

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：32652

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K06838

研究課題名(和文)性の生理メカニズムと環境応答進化を統合する数理的研究

研究課題名(英文)Theoretical modeling integrating physiological mechanism and adaptive evolution of sexuality

研究代表者

山口 幸 (YAMAGUCHI, Sachi)

東京女子大学・現代教養学部・講師

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)：多様な動物の性分化/性決定に関する内分泌学・生理学・分子生物学的機構が急速に明らかになってきた。他方で、究極要因については、環境が適応度に与える影響の性差に注目した研究がなされてきた。研究代表者は、生理学的・分子生物学的メカニズムの上に適応進化の働きを解明する新しいアプローチを進めた。本研究では、3つの課題：[1] 遺伝性決定と環境性決定、[2] 無性生殖から有性生殖への切り替え、[3] 多様な性表現の進化モデリング、について集中的に取り組んだ。繁殖生物学にとどまらず、社会行動や環境応答などへの理解にもせまれる新しい進化生物学モデリングを目指した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、「動物の性表現を決める生理的・分子的メカニズムの研究と野外での自然淘汰や性淘汰を受けた進化とが、どのように統合できるか?」、そして「多様な性表現の統一的理解は可能か?」という2つの問いに応えることを目指した。

遺伝子ネットワークや発生的・生理的メカニズムを考慮したモデルの上に、自然淘汰や性淘汰がはたらくときに、どのような形質や環境応答、社会形態が進化するかを探索するという、新しいアプローチを打ち立てる。生物の社会的形質、環境応答などを理解するための生命科学の基盤を確立することができると見込んだ。

研究成果の概要(英文)：The endocrinological, physiological, and molecular biological mechanisms of sex differentiation/sex determination in animals are rapidly becoming clear. On the other hand, regarding ultimate factors, many studies have focused on sex differences in the effects of the environment on the fitness. I have advanced a new approach that bridges between physiology/molecular biology and ecology/behavioral biology. This study concentrated on three issues: [1] genetic sex determination and environmental sex determination, [2] switching from asexual to sexual reproduction, and [3] evolutionary modeling of diverse sexual expressions. I aimed for a new modeling of evolutionary biology to understand not only reproductive biology but social behavior and environmental responses.

研究分野：数理生物学

キーワード：性表現多様性 至近要因 性決定様式 bet hedging 有性生殖 無性生殖 発生多型 共生

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

多様な動物の性分化 / 性決定に関する内分泌学・生理学・分子生物学的機構が急速に明らかになってきた。他方で、究極要因については、環境が適応度を与える影響の性差に注目した研究がなされてきた。しかし両者はこれまで別々に研究されてきた。

本研究ではこれら2領域を融合し、生理学的・分子生物学的メカニズムの上に適応進化の働きを解明する新しいアプローチを、前課題(若手研究(B) 16K18624)に引き続き進めることにした。特に3つの課題:[1] 遺伝性決定と環境性決定、[2] 無性生殖から有性生殖への切り替え、[3] 多様な性表現の進化モデリング、について集中的に取り組むことにした。生理学的機構を誘発する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を幅広い生物分類群で展開し、性の多様性進化の統一理論を開発することを目指した。

### 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する。研究代表者は、これまで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、遺伝子ネットワークや発生的・生理的メカニズムを考慮したモデルの上に、自然淘汰や性淘汰が働くとき、どのような形質や環境応答が進化するかを探索することが目的であった。そして「数理モデリング」によって、生態学・進化学と分子生物学・生理学をつなぐという進化生態学の新たなアプローチの確立することを目指した。

### 3. 研究の方法

#### [1] 遺伝性決定と環境性決定

生物の性の決まり方には、大きく分けて遺伝性決定 GSD と環境性決定 ESD の2つがある。基本的には、種によって GSD あるいは ESD どちらかの性決定が採用されるが、GSD を基盤に持ちながらも経験する環境によって性を転換させる種もある。

脊椎動物の性決定や性分化には、多数の遺伝子の関与とともに、性ホルモンが極めて重要な役割を果たすことが知られている(伊藤道彦・高橋明義 共編 2016 を参照)。現段階では、温度シグナルと性決定を直接結ぶ TSD の分子メカニズムはほぼ未解明であるが、アロマターゼ(エストロゲン合成酵素)遺伝子の発現量が増加すると、雌化が誘引されることが知られている。研究代表者は、前課題(若手研究(B) 16K18624)で性ホルモンとアロマターゼ酵素の関係をもとに、温度性決定の生理学的機構について数理モデルを提唱している(Yamaguchi and Iwasa 2018 *J. Theor. Biol.*, 453:146-155)。

性ホルモンのダイナミクスに含まれる主だった酵素の動きは温度とともに速くなるが、その温度依存性の強さには分子構造にもとづいた違いがある。それぞれのアレルが温度依存性の異なる酵素をコードし、産卵時点における温度にもとづいて反応することで性が決定されるとき、与えられた環境に応じて、異なるアレルが雌雄を決める GSD と、同一のアレルが温度によって雌雄を変える TSD、それらの混合のいずれが進化するかを計算する。前課題(若手研究(B) 16K18624)で開発した性ホルモン-アロマターゼ遺伝子発現動態モデル(Yamaguchi and Iwasa 2018 *J. Theor. Biol.*, 453:146-155)に、孵化場所における温度の不確実性や発生にかかる時間的制約を導入する。それによって、遺伝性決定の基盤を持ちながらも、環境(温度など)に応じて性を可塑的に変化させる現象を解明することにした。

#### [2] 無性生殖から有性生殖への切り替え

周期的単為生殖は、大きく異なる分類群で複数回独立に進化した。ミジンコ(節足動物門・甲殻綱・ミジンコ亜綱)やワムシ(輪形動物門)では、好適な環境状況下では無性生殖が行われ、効率良く増殖する。しかし冬や栄養不足などの生育に不適な環境が予測されると、有性個体が出現し、それらが交尾して耐久卵を産出する(ただしヒルガタワムシ綱では無性生殖のみ)。近年、オオミジンコ *Daphnia magna* において、幼若ホルモンを作用させると雄が産出されることが明らかになり(Olmstead and leBlanc 2002; Tatarazako *et al.* 2003)。その後、この現象は大部分のミジンコ種で確認された。さらには、ワムシにおいても、幼若ホルモンが有性生殖を引き起こす(Gallardo *et al.* 2000)。ミジンコでは、環境悪化による雄出現を司る幼若ホルモンシグナル経路および雄性分化を制御する *dsx* (doublesex) 遺伝子発現の活性化が明らかになった(Toyota *et al.* 2013, 2014)。

他方で、H. Kokko 教授(Univ. Zurich)らはミジンコの有性生殖が、子どもが経験する環境に不確実性がある場合の両賭け戦略として出現することを示した(Gerber *et al.* 2018)。その

モデルでは生理学的機構をブラックボックスとしている。

研究代表者らは、幼若ホルモンの生産や分解のダイナミクスにそれらを制御する酵素を考慮し、環境シグナル(栄養塩類の不足、密度の上昇、水温低下など)がそれぞれに対する影響を持つとき、どのような生殖タイプ(無性生殖雌、有性生殖雌、雄)が進化するかを、連立微分方程式を用いた力学系モデルを作成して解析することにした。ただしモデルの計算で困難な部分が残った。これが解決できれば、生理学・分子生物学的によく理解されている有性出現の機構と生態的適応や両賭け戦略とが初めて統合されるだろう。

### [ 3 ] 多様な性表現の進化モデリング

旧来の性配分モデルでは扱えなかった諸課題を解決する。これまで海洋無脊椎動物の性表現多様性の進化を、限定的な単純化をおいた条件で解析を進めていたが、今回それらを拡張することで、より幅広い状況を扱える理論を展開した。

課題 [ 1 ] および [ 2 ] は進化生物学における新たな挑戦であるため、進捗が遅れる可能性も見込まれた。そのため、研究代表者がこれまで成果をあげてきた究極要因に着目した性配分・生活史戦略理論の作成も行うことにした。繁殖生物学にとどまらず、社会行動や環境応答などへの理解にも迫ることができる数理モデリングを行った。

## 4. 研究成果

【本研究課題の目的である「生理学的・分子生物学的メカニズムの上に適応進化の働きを解明する新しいアプローチ」に関する成果】

共同研究者の巖佐庸氏(九州大学)が *Proceedings of The Royal Society B* から *The annual Darwin review* への招待を受けて、山口と巖佐がこれまで発表してきた共著論文の内容およびそれに関連する研究を紹介した。「海洋動物の多様な性表現の理論的研究」というタイトルで、多様な性システムを理解するためのゲーム理論を使用した研究をまとめ、このような手法は一般的なパターンを理解するのに必要であるが、特定のケースに向けたモデルの改良には至近要因を考慮する必要があります、そのためには生理学的、エピジェネティクス、分子分析から得られる情報が重要であると主張した(Iwasa and Yamaguchi 2023 *Proc. R. Soc. Lond. B*)。

### 課題 [ 1 ] 遺伝性決定と環境性決定

脊椎動物の性決定や性分化には多数の遺伝子の関与とともに、性ホルモンが極めて重要な役割を果たすことがわかっている。各アレルが温度依存性の異なる酵素をコードし、産卵時点における温度に基づいて反応することで性が決定されるとき、与えられた環境に応じて、異なるアレルが雌雄を決める遺伝性決定と、同一のアレルが温度によって雌雄を変える環境性決定のいずれが進化するかを解析してきたが、計算が困難な部分が残った。モデルを単純化するなど改良を行い、より簡潔な議論をできるようにする。

### 課題 [ 2 ] 無性生殖から有性生殖への切り替え

ワムシとミジンコでは好適な環境条件下では無性生殖が行われ、効率よく増殖する。しかし、生育に不敵な環境が予測されると有性個体が出現し、それらが交尾して耐久卵を産出する。生殖の切り替えが起こる条件について、*bet-hedging* 理論に基づくモデルの解析を進めてきたが、計算上困難な部分の解決には至らなかった。数理モデルの再作成についても検討している。

課題 [ 1, 2 ] の計算方法などの問題解決を模索し進捗が遅れる一方で、課題 [ 3 ] は適応度を考えた従来の生活史適応モデルとして円滑に進めることができた。

### 課題 [ 3 ] 多様な性表現の進化モデリング

#### (1) 光合成ウミウシの発生多型

光合成するウミウシでは、卵の発生多型(直達発生タイプかプランクトン幼生期を経るタイプ)が見られる。どちらのタイプが進化するか、あるいは共存するのはどのようなときかについて解析をおこなった。その結果、移動性が低いタイプ(直接発生タイプ)での密度効果と、環境の時空間的ばらつきによる *bet hedging* が 2 つのタイプの共存を可能にすることがわかった(Yamaguchi *et al.* 2021 *J. Theor. Biol.*)。

#### (2) 海洋無脊椎動物全般における発生多型

(1) のモデルを、ウミウシに限らず広く海洋無脊椎動物全般について展開した。海洋無脊椎動物の多くでは、卵の発生多型(直達発生とプランクトン幼生の生産を共に行う)が見られる。主に3種類の生活史のうち、いずれが進化するか、複数の生活史が共存するか、を考えるために、進化ゲームを解析した。その結果、[1]プランクトン時期での成長率や生存率が高い生産的な環境では摂食プランクトン産生型が進化する。[2]複数の生活史の生産性が似ており、いずれかに

密度依存性が強い場合は、1種内に複数の生活史が共存することが進化する。以上の結果は、観測されている海洋無脊椎動物の多様な生活史の進化パターンをうまく説明できた(Iwasa *et al.* 2022 *J. Theor. Biol.*)。

### (3)寄生性フジツボ フクロムシの季節性

フクロムシ幼生の性比変動モデルを作成した。雄の出現に関する ESS では、雌の出現がなだらかでも雄の出現は単一または複数のピークをもつことが明らかになった(Yamaguchi and Iwasa 2020 *J. Crustac. Biol.*)。

### (4)昆虫雄の婚姻ギフトを巡る、雌による配偶者選択

昆虫の雄が交尾をする際に、餌などの「婚姻ギフト(nuptial gift)」を雌に渡す行動は、ガガンボモドキなどにみられる。雌が多数の雄と交尾し、雄が大きな婚姻ギフトをつくるのが、雌の配偶者選択行動と好まれる雄の形質としてみたときに、それらが同時に進化する状況を解析する数理モデルを解析した。そこで[1]雌が直接的利益を受けるから多数回交尾が進化した、というモデルと、[2]雌は他の雌に好まれる雄を受け入れることで、間接的利益を受けて進化した、とするモデルの両者について、量的遺伝学の枠組みで説明した (Iwasa and Yamaguchi 2022 *J. Theor. Biol.*)。

性表現以外の適応進化モデリング：繁殖生物学にとどまらず、社会行動や環境応答などへの理解にも迫ることができるモデリングを行うことができた。

### (5)長寿命生物におけるがんのなりにくさ

野外で長寿命をもつゾウは、がんを抑制する機構をもつ。他方、飼育環境の改善により寿命が伸びたため悪性腫瘍になるペットが増加している。DNAの複製ミス抑制にコストがかかる状況で、進化すべきがんによる死亡率、環境改善にともなうがん死亡率の増大を明らかにした (Tanaka *et al.* 2020 *Sci. Rep.*)。

### (6)植物と微生物の共生が成立する条件

陸上植物の中には、マメ科を始め根粒菌に光合成産物を与えて大気中の窒素を固定してもらう根粒共生をするものがある。根粒を維持するには大きなコストがかかる。どのような条件で根粒共生が有利になるか、根粒をいくつ維持することが有利かを考えた。その結果、土壌中の硝酸塩が少なく光環境が好適なときに根粒共生が有利であると予想できた(Kobayashi *et al.* 2021 *J. Theor. Biol.*)。

### (7)牛の乳房炎と屠殺処分を経済性

酪農にとって重大な問題である乳房炎を治療するべきか、屠殺し肉牛として出荷するべきかを、動的計画法で解析した。その結果、4つある牛の乳房のうち、2つ以上が乳房炎にかかったときに屠殺処分することが合理的であるとわかった(Sekiya *et al.* 2020 *J. Theor. Biol.*)。

### 【研究課題の成果全体のまとめ】

本研究では、課題 [ 1 , 2 ] の進捗がかなり遅れた。課題 [ 3 ] は、適応度を考えた従来の生活史適応モデルとして円滑に進めることができた。また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。そのなかで生理学的・分子生物学的なメカニズムがわかってきている生命現象も含まれており、今後それを考慮したモデリングを進めていく。このことから、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いう結論に至った。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Y. Iwasa, S. Yamaguchi	4. 巻 290:20222229
2. 論文標題 Theoretical studies of diverse sexual patterns in marine animals	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the Royal Society B	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) 10.1098/rspb.2022.2229	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 S. Yamaguchi, Y. Yusa, Y. Iwasa	4. 巻 525:110760
2. 論文標題 Evolution of life cycle dimorphism: an example of sacoglossan sea slugs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Theoretical Biology	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) 10.1016/j.jtbi.2021.110760	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 Y. Iwasa, S. Yamaguchi	4. 巻 533:110939
2. 論文標題 Evolution of male nuptial gift and female remating: a quantitative genetic model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Theoretical Biology	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) 10.1016/j.jtbi.2021.110939	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 Y. Uchiyama, Y. Iwasa, S. Yamaguchi	4. 巻 537:111016
2. 論文標題 Optimal composition of chloride cells for osmoregulation in a randomly fluctuating environment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Theoretical Biology	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) 10.1016/j.jtbi.2022.111016	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 Y. Iwasa, Y. Yusa, S. Yamaguchi	4. 巻 537:111019
2. 論文標題 Evolutionary game of life-cycle types in marine benthic invertebrates: feeding larvae versus nonfeeding larvae versus direct development	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Theoretical Biology	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) 10.1016/j.jtbi.2022.111019	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 Y. Iwasa, S. Yamaguchi	4. 巻 73:38
2. 論文標題 On the role of eviction in group living sex changers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Behavioral Ecology and Sociobiology	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) 10.1007/s00265-022-03159-9	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 Y. Iwasa, S. Yamaguchi	4. 巻 10:3339
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 -

1. 著者名 S. Yamaguchi, Y. Iwasa	4. 巻 40
2. 論文標題 Seasonality in the production of male larvae: a game model for parasitic barnacles (Cirripedia: Rhizocephala)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Crustacean Biology	6. 最初と最後の頁 833-838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jc Biol/ruaa021	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 T. Sekiya, S. Yamaguchi, Y. Iwasa	4. 巻 498:110292
2. 論文標題 Bovine mastitis and optimal disease management: dynamic programming analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Theoretical Biology	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) 10.1016/j.jtbi.2020.110292	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 M. Tanaka, S. Yamaguchi, Y. Iwasa	4. 巻 10:19508
2. 論文標題 Enhanced risk of cancer in companion animals as a response to the longevity	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/s41598-020-75684-4	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 R. Kobayashi, S. Yamaguchi, Y. Iwasa	4. 巻 510:110544
2. 論文標題 Optimal control of root nodulation -- prediction of life history theory of a mutualistic system	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Theoretical Biology	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) 10.1016/j.jtbi.2020.110544	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 S. Yamaguchi, Y. Iwasa	4. 巻 513:110594
2. 論文標題 Evolutionary game in an androdioecious population: coupling of outcrossing and male production	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Theoretical Biology	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) 10.1016/j.jtbi.2021.110594	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9件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 山口幸、内山優香、巖佐庸
2. 発表標題 淡水と海水を行き来する魚の浸透圧調節を司る塩類細胞 3 タイプの最適組成
3. 学会等名 2022年度日本数理生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口幸
2. 発表標題 生物の性の不思議を数理モデルで解き明かす：生命現象と理論の結びつけ方のこれまでとこれから
3. 学会等名 生物リズム若手研究者の集い12022（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口幸、内山優香、巖佐庸
2. 発表標題 淡水と海水を行き来する魚の浸透圧調節を司る塩類細胞 3 タイプの最適組成
3. 学会等名 第70回（2023年）日本生態学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山口幸
2. 発表標題 性と生の数理モデル：海洋生物と過ごした 20 年（第27回生態学会宮地賞 受賞記念講演）
3. 学会等名 第70回（2023年）日本生態学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 巖佐庸、山口幸、遊佐陽一
2. 発表標題 海洋生物の多様な生活史の進化
3. 学会等名 2021年度日本数理生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 巖佐 庸、山口幸
2. 発表標題 昆虫の雄が相手に渡す婚姻ギフトと雌による再交尾--配偶者選択進化の例として
3. 学会等名 ゲーム理論ワークショップ2022
4. 発表年 2022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 2020年度日本数理生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 巖佐 庸、田中萌子、山口幸
2. 発表標題 寿命の長い動物はがんになりにくいのに、どうしてペットはがんになる率が高いのか？
3. 学会等名 2020年度日本数理生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sachi Yamaguchi, Yoh Iwasa
2. 発表標題 Evolution of diverse sexual systems in Thoracican barnacles: a theoretical approach
3. 学会等名 The Crustacean Society of Japan 57th Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

第27回日本生態学会宮地賞 受賞 (2023年3月21日)
-------------------------------

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------