

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：14602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K18624

研究課題名(和文)性スイッチ遺伝子発現量と社会的地位への応答進化の統合：魚類性転換機構の解明

研究課題名(英文) Mathematical modeling of sex change in coral fishes: integration of the sex controlling gene expression and the evolutionary responses to social status

研究代表者

山口 幸 (YAMAGUCHI, Sachi)

奈良女子大学・大和・紀伊半島学研究所・協力研究員

研究者番号：20709191

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、生理学・分子生物学と生態学・行動学をつなぐ新しいアプローチを確立するため、魚類の性転換や魚類・爬虫類で見られる温度性決定など「性」現象に焦点をあて、生物の表現型適応の進化機構を、遺伝子発現・生理的機構に着目し数理モデル化した。主に、4つのことを明らかにした：[1]ホルモン-酵素動態がもたらす双方向性転換にかかる時間非対称性、[2]双方向性転換魚における両性生殖腺の進化条件、[3]なぜ双方向性転換が稀なのか？、[4]温度性決定の生理的機構のモデル化。また「適応性」に焦点をあて、[1]自家受精する雌雄同体と雄との共存条件、[2]社会性昆虫アリにおける仕事分業について解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生物適応戦略モデルは、生物個体が残す子どもの数が最も多い生き方が広まり集団が置き換わる、という進化プロセスに注目し、適応度最大化問題に帰着させて大きな成功を収めてきた。他方、近年の分子生物学の目覚ましい発展により、環境や社会相互作用への応答、つまり表現型可塑性の分子生物学的基盤が明らかになりつつある。本研究では、表現型をもたらす生理的機構をモデルに取り入れ、遺伝子発現や遺伝子制御ネットワークを考慮した新しい進化生物学モデルの展開を行った。このアプローチは、分子生物学や生理学の実験研究と動物行動学や生態学の研究を、数理生物学によってつなぐ、全く新しい共同研究の在り方を推進するものである。

研究成果の概要(英文)：In order to establish a new approach that bridges between physiology/molecular biology and ecology/behavioral biology, I focused on "sexual" phenomena, such as sex change in fish and temperature sex determination in fish and reptiles. I start with mathematical models of gene expression and physiological mechanism and examined the evolutionary processes acting on the system. I made progresses on the following four points: [1] time asymmetry in bidirectional sex change brought by hormone-enzyme kinetics; [2] the advantage of bisexual gonad in bidirectional sex changers; [3] why is bidirectional change rare? and [4] modeling the physiological mechanism of temperature-dependent sex determination. Focusing on "adaptability", I analyzed [1] coexistence conditions of selfing hermaphrodites and males, and [2] task allocation in eusocial ants.

研究分野：数理生物学

キーワード：ホルモンダイナミクス アロマターゼ 双方向性転換 社会的地位 遺伝子発現 温度性決定 雌雄同体 自家受精

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

私がこれまで取り組んできた生物適応戦略モデルでは、生物個体が残す子どもの数が最も多い生き方が集団に広まり、元のタイプと置き換わる、というプロセスに注目し、究極要因に焦点をあて、適応度最大化問題に帰着するものである(山口 2015<sup>(1)</sup>)。しかし、このような表現型にもとづく進化研究は、観察される表現型をもたらす環境要因を特定できても、生理学的機構はブラックボックスのままである。

本研究では、その表現型がどのような生理学的機構でもたらされるか、関与する遺伝子の発現や遺伝子制御ネットワークもとりにこんで、適応プロセスを考える新しい進化生物学モデルの展開を目指した。

### 2. 研究の目的

表現型適応の進化の枠組みでは、ある範囲の挙動のなかで、適応度最大を実現するものを数理的に探索する問題として定式化し、とくに海洋生物の性にかかわる様々な課題を解明してきた。他方で、近年の分子生物学の目覚ましい発展により、生物の表現型が、環境および社会相互作用にตอบสนองして可塑的に変化することの生理的・遺伝的基盤が明らかになってきている。

本研究では、生物の適応を、そのようなメカニズムの知識を取り込んで明らかにする数理モデルの開発を行うことが目的であった。

とくに、魚類の性転換や魚類・爬虫類で見られる温度性決定など「性」現象に焦点をあて、複雑な遺伝子ネットワークの中から、キーとなる少数の遺伝子発現制御を取り上げる。それがもたらす酵素-ホルモン動態を解析し、性転換の2方向およびそれらにかかる時間の非対称性がどのように決まるかなどの問題を数理モデルで解き明かす。これまで生態学・進化学と、分子生物学・生理学とは、研究分野として分断されてきた。数理モデリングによって両者をつなぐという進化生態学の新たなアプローチの確立し、この状況を打破する突破口を開くことを目指した。

### 3. 研究の方法

まずは魚類の性転換現象に注目し、生物の表現型適応の進化機構を、遺伝子発現・生理的機構を取り入れて数理モデル化する。社会的環境に応じて異なる成長・性表現をもたらすように進化するかを解明することによって、生理学・分子生物学と生態学・行動学をつなぐ新しいアプローチを確立する。

そのために、双方向性転換をする魚類で、生理学的メカニズムの研究が詳細に行われているオキナワベニハゼに着目する(Sunobe *et al.* 2005 *Ichthyol. Res.*<sup>(2)</sup>, *Com. Biochem. Physiol.*<sup>(3)</sup>)。

オキナワベニハゼは、雌雄両方の生殖腺を常に持ち、卵巣および精巣の機能発現のオン/オフで、繁殖する性が決まる。なぜ使用しない性の生殖腺を維持するのかを理論的に解明する。

また、性転換の方向によって、それに要する時間が異なる(雄から雌へは11日、雌から雄へは7日必要)が、その理由を明らかにしようとした。

性転換を促進する情報の手がかりは、繁殖集団における個体の社会的地位の変化である。それは視覚情報として中枢神経系を伝わり、雌性ホルモン「エストラジオール」の濃度変化をコントロールし、性を変化させる。雌性ホルモンの濃度が高まると雄から雌に、逆に濃度が低くなると雌から雄になる。雄性ホルモン「テストステロン」を雌性ホルモンに転換する代謝酵素はアロマターゼ遺伝子にコードされている。ハレム雄の出現や消失、自分が最大個体かどうかといった個体の社会的地位の変化が、アロマターゼ遺伝子のオン/オフに影響し、その結果として雌性ホルモンの動態に変化をもたらす、個体の性を決定する。つまりアロマターゼ遺伝子は性をスイッチする役割を担う。

私は、この性スイッチ遺伝子が介在する酵素-ホルモン動態について、連立微分方程式からなる力学系モデルを構築し、解析した。モデルの解析では、一方の性から他方の性への雌性ホルモン定常量に達するまでの時間を計算することにより、性転換時間非対称性を説明した(研究成果(1))。この力学系モデルを応用して、性転換双方向性が一方向性(雌から雄へ)よりも稀にしか起こらないことを説明できた(研究成果(3))。また、オキナワベニハゼの持つ特殊な生殖腺構造(両性生殖腺)がどういったときに維持されるのかをゲームモデルで明らかにした(研究成果(2))。

この性転換現象のモデルとして作成した性スイッチ遺伝子発現とホルモンの力学系をもとにして、それらの酵素反応の温度依存性を解明することで、魚類・爬虫類で見られる温度依存性決定の生理メカニズムを解明した(研究成果(4))。

### 4. 研究成果

#### (1) ホルモン-酵素動態がもたらす双方向性転換にかかる時間非対称性

魚類における双方向性転換では、一般的に雄から雌への方向には長く時間がかかる傾向がある。この問いに答えるために、性を制御するホルモンと酵素アロマターゼの動態をモデル化した。また、進化生態学における適応を取り入れ、性転換にかかる時間をもたらす適応度の損失を考慮した。その結果、一夫多妻の場合、雄は多数の雌の産む卵を独占的に授精するので、雄としての機能開始遅れが重要になり、アロマターゼの分解速度を上昇させて、雄への性転換時

間を早めることがわかった。一方、一夫一妻の場合、アロマターゼの分解速度は速くならず、雄化時間と雌化時間はほぼ等しくなることがわかった (Yamaguchi 2016 *J. Theor. Biol.*)。以上の議論は、サイズ有利性モデルのような至近要因を考慮しない既存の進化生態学モデルでは説明できなかった予測であり、新しいアプローチによって初めて可能になったといえる。

#### (2) 双方向性転換魚における両性生殖腺の進化条件

双方向性転換魚の生殖腺構造は2タイプが知られている。ほとんどの種では、機能的性の生殖腺のみを持ち、性転換時に他方の性の生殖腺へと作り替える。一方ベニハゼ属などでは常に卵巢と精巣の両方を持つ (両性生殖腺)。両性生殖腺を持つ利益は、社会的状況が変化した時、すぐに性転換を完了でき、繁殖活動に遅れが生じないという点である。しかし、その維持にはコストがかかり、繁殖成功の損失が生じるだろう。両性生殖腺の維持が有利になるのはどのような時か、簡単なマルコフ連鎖モデルで説明した。その結果、社会的状況が頻繁に変化する時は雌雄両方が両性生殖腺を持ち、社会的状況が変化しにくい時は機能的性の生殖腺しか持たないことがわかった (Yamaguchi and Iwasa 2017 *Behav. Ecol. Sociobiol.*)。

#### (3) なぜ双方向性転換が稀なのか？

魚は社会的状況に応じて双方向に性をかえる種もあるが、一方向の性転換をする種がほとんどである。性表現を制御するホルモンのダイナミクスをモデル化することで、この問いに答えた。結果、[1]個体がより優位になるにつれ、雌性ホルモンは増加するが、あるところでその量は急激に減少する。このときに雌性先熟的性転換が起こる。[2]一方、個体の地位がより劣位になるにつれ、雌性ホルモンはあるところで、急激に増加する。このとき雄性先熟的性転換が起こる。[3]雌と雄の表現型がともに安定な領域 (双安定) があることがわかった。双安定領域の幅がある程度存在することが、双方向性転換が起きにくい原因となっていることが示唆された (Yamaguchi and Iwasa 2018a *J. Theor. Biol.*)。

#### (4) 温度性決定の生理的機構のモデル化

雌雄を決定するホルモンのダイナミクスを考え、そこに関与する酵素の反応速度が温度に依存する場合に、どのような温度性決定パターンが見られるかをモデル化した。全ての酵素反応の速度が同じ温度依存性を持つと、平衡状態のホルモン量は変化せず、温度依存性決定は生じない。複数の反応で温度依存性があり、その反応速度が Arrhenius 式に従うときは、FMF 型 (低温と高温でともに雌になり中間温度で雄になる) が出現しない。温度性決定を示す爬虫類の多くで見られる FMF 型を出すには、高温での温度依存性をさらに高める何らかの機構、例えば選択的スプライシング、翻訳後修飾、多量体形成などが温度依存的に生じることが必要と推測される (Yamaguchi and Iwasa 2018b *J. Theor. Biol.*)。

この研究は、当初の研究計画では予定していなかったもので、(3)のモデルを応用して展開できた。温度性決定の祖先型と推定されている FMF 型は、化学反応理論から導かれる速度反応式 (Arrhenius 式) の適用では説明できず、高温での温度依存性をさらに高める何らかの機構が必要であることを提唱した新たな研究である。

#### (5) 自家受精する雌雄同体と雄との共存条件

雌雄同体と雄の共存である androdioecy は脊椎動物では稀で、マングローブ・キリフィッシュに唯一報告がある。雌雄同体は、自殖および雄との他殖によって繁殖する。他殖の有利さと、雄を生産することの有利さは、互いに影響する。モデルは、雄が全くいない集団か、雄の比率が20%以上の集団か、のいずれかが進化することを示した。これは、雄の比率は5%以下というキリフィッシュの野外研究の報告と矛盾する。様々な解析の結果、[1]野外での雄比率のデータは、純粋自殖の集団と雄率が高い集団とを混ぜてサンプルしたため、[2]雄率が高い集団から純粋自殖の集団に移入が起きたため、[3]雄が雌雄同体個体に強制交配を行うため、などが示唆された。

#### (6) 社会性昆虫アリにおける仕事分業

アリのいくつかの種のワーカーには、個体ごとに巣内の仕事と巣外の採餌とにそれぞれ特化し、採餌個体の体サイズが大きい場合がある。他の多くの種では、全員が両方の仕事をし、若齢個体は巣内の仕事を、老齢個体は巣外の採餌を行う。これらのいずれが巣全体としての効率を高めるかを数理的に計算した。採餌活動にともなう死亡率が巣内の仕事よりずっと高く、最適な体サイズの違いが小さいときには、採餌を老齢個体が行う配分が有利である。逆に、死亡率の違いが小さく、2つの仕事を行う上の効率的なサイズの違いが大きい時には、個体ごとの特殊化が有利なことがわかった (Iwasa and Yamaguchi 2020 *Sci. Rep.*)。

以上のように、最初に予想していたよりもはるかに幅広い現象に対して様々な理論的解明ができた。生理的メカニズムと進化的適応を、現象を見ながら適切に組み合わせるというアプローチが数理生物学として有望であると感じる。

<引用文献>

- (1) 山口幸 2015. 海の生き物はなぜ多様な性を示すのか—数学で解き明かす謎. 共立出版
- (2) Sunobe *et al.* 2005 *Ichthyol. Res.* 52, 27-32.
- (3) Sunobe *et al.* 2005 *Com. Biochem. Physiol.* 141, 54-59.

その他の引用文献は、「主な発表論文等」を参照のこと。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sachi Yamaguchi, Yoh Iwasa	4. 巻 453
2. 論文標題 Why is bidirectional sex change rare?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Theoretical Biology	6. 最初と最後の頁 136-145
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jtbi.2018.05.024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sachi Yamaguchi, Yoh Iwasa	4. 巻 453
2. 論文標題 Temperature-dependent sex determination, realized by hormonal dynamics with enzymatic reactions sensitive to ambient temperature	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Theoretical Biology	6. 最初と最後の頁 146-155
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jtbi.2018.05.023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sachi Yamaguchi	4. 巻 407
2. 論文標題 Time required for sex change in teleost fishes: hormonal dynamics shaped by selection	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Theoretical Biology	6. 最初と最後の頁 339-348
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jtbi.2016.07.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sachi Yamaguchi, Yoh Iwasa	4. 巻 71
2. 論文標題 Advantage for the sex changer who retains the gonad of the nonfunctional sex	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Behavioral Ecology and Sociobiology	6. 最初と最後の頁 39
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00265-017-2269-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kota Sawada, Sachi Yamaguchi, Yoh Iwasa	4. 巻 421
2. 論文標題 Be a good loser: a theoretical model for subordinate decision-making on bi-directional sex change in harem fish	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Theoretical Biology	6. 最初と最後の頁 127-135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtbi.2017.03.029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoh Iwasa, Sachi Yamaguchi	4. 巻 10
2. 論文標題 Task allocation in a cooperative society: specialized castes or age-dependent switching among ant workers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-59920-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 山口幸、巖佐庸
2. 発表標題 温度性決定をもたらす生理機構について
3. 学会等名 日本動物行動学会 第37回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口幸、巖佐庸
2. 発表標題 なぜ双方向性転換は稀なのかーホルモンのダイナミクスによる説明
3. 学会等名 第34回 個体群生態学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口幸
2. 発表標題 生物の性の多様性を数理モデルで理解する
3. 学会等名 数理工学ワークショップ マルチエージェントシステムの数理とシミュレーション(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口幸
2. 発表標題 爬虫類は卵の孵化温度で性が決まる：適応性と分子機構
3. 学会等名 ゲーム理論ワークショップ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口幸、巖佐庸
2. 発表標題 温度性決定をもたらす生理機構の数理的研究：アレニウス則が語ること
3. 学会等名 日本生態学会第66回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口幸、巖佐庸
2. 発表標題 性転換するサンゴ礁の魚は、両性の生殖腺を持つべきか？
3. 学会等名 日本動物行動学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山口幸、巖佐庸
2. 発表標題 なぜ双方向性転換は稀なのかーホルモンダイナミクスによる説明
3. 学会等名 日本数理生物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 巖佐庸、山口幸
2. 発表標題 温度性決定をもたらす生理機構について
3. 学会等名 日本数理生物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sachi Yamaguchi, Yoh Iwasa
2. 発表標題 Advantage for the sex changer who retains the gonad of the nonfunctional sex
3. 学会等名 個体群生態学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sachi Yamaguchi
2. 発表標題 Time required for sex change in teleost fishes: hormonal dynamics shaped by selection
3. 学会等名 日本数理生物学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山口幸、巖佐庸
2. 発表標題 性転換するサンゴ礁の魚は、両性の生殖巣を持つべきか？
3. 学会等名 ゲーム理論ワークショップ2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山口幸、巖佐庸
2. 発表標題 性転換するサンゴ礁の魚は、両性の生殖巣を持つべきか？
3. 学会等名 日本生態学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山口幸、巖佐庸
2. 発表標題 来るべき性転換のチャンスに備える魚
3. 学会等名 2019年度（第29回）日本数理生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口幸、巖佐庸
2. 発表標題 性比と他殖 / 自殖性の共進化：マングローブ・キリフィッシュを例に
3. 学会等名 第38回日本動物行動学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口幸、巖佐庸
2. 発表標題 なぜ双方向性転換は稀なのかーアロマターゼ遺伝子発現ダイナミクスによる説明
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口幸、巖佐庸
2. 発表標題 性比と他殖 / 自殖性の共進化：マングローブ・キリフィッシュを例に
3. 学会等名 第67回日本生態学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口幸、巖佐庸
2. 発表標題 性比と他殖 / 自殖性の共進化：マングローブ・キリフィッシュを例に
3. 学会等名 ゲーム理論ワークショップ2020
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Sachi Yamaguchi	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 363
3. 書名 Life history constraints facilitate the evolution of androdioecy and male dwarfing. In Leonard JL (ed) "Transitions between sexual systems: understanding the mechanisms of, and pathways between, dioecy, hermaphroditism and other sexual systems." pp. 247-267.	

1. 著者名 Kota Sawada, Sachi Yamaguchi	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Oxford University Press	5. 総ページ数 568
3. 書名 An evolutionary ecological approach to sex allocation and sex determination in crustaceans. In Cothran R, Thiel M (eds) "The Natural History of the Crustacea: Reproductive Biology: Volume VI." pp. 177-196.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考