

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03622

研究課題名（和文）環境へのフィードバック制御を用いた進化過程をコントロールする手法の開発

研究課題名（英文）Controlling evolutionary dynamics by feedback regulation to selection environments

研究代表者

古澤 力（Furusawa, Chikara）

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

研究者番号：00372631

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、大腸菌のストレス耐性間のクロストークの実態を明らかにし、それに基づいて進化過程をコントロールする手法の開発を目的としている。全自動の進化実験システムを用い、95種類のストレス環境下において大腸菌進化実験を行い、耐性株を取得した。それらのストレス耐性株について、遺伝子発現量変化、ゲノム変異に加えて耐性間のクロストークを定量した。それらのデータに基づいて、環境にフィードバック制御を加えることにより、目的の表現型を持つように適応進化過程をコントロールする手法を構築した。結果として、単独薬剤の添加では見ることが出来ない、ターゲット表現型へ向けた進化軌跡を構成することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、系統的な進化実験のデータに基づき、ターゲットとした表現型への進化ダイナミクスを構成可能であることが示された。この手法を用いて様々なターゲット表現型への進化実験を行うことにより、どのような進化ダイナミクスが容易であるか、あるいは困難であるかを定量的に評価でき、進化過程がどのように拘束されているか、新たな理解をもたらすと期待できる。また、自然界で見られた進化過程を実験室で模倣することにより、そこで生じ得る表現型と遺伝子型の変化を詳細に解析することが可能となる。さらに、目的の表現型を持つ微生物をデザインする進化実験が実現すれば、医学的・生物工学的な応用を十分に期待することができる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to elucidate the interaction network between stress tolerance in bacteria and to develop a method to control the evolutionary dynamics. We performed laboratory evolution of *E. coli* cells under 95 stress environments and obtained stress-resistant strains. Then, we quantified gene expression profiles, genome mutations, and resistance profiles to various stress environments. Based on the data, we developed a method to control evolutionary dynamics by adding feedback regulations to selection environments. As a result, we successfully observed evolutionary dynamics toward target phenotypes, which cannot be obtained by the selection using single drugs.

研究分野：生物物理学

キーワード：進化実験 大腸菌 フィードバック制御

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

生物システムは、様々な環境条件に対して、その内部状態を柔軟に変化させることによって適応進化をする能力を持つ。申請者は、この生物システムの適応進化を理解することを目的として、様々なストレス環境下での大腸菌の進化実験を行い、そこで得られた耐性株の解析を行っている (Suzuki et al., Nature Comm. 2014; Horinouchi et al., BMC Evo. Biol. 2015)。その結果として、大腸菌が示すさまざまなストレス環境への耐性の間には、複雑なクロストークが存在し、それによって耐性進化のダイナミクスが強い影響を受けることが明らかになりつつある。例えば、進化実験によって得られたネオマイシンの耐性株は、アミノグリコシド系の細胞壁合成阻害剤に耐性を示すが、 $\beta$ ラクタム系の細胞壁合成阻害剤に対しては親株よりも耐性能が低くなるという感受性を示す。このような、一つの環境への耐性獲得が、他の環境への耐性・感受性を変化させる耐性間のクロストークの現象が広く見出されている。このクロストークにより、大腸菌は進化の過程で任意の表現型を取り得るのではなく、取り得る表現型には制限が存在するが、その詳細が明らかになったとは言い難い。

この異なる環境への耐性間に存在するクロストークを利用することにより、耐性進化の過程をコントロールすることが可能になる。例えば、複数の抗生物質を同時に添加することにより、耐性獲得が抑制されることが示されている。(Suzuki et al., Jour. Biosci. Bioeng. 2015)。また、異なる作用機序を持つ抗生物質の組み合わせによって、耐性獲得が加速される現象が見出されている (Suzuki et al., BMC genomics 2017)。こうした結果は、複数の環境摂動を適切に組み合わせることにより、進化ダイナミクスをコントロール可能であることを示唆している。

そこで本研究では、様々なストレスを添加した環境での進化実験を系統的に行うことにより、耐性間のクロストークを定量する。さらに、その耐性間のクロストークの情報に基づいて、環境にフィードバックを与えることにより、目的とする表現型に到達するように進化過程をコントロールする手法を確立する。

### 2. 研究の目的

以下の研究項目を遂行することにより、進化過程をコントロールする手法を開発する。

#### (1) 多様なストレス環境下での大腸菌進化実験

酸・アルカリ・抗生物質などを含む 100 種類程度のストレス因子をそれぞれ添加した環境下で、系統的大腸菌の進化実験を行い、そのストレス環境に耐性を持つ菌株を取得する。

#### (2) 進化株を用いたストレス耐性間のクロストークの定量

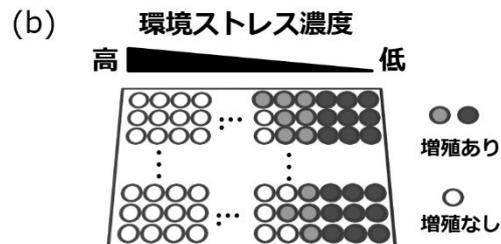
取得した耐性株について、一つのストレス環境への耐性能の上昇が、他の様々な環境に対する耐性・感受性をどのように変化させるか定量し、それらの間のクロストークを明らかにする。

#### (3) ストレス耐性株の表現型・遺伝子型の定量解析

取得した耐性株について、超並列シーケンサを用いたゲノム変異の同定と、マイクロアレイを用いた網羅的発現解析を行う。ストレス耐性間のクロストークと発現量変化・ゲノム配列がどのように相関するかを解析し、クロストークの出現メカニズムを解析する。

#### (4) 環境にフィードバック制御を与えることによる進化コントロール手法の確立

植え継ぎごとに複数のストレス環境に対する耐性能を定量し、それに応じて選択圧にフィードバック制御を与えるシステムを構築する。そのシステムを用いて、目的の耐性能を持つように進化過程をコントロールする手法を構成し、進化実験により実証する。



(c)  $\beta$ -クロロ-L-アラニン耐性進化

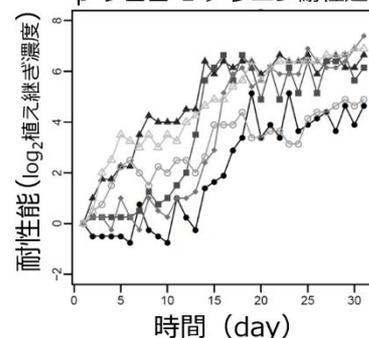


図1 : (a) 全自動進化実験システムの外観。クリーンブースに設置された分注機にシャーキーンキュベータとプレートリーダーが接続されている。(b) 実験の手順。培地中の環境ストレス濃度を変化させた384-ウェルプレートに用意し、等量の菌体を植菌する。一定時間後に、増殖が確認できた最もストレス濃度が高いウェルから細胞を植え継ぐ。(c) 進化実験例。31日間の $\beta$ -クロロ-L-アラニン耐性の進化実験における、植え継ぎ濃度の変化をプロットしている。同一クローンから6つの独立系列を培養している。

### 3. 研究の方法

大腸菌進化実験は、申請者が開発したラボオートメーションを用いた全自動の進化実験システムを用いて実施した（図 1）。クリーンブース内に設置された自動分注ロボット（Beckman Coulter 社製 Biomek NX）とインキュベーションシステム、および、吸光プレートリーダーをコンピュータ制御により接続している。一定時間間隔で吸光度により細胞濃度を測定し、適当な植え継ぎ量を計算することにより、継ぎ培養を全自動で行うことが可能となっている（Horinouchi et al., Jour. Lab. Auto. 2014）。384-ウェル プレートを用いることによって、10,000 系列以上の培養を並行に（クロスコンタミネーションなしで）維持することが可能となっている。

この進化実験システムを用いることにより、様々な環境ストレスを添加した環境での大腸菌の長期植え継ぎ培養を行い、耐性を持つ大腸菌を取得した。対数スケールで等間隔になるように環境ストレスの濃度を变化させた培地に等量の大腸菌を植菌し、一定時間後に菌体濃度を測定する。増殖が確認できた（菌体濃度が一定値を超えた）ストレス濃度が最も高いウェルから菌を回収し、それを再び濃度を变化させた環境に植菌する。この植え継ぎ培養を繰り返すことにより、増殖が阻害されるストレス濃度（最小阻害濃度; MIC）が上昇していく進化プロセスを観察した（図 1(c)に培養の例を示す）。

ストレス耐性株を取得した後に、ある一つのストレス環境に対して耐性を獲得した大腸菌が、他の様々なストレス環境に対してどのように耐性・感受性を变化させるか、全自動培養システムを用いて定量した。加えて、マイクロアレイを用いたトランスクリプトーム解析により、耐性株の遺伝子発現量変化を定量し、さらに新学術領域「先進ゲノム支援」のサポートにより、超並列シーケンサを用いたゲノム変異解析を実施した。

これらの進化実験のデータに基づき、複数のストレス環境への耐性能を定量しつつ、それによるフィードバックを環境に加えながら進化実験を行う手法を開発した。図 2 にその環境にフィードバック制御を与える進化実験の概念図を示す。菌体を、選択環境に植菌すると同時に、N 種類のストレス環境への耐性を定量する計測環境にも植菌する。この計測された N 種類のストレスに対する耐性能に基づいて、その次の植え継ぎに用いる選択環境を決定することで、細胞状態に応じたフィードバック制御を選択環境に加えることが可能になる。本研究では、この手法の有効性を確認するために、N=2 として検証実験を行った。

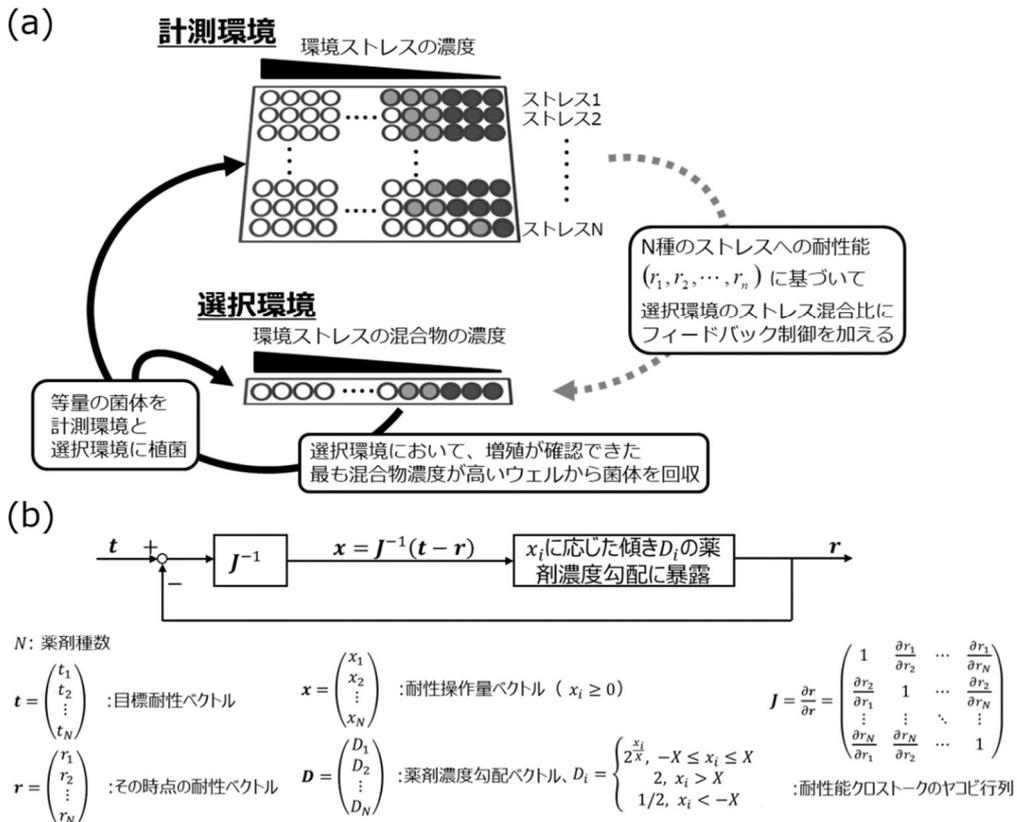


図 2：環境にフィードバック制御を与える進化実験。(a)は実験プロトコルを表し、(b)はフィードバック制御を与える方法を示している。その時点での耐性ベクトルと目標耐性ベクトルの差異から、与える薬剤濃度の勾配を決定している。

### 4. 研究成果

95 種類の異なるストレス環境下で、およそ 300 世代の植え継ぎ培養による進化実験を行い、そのうち 87 種類のストレスについて、MIC で定量した耐性能の有意な上昇が見出された。そのうち、48 種類の環境条件について、それぞれ 4 つの独立進化系列からクローンを単離し、合計 192 株をさらなる詳細な解析に供した。

それらの耐性株について、1 つの環境への耐性獲得が他のストレス環境への耐性能にどのような影響を与えるかを定量し、さらにトランスクリプトーム解析とゲノム変異解析を行った。結果として、耐性能のクロストークが少数のパターンに限定されることや、その変化の多くがトランスポーターをコードした遺伝子の発現量変化によって説明できることが見出された。さらに、あるストレス環境 A で進化させた株より、他のストレス環境 B で進化させた株の方が環境 A に対する耐性能が高い場合があることが見出された。その機構は現状では不明であるが、進化過程が環境履歴に依存するという明確な例となっている (Maeda, Iwasawa et al., in revision)。

これらの進化実験の結果、特に耐性能のクロストークのデータに基づいて、選択環境にフィードバックを与え、進化軌跡を制御する手法の開発を行った。具体的には、タンパク質合成阻害剤であるクロラムフェニコール (CP) と、アミノグリコシド系の抗生物質であるアミカシン (AMK) を用い、この 2 薬剤に対する耐性能がどのように変化するかを定量しながら進化実験を行った。図 3(a) と (b) は、AMK と CP をそれぞれ単独で添加した場合の進化実験の結果を、AMK と CP の耐性能 (MIC) を  $xy$  軸としてプロットしている。図 3(a) に見られるように、AMK 添加環境での進化実験により、AMK 耐性能は上昇するが、それと同時に CP 耐性能は減少する。一方で図 3(b) に示すように、CP 添加環境での進化実験では、CP 耐性能の上昇とともに AMK 耐性能は減少する。この耐性能のトレードオフは、細胞内外のプロトンフラックスの変化によって生じることが、過去の研究より示唆されている (Suzuki et al., Nature Comm. 2014)。

この AMK と CP の 2 薬剤による実験系を用い、環境にフィードバック制御を加えることにより、目的とする表現型へ向けた進化実験を行った。図 2 にあるように、上述の進化実験で得られた耐性能のクロストークからヤコビ行列を求め、それと現在の耐性能・ターゲットとする耐性能から 2 つの薬剤の濃度勾配を求める。その過程を繰り返すことにより、ターゲット表現型への進化が可能であるかを検証した。結果として、図 3(c) と (d) にあるように、ターゲット表現型へ向けた進化ダイナミクスの構成に成功した (Shibai et al., in preparation)。重要なことは、図 3(a) と (b) にある単独薬剤を添加した進化実験で見られたトレードオフの関係性とは異なる方向への進化軌跡が実現している点である。この進化過程においてどのような遺伝子発現量変化・ゲノム配列変化が生じているかは今後の解析として残されているが、本研究は進化ダイナミクスを持つ性質を理解し、応用するための基盤技術になると期待できる。

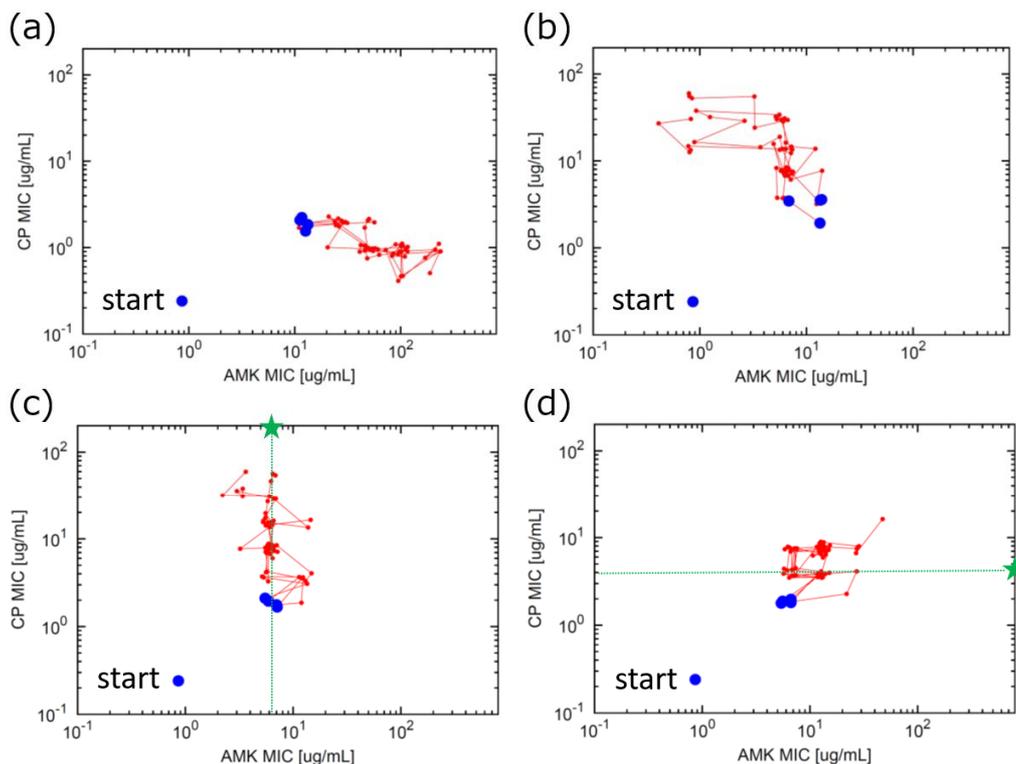


図3：2薬剤を用いた進化実験結果。青丸は親株のCPとAMKにたいする耐性能 (MIC) を示し、赤線はそこからの進化軌跡を表している。4つの独立進化実験の結果を重ね書きしている。(a)(b)はそれぞれAMK、CPを単独で添加した場合の進化軌跡を表している。例えば(a)ではAMKへの耐性が上昇する結果、CPへの耐性能が減少している。(c)(d)は、緑星で示した点をターゲット表現型として、そこへ到達するようにフィードバック制御を加えた進化実験の結果を示している。この制御により、単独薬剤添加とは異なる方向への進化が実現している。

今後の展開として、計測し制御をする環境条件の数を増加させ、複数の初期表現型から複数の

ターゲット表現型へ向けた進化実験を行い、進化軌跡の実現可能性・不可能性を検討する。この手法により、進化過程どのように拘束されているかを定量的に明らかにすることが可能となる。さらに、自然界で生じた進化過程を実験室で再構成することが出来るため、生態系や共生系など進化過程において、生じた表現型・遺伝子型の変化を詳細に解析することが可能となる。加えて工学的な応用として、目的とする表現型を実現できる進化実化プラットフォームとして、物質生産性の向上に寄与する菌株の育種に用いることが期待できる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Maeda Tomoya, Horinouchi Takaaki, Sakata Natsue, Sakai Aki, Furusawa Chikara	4. 巻 -
2. 論文標題 High-throughput identification of the sensitivities of an Escherichia coli recA mutant strain to various chemical compounds	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Antibiotics	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/s41429-019-0160-5	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 Horinouchi Takaaki, Sakai Aki, Kotani Hazuki, Tanabe Kumi, Furusawa Chikara	4. 巻 255
2. 論文標題 Improvement of isopropanol tolerance of Escherichia coli using adaptive laboratory evolution and omics technologies	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Biotechnology	6. 最初と最後の頁 47 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiotec.2017.06.408	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 Horinouchi Takaaki, Suzuki Shingo, Kotani Hazuki, Tanabe Kumi, Sakata Natsue, Shimizu Hiroshi, Furusawa Chikara	4. 巻 7
2. 論文標題 Prediction of Cross-resistance and Collateral Sensitivity by Gene Expression profiles and Genomic Mutations	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-14335-7	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 Furusawa Chikara, Horinouchi Takaaki, Maeda Tomoya	4. 巻 54
2. 論文標題 Toward prediction and control of antibiotic-resistance evolution	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Opinion in Biotechnology	6. 最初と最後の頁 45 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.copbio.2018.01.026	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 Furusawa Chikara, Kaneko Kunihiro	4. 巻 97
2. 論文標題 Formation of dominant mode by evolution in biological systems	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 1-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevE.97.042410	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 Horinouchi Takaaki, Maeda Tomoya, Kotani Hazuki, Furusawa Chikara	4. 巻 10
2. 論文標題 Suppression of antibiotic resistance evolution by single-gene deletion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41598-020-60663-6	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 Horinouchi Takaaki, Furusawa Chikara	4. 巻 -
2. 論文標題 Understanding metabolic adaptation by using bacterial laboratory evolution and trans-omics analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biophysical Reviews	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) doi: 10.1007/s12551-020-00695-4	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 金子 邦彦、古澤 力	4. 巻 74
2. 論文標題 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	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本物理学会誌	6. 最初と最後の頁 137 ~ 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.11316/butsuri.74.3_137">https://doi.org/10.11316/butsuri.74.3_137</a>	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 FURUSAWA Chikara, HORINOCHI Takaaki	4. 巻 59
2. 論文標題 Analysis of Bacterial Laboratory Evolution toward Prediction, Control, and Macroscopic State Theory of Evolution	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Seibutsu Butsuri	6. 最初と最後の頁 262 ~ 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.2142/biophys.59.262">https://doi.org/10.2142/biophys.59.262</a>	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37件 (うち招待講演 21件 / うち国際学会 13件)

1. 発表者名 1前田智也、岩澤諄一郎、堀之内貴明、阪田奈津枝、川田正子、小谷葉月、酒井亜希、田邊久美、古澤力
2. 発表標題 全自動培養システムを用いた多種ストレス環境下における大腸菌の大規模実験室進化
3. 学会等名 第13回日本ゲノム微生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芝井厚, 井筒弥那子, 古澤力
2. 発表標題 細菌の薬剤耐性進化における変異率と進化速度の関係
3. 学会等名 第13回日本ゲノム微生物学会年会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芝井厚, 井筒弥那子, 古澤力
2. 発表標題 細菌の抗生物質耐性進化における最適変異率モデルと実験検証
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 1前田智也、堀之内貴明、阪田奈津枝、川田正子、小谷葉月、酒井亜希、田邊久美、古澤力
2. 発表標題 全自動培養システムを用いた多種ストレス環境下における大腸菌の大規模実験室進化
3. 学会等名 生命科学系フロンティアミーティング2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀之内貴明, 前田智也 小谷葉月, 酒井亜希, 古澤力
2. 発表標題 大規模実験室進化を用いた転写因子の破壊による大腸菌の薬剤耐性化の制御
3. 学会等名 日本生物工学会第70回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chikara Furusawa, Takaaki Horinouchi, Tomoya Maeda
2. 発表標題 High-throughput Laboratory Evolution of E. coli to Unveil Phenotypic Plasticity and Constraint
3. 学会等名 第56回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 芝井厚, 堀之内貴明, 古澤力, 津留三良
2. 発表標題 高変異率条件における細菌の長期実験進化
3. 学会等名 日本進化学会第20回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古澤力
2. 発表標題 「細胞状態の記述・予測・制御へ向けて：構成的実験と理論解析」
3. 学会等名 JST-CRDS 多次元生命システム研究開発戦略 科学技術未来ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古澤力
2. 発表標題 「生物の状態変化をどのように記述すべきか：実験室進化と理論解析」
3. 学会等名 第6回MACSコロキウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古澤力
2. 発表標題 「生物システムの記述と制御に向けて：大腸菌進化実験と理論解析」
3. 学会等名 第15回 生物数学の理論とその応用 -次世代の数理科学への展開-（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古澤力
2. 発表標題 「表現型進化はどのように拘束されているか：進化実験を用いた定量解析」
3. 学会等名 進化学会第20会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chikara Furusawa
2. 発表標題 High-throughput Laboratory Evolution of E. coli to Unveil Phenotypic Plasticity and Constraint
3. 学会等名 46th Naito Conference, Sapporo (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chikara Furusawa
2. 発表標題 High-throughput laboratory evolution of E. coli: toward understanding of phenotypic plasticity and constraint
3. 学会等名 Euro EvoDevo2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chikara Furusawa
2. 発表標題 High-throughput Laboratory Evolution of E. coli to Unveil Phenotypic Plasticity and Constraint
3. 学会等名 1st Asia Evo. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chikara Furusawa
2. 発表標題 Phenotypic diversity and constraints in microbial adaptive evolution
3. 学会等名 Les Houches School "Evolution of Diversity" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀之内貴明, 前田智也, 古澤力
2. 発表標題 実験室進化・オミックス解析・破壊株スクリーニングに基づく表現型メモリー機構の理解への試み
3. 学会等名 生命情報科学若手の会第9 回研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀之内貴明, 徳山健斗, 前田智也, 松田史生, 清水浩, 古澤力
2. 発表標題 実験室進化により得られたメチルグリオキサール耐性大腸菌のマルチオミックス解析
3. 学会等名 第11 回メ タボロームシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 前田智也, 堀之内貴明, 阪田奈津枝, 小谷葉月, 酒井亜希, 田邊久美, 古澤力
2. 発表標題 全自動培養システムを用いた多種ストレス環境化における大腸菌進化ダイナミクスの解析
3. 学会等名 第16 回微生物研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 前田智也, 堀之内貴明, 阪田奈津枝, 小谷葉月, 酒井亜希, 田邊久美, 古澤力
2. 発表標題 全自動培養システムを用いた多種ストレス環境下における大腸菌の大規模実験室 進化
3. 学会等名 第12 回日本ゲノム微生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀之内貴明, 前田智也, 古澤力
2. 発表標題 大腸菌実験室進化とオミックス解析を用いて大腸菌の適応進化過程を解析する
3. 学会等名 第五回NGS 現場の会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀之内貴明, 前田智也, 古澤力
2. 発表標題 大規模実験室進化とオミックス解析による大腸菌のストレス耐性機構の解析
3. 学会等名 第69 回生物工学会大会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古澤力
2. 発表標題 大腸菌の人工進化実験における表現型・遺伝子型の網羅的解析
3. 学会等名 第16 回微生物研究会-微生物の多様な生き様にせまる (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古澤力
2. 発表標題 大腸菌進化実験を用いた進化的拘束の解析
3. 学会等名 生命の起源および進化学会第43 回学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chikara Furusawa
2. 発表標題 Analysis of Evolutionary Constraints and Plasticity by Microbial Laboratory Evolution and Computational Models
3. 学会等名 2nd Joint Symposium between MBI and UBI (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Chikara Furusawa
2. 発表標題 High-dimensional data acquisition for analysis of microbial evolution and ecology
3. 学会等名 The 1st Symposium of China-Japan Joint Laboratory for Natural Products and Chemical Biology--Trends in Gut Microbiome Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Chikara Furusawa
2. 発表標題 High-dimensional data acquisition for analysis of microbial evolution and ecology
3. 学会等名 The 29th Hot Spring Harbor International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Chikara Furusawa
2. 発表標題 Analysis of Evolutionary Constraints and Plasticity by Microbial Laboratory Evolution and Computational Models
3. 学会等名 From Molecular Basis to Predictability and Control of Evolution (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1 . 発表者名 Chikara Furusawa
2 . 発表標題 Analysis of Phenotypic Constraints and Plasticity by Microbial Laboratory Evolution, The 20th International Conference on Systems Biology
3 . 学会等名 The 20th International Conference on Systems Biology ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年 ~ 2020年

1 . 発表者名 J. Iwasawa, T. Maeda, T. Horinouchi, C. Furusawa
2 . 発表標題 Combining interpretable machine learning with high dimensional multi-omics data from laboratory evolution
3 . 学会等名 The 20th International Conference on Systems Biology ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年 ~ 2020年

1 . 発表者名 A. Shibai, C. Furusawa
2 . 発表標題 Feedback control of evolutionary trajectory of bacterial cells on fitness landscape
3 . 学会等名 The 20th International Conference on Systems Biology ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年 ~ 2020年

1 . 発表者名 T. Maeda, C. Furusawa
2 . 発表標題 Identification of mutations conferring resistance to anti-tuberculosis drugs by laboratory evolution of non-pathogenic Mycobacterium on agar plate
3 . 学会等名 The 20th International Conference on Systems Biology ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 古澤 力
2. 発表標題 自動化システムを用いた大腸菌進化実験:進化の予測と制御へ向けて
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 Chikara Furusawa
2. 発表標題 Analysis of Phenotypic Constraints and Plasticity by Microbial Laboratory Evolution
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 古澤 力
2. 発表標題 生物システムの安定性と可塑性の理解へ向けて:実験室進化と理論解析
3. 学会等名 CBI学会2019年大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 古澤 力
2. 発表標題 Toward prediction and control of microbial evolution: Analysis of phenotypic constraints in laboratory evolution
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 古澤 力
2. 発表標題 実験室進化手法を応用した大腸菌のストレス耐性機構の解明とその制御
3. 学会等名 日本農芸化学会大会2020 (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 芝井厚, 古澤力
2. 発表標題 適応度地形の動的変化を通じた細菌進化のフィードバック制御の試み
3. 学会等名 日本進化学会第21回大会
4. 発表年 2019年～2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 古澤力	4. 発行年 2018年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 290
3. 書名 定量生物学	

1. 著者名 古澤力, 前田智也, 堀之内貴明	4. 発行年 2017年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 144
3. 書名 実験医学別冊「あなたのラボにAI×ロボットがやってくる」	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----