン開催となったが、2021年に進化学会と合同で東京にて開催した。運営には計画班の入江も関わり、基調講義講演には「ほぼ中立説」の提唱者である太田朋子先生にもご講演いただいたこともあり、合計1500名を超える参加者で大盛況のうちに会期を終えた(2021年8月16-19日)。

また、CDEオンラインミーティングを効果的に開催し、積極的な意見交換の場とするため、administratorとして1名の研究者を雇用することで、領域内外へのアナウンスや円滑な運営を実現した。

10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

本領域は、「②当該領域の格段の発展・飛躍的な展開を目指すもの」として応募した。これまでの生命進化の理解では、ゲノムへの突然変異によりさまざまなバリエーションを示す個体が数多く生まれ、その中から自然選択や確率論的な効果などによる選抜を経て漸進的に進化が起こると説明されてきた。すなわち、変異によってランダムに生じた様々な個体が、選択に晒されることを通じてゲノムが推移するというシナリオである。その変化を駆動する突然変異も、本来的にはゲノム中にランダムに生ずると考えられ、潜在的には自然選択次第でどのような表現型の生物にも進化させることが可能であるかのようにも解釈できる。しかし、**実際の自然界での生物進化は変幻自在ではない。表現型の中には、ほとんど変化を示さないようなパターンがあり、それによって分類学が成立する。**また、極度に理想化された還元論的モデルもとづくなら、ゲノムに生じうるありとあらゆる突然変異の組み合わせを考え、そのそれぞれがどのような表現型を導くかを前提としなければならない。しかしその際、扱うべき場合の数はすべての生物の個体数を軽く超えてしまい、遺伝子や発生プログラムを射程においたシミュレーションとしては立ちゆかないことになる。むしろ、限られた時間内で生じてきた非ランダムな進化現象を整合的に説明するには、系の自由度を大きく減少させ、かつ理論の精密さを失わないような発想と操作が必要となる。

本領域では、**進化がなぜ一様にランダムではなく、むしろ階層的で離散的な分類体系ができていくのか**というこの矛盾に対し、**実験進化学と数理物理的解析から導かれたモデルを用いること**によって本質的な解釈を与えようとした。その主たる成果は、**表現型のレベルで個体に生ずる変化の方向性にすでに偏りがあり、それが進化を通して継代を通じて変化する傾向と一致するという明確な傾向を多様な生物種において明らかにした**ことである。そもそもバリエーションが一様でないのであれば、正の選択によって選り抜いて多様化させようにもさせられないことがあるというのは直感的にも理解しやすい。続いて、分子から単細胞、多細胞生物や共生関係にいたるまでの複数の生物学的階層を対象に研究を行い、進化において生じにくい表現型と生じやすい表現型があるという明らかな傾向が存在し、それが進化的多様性、あるいは保守性と相関していることが明らかになった。すなわち、進化の方向性が変異や環境変動のない条件下での表現型の「揺らぎ」を定量的に測定することで評価できるとした「揺らぎ応答理論」の妥当性が支持されたのである。

従来は、ある表現型がどう進化するかは、適応度と集団サイズといった要因を考慮することである程度理解できるとされていたが、**本領域の研究により、「表現型そのものの生じやすさ」を新たな要因として考慮する必要があることを明確に示した。**こうした本領域の成果が、進化生物学の発展に寄与することは間違いない。同時にこれは単に従来理論の拡張や発展というレベルにとどまるものではない。なぜなら、特定の形質の揺らぎを評価することを通じ、その表現型が進化しやすいかどうかという進化可能性を推定できると考えられるからだ。つまり、ある生物に将来どのような表現型が生じやすいか（どの方向へと進化しやすいか）は、その生物の現在の表現型がどの方向に「揺らぐ」傾向にあるかを測定することにより評価でき、さらには進化の方向を推定しようということを意味している。

これまで過去に起こった事象を扱う歴史科学としての側面が強かった生命進化学を、未来の表現型の予測という予測理論を伴った学問分野に大転換させようという潜在的インパクトが、本領域の成果であると考えている。

11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和4年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

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、年2回の大規模情報交換会・理論情報交換会を通して若手育成を行った。

・**若手ワークショップの開催**：領域内の大学院生、博士研究員を含む若手研究者が自主的に若手ワーキンググループを立ち上げることを支援し、同グループが若手ワークショップを6回開催することを支援した。例えば、2021年3月に開催した若手ワークショップでは、「揺らぎに関する総合討論」と題してグループディスカッション企画を行った。そこでは、表現型揺らぎの概念が研究者ごとの異なっていた問題について若手を中心として活発な議論を行い、領域内における揺らぎの概念を統一する作業を行った。

・**大規模情報交換会/理論情報交換会の開催**：若手ワーキンググループからの提案を勘案し、総括班活動として、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/機械学習のハンズオン講習会を開催し、大規模情報解析と理論情報解析を実際に体験する機会を設けた。領域内の若手研究者育成とともに、領域外に公開することで、領域外の研究者に広く情報発信を行うことができた。

・**海外渡航支援**：本領域では、実験、大規模情報解析、理論を統合的に扱うことができる若手を育成し、国際性を高めることを重視した。そのために、学部生（4件）、大学院生（3件）、博士研究員（6件）の国際会議への派遣費用を、申請に基づき、委員会で審査の上、支援した。さらに、若手の国際共同研究を支援するため、共同研究のための渡航費用を2件支援した。

・**国際オンラインセミナーの開催**：2020年度よりコロナ禍により、若手の国際活動が困難となった。そこで、若手の海外ネットワーク構築支援を目的に、国際オンラインセミナーを開催した。12件のセミナーを実施し、6件は若手研究者が招待講演者の選定、交渉、座長を担った。

・**若手主催ワークショップ・シンポジウムの支援**：若手研究者が企画するシンポジウム等の支援を行った。例えば、2019年の日本進化学会では、本領域の若手研究者5人によりシンポジウム「発生がもたらす進化の方向性」が企画された。日本発生生物学会でも、公募班の守野が若手向けの2泊3日のシンポジウムを企画・運営を行った（2019年）。同様に、応用動物昆虫学会（岡田、2020年）、生命情報若手の会（芝井（古澤班）、2020年）、日本ツメガエル研究集会（安岡、2021年）、日本進化学会（香曾我部（倉谷班）・北沢（金子班）・芝井（古澤班）・上坂（入江班）・守野、2019年；岡田、2021年；田中（阿部班）、2021年）、日本遺伝学会（大林、2021年）において本領域の若手が主体となる企画が行われた。

・**若手研究者の受賞**：文部科学大臣表彰若手科学者賞3件（石川麻、土松、藤井（土松班））、日本進化学会研究奨励賞4件（高橋、石川麻、松浦（深津班）、安岡）、日本動物学会奨励賞2件（石川麻、安藤（新美班））、成茂動物科学振興賞（守野）、守田科学研究奨励賞（石川麻）、日本生態学会宮地賞（石川麻）に加え、30件の学会での優秀発表賞の受賞があった。

・**若手研究者のプロモーション**：本領域活動を通じ、18名の若手研究者がキャリアアップに成功した。公募班代表では、石川麻（遺伝学研究所・助教⇒東京大学・准教授）、晝間（奈良先端大学・助教⇒東京大学・准教授）、阿部（東北大学・助教⇒鳥取大学・准教授）、土松（千葉大学・准教授⇒東京大学・准教授）、小藪（武蔵野美術大学・准教授⇒筑波大学・准教授）、大林（理研・研究員⇒静岡大学、助教（PI））、守野（筑波大学・任期制助教⇒筑波大学・テニュアトラック助教）がキャリアアップした。

また、本領域にて研究を遂行してきた班代表以外の若手教員・研究員においても、平沢（倉谷班；理研・研究員⇒東京大学・准教授）、安藤（新美班；基礎生物学研究所・助教⇒京都大学・准教授）、玉田（長谷部班；基礎生物学研究所・助教⇒宇都宮大学・准教授）、福島（長谷部班；海外学振PD⇒ドイツ・ビュルツブルグ大学・グループリーダー（PI））、北沢（金子班；大阪大学・助教⇒大阪大学・講師）、竹内（金子班；東京大・特任助教⇒オーストラリア大学・上級講師）、前田（古澤班；理研・研究員⇒北海道大学・助教）、清家（古澤班；理研・研究員⇒大阪大学・助教）、藤岡（岡田班；東京大学・大学院生⇒岡山大学・助教）、工藤（岡田班；東京大学・大学院生⇒山口大学・助教）、小口（深津班；産総研・研究員⇒東京大学・助教）が新たなポジションを得て研究者としてのキャリアを発展させている。

12 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

総括班評価者氏名：郷 通子（長浜バイオ大学・特別客員教授）

我が国には進化学において、先進的な優れた歴史がある。木村資生氏の生物進化の中立説や伏見譲氏による試験管内の実験進化学の提言である。

本研究領域により、伏見氏の実験進化学の提案が、生物の実験進化という形で、実現されたと考えることができる。本研究領域は物理学と生物学の研究者から構成された、極めて異質な生物進化研究領域である。

第1の特色は、物理的なゆらぎによる進化を、生物学実験で、検証しようとするユニークな志により、生物形態学に造詣の深い倉谷代表の元に組織化されたことである。物理の理論的な研究を背景とする進化研究者と実験生物学を主とする研究者との調和のとれた班構成が優れた研究成果につながった。

第2の特色は、比較的若手の研究者が本研究領域の構成主体であることである。大型科研費等の構成員の年齢はかなり高いが、本研究領域の実現した大きな成果の一つは、若手研究者の受賞とプロモーションである。中でも女性研究者が活発に研究成果を挙げていることは、極めて優れた特色である。自由な発想のもとに、若手や女性が、各自の持つ能力を十分に伸ばすことができたことを示している。大型科研費の優れた研究成果と合わせて、模範的な組織構成の姿を本研究領域が示している。

総合評価者氏名：佐藤 矩行（沖縄科学技術大学院大学・教授）

本研究領域においては、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～を目指して、多様な研究者が一堂に会した。すでに多くの業績を有しつつ更なる研究の進展を目指すベテラン研究者、まさにこれから円熟味を増そうとする研究者、若手としてそこそこの実績を挙げつつある研究者、さらには比較的若い研究者。これらの研究者は対象とする生物と進化の制約の方向性に関する発想が異なり、独特である。そのため、多様な個の全体としての領域が複雑で独特の雰囲気醸成してきてきた。この雰囲気の中で数年間研究できた若手にとってはこれからの研究の発展の上でまたとない機会になったと思う。また、倉谷・金子両氏の指導的役割を、入江・古澤氏がうまく補佐する形で領域を進行することができた。

そもそも各領域班の研究者の研究レベルは全て世界トップレベルである。長谷部、深津の両氏が別の大型研究の代表者として選ばれていることなどもその研究レベルの高さを示している。そこに良いアイデアを持った若手研究者の参入があり、また支援班の多大な努力によって、多くの興味深い成果が生まれた。若手支援の成果は10年先に実るであろう。また女性研究者が多く参画したことも評価したい。コロナ禍もあって世界との交流の場が少なかったのは仕方がないとして、最後の方で国際 Zoom シンポとして補う努力もあった。ただ、少し気になったことは、最終年度近くになって、幾分研究の方向性が制約され過ぎ、もう少し自由で、はちゃめちやな議論があっても良かったかなあと思っている。

いずれにしても、本研究領域の5年間の成果は極めて高い。

総括班評価者氏名：津田 一郎（中部大学・教授）

生物進化はその結果を見ると多様性を許容するような変化の反復に見えるが、その根本的な法則は明らかになっていなかった。また、多様性が生まれるためには拘束が必要であるが、どのような拘束が必要になるのかも十分には明らかになっていなかった。本研究領域は領域代表の「進化は形態進化である」との仮説を軸に、これらの根本問題に真正面から向き合い、物理理論を基盤にして実験、観察、構成を見事に組み合わせる数々の成果をあげてきた。多くの優れた成果が出た研究領域にとって5年は短いと感じるだろうが、本領域もまた同様である。

私はその専門性から理論面の成果に特に注目してきた。そのなかでも、揺らぎ応答理論を表現型進化において確立したことは進化・発生に限らず生物学全体にとっても大変意義のある成果と言える。必要最小限の要素を備えたうまいモデル化によって、進化後の細胞においては表現型変化が低次元多様体に拘束されることが示され、理論が予測する揺らぎ応答関係が成り立つことが示された。これらの理論的

予測は本領域内の他の班の実験によって、分子進化、個体発生のレベルで実証されたことは特段に大きな成果と言える。この理論は高い記述力を持っており、分子・細胞・個体・生態系という異なる時空間のスケールにおける進化シミュレーションにおいても指導原理になり得た。実際、分子と細胞において異なる選択圧がかかる場合に、情報を担う分子（遺伝子）と機能を担う分子（タンパク質）が対称性の破れによって分化することが数値的に示された。

領域会議に参加して最初に驚いたことは、若手研究者が非常に多く活発な議論がなされたということである。5年間で若手を育成する数々の試みによって確実に若手が成長し、本領域は進化発生生物学の新領域として確立したように見え、さらなる発展が期待される。領域採択時に指摘された一部の懸念は完全に払しょくされた。

総括班評価者氏名：伏見 譲（埼玉大学・名誉教授）

魅力的な切り口の「揺らぎ応答進化理論」を、「表現型の進化に制約と方向性をもたらす機構」の解明という問題意識のもとに、より包括的な理論へ発展させることに成功した。物理学理論家と、分子レベルから生態系レベルまでの実験家との交流から、理論発展への刺激が与えられ、また、理論を支持する実験データも得られた。

この新学術領域の後半は SARS-CoV-2 によるパンデミックに重なったが、この RNA ウルスの進化を目の当たりにしながら、その進化の制約と方向性に関して研究するという機動性・社会性に欠けたことは悔やまれる。

一方で、参加した実験家はそれぞれ、多様な生物種の多様な側面のいずれかを研究対象としているが、全員が当該理論を正しく理解していたかどうかは疑問である。表現型ゆらぎの定義を自分なりに理解して（誤解して）研究を進めた方が少々いた（定義通りの実験・観察をするのは困難なケースが多いのもまた事実だが）。しかし、この種の大型領域研究では、これは許容すべきことであろう。セレンディピティによる大発見はこういう誤解から生まれる。実際、この学術領域でスタートアップしたユニークな研究テーマがかなりあり、当該学術領域に縛ることなく、それらの今後の発展を期待したい。さらに特筆すべきことは、物理学者として参加している若い方複数が、非常にユニークな進化実験系を構築していることである。生物物理学の新たな発展も期待できる。

総括班評価者氏名：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）

2017～2021年度の5年間にわたり評価を担当した。期間を通じ、計画研究班の各班は、総括班活動、領域における各種事業及び共同研究を通じて領域全体の運営に貢献するとともに公募研究班の若手研究者等に対する助言・支援等を行い、世界的な COVID-19 蔓延の影響にもかかわらず本領域設定の趣旨及び目的に沿った活動が充分に行われたものと評価する。公募研究班についての個別の評価は記載しないが、研究内容及び進捗度のそれぞれにおいて多様であった。領域が与える影響としては、特にわが国の生命科学の今後をになう研究者層に対し、本領域の設定の意図と成果とが拡大・浸透することを期待したい。また、領域の基本的活動として、大規模情報解析、理論情報解析支援活動が活発であったこと、また、学会活動、ニュースレター、海外渡航支援（COVID-19 前）を通じて領域及び分野の露出度の向上を図ったことが成果として挙げられる。

文科省、学術振興会等の学術振興担当部局に対しては、支援額のグループ研究のスケールメリットが十分に生じるよう、補助金支援規模の小型化・ばらまき化を避け、長期的視野に立脚した新分野創成、若手研究者育成を実現すべく、国としての総合的施策の実施を望みたい。