

平成 30 年 5 月 21 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H05603

研究課題名(和文) 発生時系列ゲノム情報展開から目指す脊索動物胚進化の一般則解明

研究課題名(英文) In search for a general tendency of chordate embryonic evolution by analyzing genetic expression patterns during development

研究代表者

入江 直樹 (Irie, Naoki)

東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・准教授

研究者番号：10536121

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,100,000円

研究成果の概要(和文)：私たち人間を含む動物は、多種多様な環境に適応放散し、実に様々な姿をした生物に進化してきました。一方で、変化に乏しい特徴があるのも確かです。哺乳類、爬虫類、鳥類、両生類、魚類、いずれも解剖学的な基本構造には大きな変化はありません。我々はこの「変化しづらい体の基本構造」の謎に迫りました。体の構造がつくられるのは、受精卵から体ができる発生過程です。この発生過程で働く遺伝子に着目し、何万という遺伝子の働きを調べたところ、何度も何度も使い回されている遺伝子が、進化を通じた基本構造の変わりにくさと関係していることがわかったのです。

研究成果の概要(英文)：Animals, including human being, have diversified into variety of environments and changed our appearances to a great extent through evolutionary time scale. However, with unknown reasons, basic anatomical features of our body, especially for that in vertebrates (including mammals, reptiles, avian, amphibians, and fish) remained largely unchanged. By studying gene expression profiles during development, we have tackled this problem, as the developmental process is the phase that makes up our body. We have measured and analyzed tens of thousands of genes working during vertebrate embryos, and found out that re-usages of genes may have been constrained the evolutionary diversification of basic anatomical bodyplan of vertebrates.

研究分野：進化

キーワード：進化 進化発生学

1. 研究開始当初の背景

本課題は、「個体発生と系統発生(進化)の関係性解明」という長年の古典問題に対して、最新の技術を駆使した大量情報測定・解析を行うことで、検証可能な議論へと持ち込むことを目指す。特に、動物門ごとに適用されると考えられている発生進化の法則性である「発生砂時計モデル」の検証を通してヘッケル反復説にはじまる古典的議論の問題切り分けと解明を目指す。

2. 研究の目的

進化を通して変更されてきた動物の分子発生プログラム。発生段階ごとに進化的保存性が異なる傾向がある(発生砂時計モデル)ことがわかってきた。しかし、なぜ砂時計型の多様性を示すのか? 系統上の適用範囲はどこまでか? 最も祖先的な胚段階をもつ種はどれか? といった疑問が新たに浮上したまま、未解明問題となっており、本課題ではこれらの問題に取り組む。「進化と発生の法則性解明」については、個体発生は系統発生を繰り返すというヘッケルの反復説以来長らく停滞してきた分野だが、申請者を含む世界3つのグループにより発生砂時計モデルの妥当性が遺伝子発現情報解析から示され、観念論中心だった当該分野が大きく変わった。これまで支持されてきた「初期胚が最も保存されている」という仮説ではなく、砂時計型の多様性、つまり多様化した初期胚・後期胚に比して、発生の途中段階が最も保存されていることがショウジョウバエと脊椎動物5種の研究から明らかとなった。

発生砂時計モデルの妥当性が示された一方で、なぜこうした砂時計型の保存性が生じたのか? という大きな謎が浮上した。環境変動や種間競争、発生による拘束など、動物進化の過去数億年で起こったことは複雑かつ多岐に渡り、一足飛びの原因究明は困難を極める。そこで「砂時計モデルが動物門ごとに規定される」という仮説の検証から解決の糸口を掴もうと考えた。すなわち、「定義域の検証: 砂時計モデルは門を超えた動物系統まで連続的に適用できるのか?」という問題を検証する。また、こうした法則性に従わせる進化メカニズムに対するヒントを、発生過程における遺伝子発現プロファイルの解析から得る事を試みた。

3. 研究の方法

当該分野における最大の問題は、定量的なデータの欠如から来る検証可能性が担保されない議論が続いてきたことである。そこで本課題では、ゲノム、包括的遺伝子発現、胚致死性といった複合的な大量情報を実測・解析をすることで、動物種・胚段階の進化的祖先性について定量化を行い、当該問題の科学的検証を押しすすめる。このため、脊椎動物内の代表的なグループ(鳥類、爬虫類、哺乳類、両生類、魚類、頭索動物、尾索動物)か

ら動物種8種、さらに外群として棘皮動物から発生過程における遺伝子発現プロファイルの大規模情報取得と解析を行う。大規模なサンプリング、そしてデータが必要となるため、本課題では新たな国際共同研究プロジェクト(EXPANDE: Expression Profiling Along Development and Evolution)を立ち上げて本課題を推進する(代表は申請者が務める)。

4. 研究成果

本課題では、まず発生砂時計モデルの適用範囲に関して検証を行った。Denis Duboule による1994年の原案では、主に脊椎動物に適用されるとしていたが、Rudolf Raffにより各動物門ごとに適用される法則性である可能性が指摘された。以降、動物門ごとに適用される法則性であり、保存された器官形成期は各動物門のボディプランを規定するものであると理解されてきた。しかし、いずれの検証も十分な数の動物種を用いた検証は行われておらず、今回の研究では8種の脊索動物に加え、外群となる棘皮動物の遺伝子発現データを比較することでこうした問題に取り組んだ。遺伝子発現プロファイルの類似性評価に関しては、従来法では(i)系統関係を考慮せずに比較していたこと(ii)1:1の遺伝子オースログのみ比較解析対象としてきたという大きな問題があったが、今回はこれら方法論の問題点を改善した方法論にて解析を行った。従来法ならびに改善された比較解析方法の両方で発生砂時計モデルが支持されたのは脊索動物亜門においてであり、脊索動物門については従来法でしか支持されなかった。これは、発生砂時計モデルの適用範囲に関して新たな視点を与えるのみならず、動物門の定義そのものを再検討する余地があることも意味していると考えられる。特に、動物門の定義はボディプランとの間で循環論法に陥っており、こうした定量的な議論を通して大分類群の再定義に資することが期待される。

本課題では、さらに脊椎動物における器官形成期のこういった特徴量が進化的な保存をもたらししているのかを詳しく解析した。まず、器官形成期は遺伝子の使い回しが非常に多いことが判明した。さらに解析を進めると多面発現遺伝子の多さは進化的保存と強い相関を示す因子であることが明らかとなった。また、多くの発生段階で発現している遺伝子は変異により致死的表现型を示す傾向が高く、より多くの遺伝子群と相互作用していることなどから、多面拘束という効果が脊椎動物の器官形成期保存に貢献している可能性が示唆された(Nature Ecology and Evolution, 9:7, 2018)。これまで遺伝子の制御レベルでの使い回しは、新奇形質の獲得などに寄与していることが知られてきたが、今回の発見は、遺伝子の使い回しが多様性を制限する諸刃の剣である可能性も示唆している。より複雑な遺伝子の使い回しを実装し

た生物ほど進化しにくいといった“Cost of Complexity”仮説が、今後さらに検証が進む可能性も考えられる。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 7 件)

Embryonic lethality is not sufficient to explain hourglass-like conservation of vertebrate embryos
Yui Uchida*, Masahiro Uesaka, Takayoshi Yamamoto, Hiroyuki Takeda and Naoki Irie* 査読有、*EvoDevo* 9:7 (2018)

Centromere evolution and CpG methylation during vertebrate speciation. Kazuki Ichikawa, Shingo Tomioka, Yuta Suzuki, Ryohei Nakamura, Koichiro Doi, Jun Yoshimura, Masahiko Kumagai, Yusuke Inoue, Yui Uchida, Naoki Irie, Hiroyuki Takeda* & Shinich Morishita* 査読有、*Nature Communications* 8, 1833 (2017)

doi:10.1038/s41467-017-01982-7

Weighted gene co-expression network analysis reveals potential genes involved in early metamorphosis process in sea cucumber *Apostichopus japonicus*. Yongxin Li, Mani Kikuchi, Xueyan Li, Qionghua Gao, Zijun Xiong, Yandong Ren, Ruoping Zhao, Bingyu Mao, Mariko Kondo, Naoki Irie, Wen Wang* 査読有、*Biochemical and Biophysical Research Communications* (2017) Volume 495, Issue 1, 1 January 2018, Pages 1395-1402

Doi:10.1016/j.bbrc.2017.11.154

Constrained vertebrate evolution by pleiotropic genes. Haiyang Hu, Masahiro Uesaka, Song Guo, Kotaro Shimai, Tsai-Ming Lu, Fang Li, Satoko

Fujimoto, Masato Ishikawa, Shiping Liu, Yohei Sasagawa, Guojie Zhang, Shigeru Kuratani, Jr-Kai Yu, Takehiro G. Kusakabe, Philipp Khaitovich, Naoki Irie*; the EXPANDE Consortium 査読有、*Nature Ecology & Evolution*, 1, 1722-1730 (2017)

doi:10.1038/s41559-017-0318-0

Remaining questions related to the hourglass model in vertebrate evolution. Naoki Irie* 査読有、*Current Opinion in Genetics & Development*, 45:103-107, (2017)

doi:10.1016/j.gde.2017.04.004

Functional roles of Aves class-specific cis-regulatory elements on macroevolution of bird-specific features. Ryohei Seki, Cai Li, Qi Fang, Shi

nichi Hayashi, Shiro Egawa, Jiang Hu, Luohao Xu, Hailin Pan, Mao Kondo, Tomohiko Sato, Haruka Matsubara, Namiko Kamiyama, Keiichi Kitajima, Daisuke Saito, Yang Liu, M. Thomas P. Gilbert, Qi Zhou, Xing Xu, Toshihiko Shiroishi, Naoki Irie*, Koji Tamura* & Guojie Zhang*

査読有、*Nature Communications*, 114229, (2017)

doi:10.1038/ncomms14229

Unexpected link between polyketide synthase and calcium carbonate biomineralization. Motoki Hojo, Ai Omi, Gen Hamanaka, Kazutoshi Shindo, Atsuko Shimada, Mariko Kondo, Takanori Narita, Masato Kiyomoto, Yohei Katsuyama, Yasuo Ohnishi, Naoki Irie and Hiroyuki Takeda. 査読有、*Zoological Letters*, 1:3, (2015)

doi:10.1186/s40851-014-0001-0

[学会発表](計 20 件)

Naoki Irie [INVITED] 複雑な遺伝子制御を持つ動物ほど進化可能性が低いかもしれない

生命の起源および進化学会 (2018.Mar.16) 埼玉大学

入江直樹、脊索動物胚発生分子発生システムゆらぎと進化的保存性の関連解明に向けて 新学術領域 進化制約方向性 キックオフシンポジウム (2017.Oct.1) 東京大学

入江直樹、MFID 仮説検証を目指した動物実験系の立ち上げ 母児間免疫病研究会 2017 年大会 (2017.Jul.15) 大阪市立大学

Naoki Irie [Invited] In search for a general law of animal embryonic evolution?

The 12th International Workshop on

Advanced Genomics [12AGW] (2017.Jun.29) Hitotsubashi Hall, Tokyo, Japan
Naoki Irie [Organized] What are the potential mechanisms that made vertebrates' bodyplan conserved? Symposium 03 - 50th Anniversary Meeting of Japanese Society of Developmental Biologists (2017.May.10) Tokyo, Japan
Naoki Irie [Invited] The developmental hourglass model: the law of embryonic evolution? From Genetic Networks to a Cellular Wiring Diagram (2017.Apr.26) Tokyo, Japan
入江直樹, In search for general law of animal embryonic evolution International Symposium on Universal Biology [東京大学 生物普遍性研究機構 主催] (2016.Nov.28) 東京大学
Naoki Irie [Organized] What makes vertebrate embryos to follow the hourglass-like conservation? Joint meeting of the 22nd International Congress of Zoology and the 87th meeting of Zoological Society of Japan (2016.Nov.18) Okinawa, Japan
Naoki Irie [INVITED] Why are vertebrates' organogenesis stages evolutionarily conservative? Hot Spring Harbor Symposium (2016.Nov.2) Kyusyu Univ. Hakata, Japan
Naoki Irie Possible constraints on phenotypic evolvability of vertebrates 1st B10K project Meeting, (2016, Oct.27) Beijing, China
入江直樹, [Organized] なぜボディプラン進化は保守的なのか シンポジウム 進化可能性と方向性: 実験と理論からのアプローチ 日本進化学会 (2016.Aug.27) 東工大
入江直樹, [INVITED] 動物発生の進化的法則性を求めて 研究会 物理学的普遍性から生物学的普遍性へ (2016.Aug.5) 東京
Naoki Irie Potential developmental constraints on vertebrate bodyplan evolution EuroEvoDevo, (2016.Jul.28th) Uppsala, Sweden
Naoki Irie [INVITED] How can we explain conservative evolution of vertebrates' s body plan? Boston University, Seminar organized by Cynthia Bradham (2016.Apr.11), Boston, United States
Naoki Irie [Organized] Potential

double bladed aspect of gene recruitment to morphological evolution.

Japan Q-bio week (2016.Jan.11) Tokyo, Japan

入江直樹, [INVITED] 発生システムが動物ボディプラン進化を制約している可能性 BMB2015(第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同大会) ワークショップ 生体反応システムの頑強性と進化可能性 (2015.Dec.3) 神戸

入江直樹, [INVITED] 大進化スケールにおける発生進化の法則性と定量的検証の可能性 平成27年度 JSBi 生命システム理論研究会 ~細胞システムの機能獲得と進化のメカニズム~ (AMED 再生医療実現ネットワーク 併催) (2015.Nov.27) 東京医科歯科大学

入江直樹, [INVITED] 動物胚が発生と進化の法則性、砂時計モデルに従うのはなぜか? 第53回生物物理学会年会 シンポジウム大自由度ダイナミクスから“生きている状態”の記述へ (2015.Sep.14) 金沢

内田唯、入江直樹、胚発生の脆弱性・ロバストネスは進化的保存を生じうるか? 第38回分子生物学会年会 2015年12月

〔図書〕(計 2件)

入江直樹著、胎児期に刻まれた進化の痕跡 慶應大学出版会 131 ページ(2016)

内田唯・入江直樹著、生体の科学 Vol.66 No.3 [特集] 進化と発生からみた生命科学 発生進化の法則性と謎 -発生砂時計モデル- p.191-195 (2015)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.bs.s.u-tokyo.ac.jp/~hassei/irie/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

入江 直樹 (Irie Naoki)

東京大学・大学院理学系研究科・准教授

研究者番号: 10536121

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし