

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24570243

研究課題名(和文)脊椎動物胚発生の進化発生学的理解を目指す

研究課題名(英文)Study toward evolutionary formulation of vertebrate embryogenesis

研究代表者

入江 直樹(Irie, Naoki)

東京大学・理学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：10536121

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：脊椎動物は進化を通して驚くほどの形態的な多様性を獲得してきた。一方で、どの脊椎動物も基本的な解剖学的特徴(ボディプラン)は一致しており、その点に関しては非常に保守的である。この理由について本研究では遺伝子発現情報から解析した。本研究では、2種のカエルを用いて、保存された発生段階を探索、やはり脊椎動物の基本形を示す発生段階が保存されていることが判明した。依然として進化機構は不明だが、ボディプラン保存の謎解明に向けて重要な足がかりを得た。

研究成果の概要(英文)：While vertebrates showed amazing morphological variations through evolution, they kept their basic anatomical features (or body plan) strictly conserved. The reason for this body plan conservation is still unclear. Our study tackled this problem by collecting and analyzing gene expression data for two frog species, and found that vertebrate body plan establishing stage is the stage of highest conservation. Although we could not clarify the exact mechanisms for the conservation, we have obtained inspiring hints to this problem.

研究分野：進化発生学

キーワード：進化 発生学 バイオインフォマティクス

1. 研究開始当初の背景

脊椎動物は、進化を通して非常に多様な形態進化を遂げたが、一方で、ボディプランと呼ばれる基本的な解剖学的特徴は5億年以上の進化を通して基本的に変化がなく、どの動物でも共通している。この説明として、発生砂時計モデルは、保存された器官形成期 (=ファイロタイプック段階)がこのボディプラン保存の理由であるとの説明を提供していた。

発生砂時計モデルの妥当性自体は近年の分子研究が示してきたものの、系統的に近い生物種でも、ファイロタイプック段階が保存されているのか?などについては不明であった。

2. 研究の目的

形態的には保存されているものの、ゲノムが倍加している *X. laevis* と *X. tropicalis* の胚段階の保存性について評価し、脊椎動物で保存されているファイロタイプック段階が、これら近縁な系統の2種でも同じように保存されているのかどうかを検討する。また、異種間での発生タイムテーブルの対応関係を明らかにすることで、今後の進化発生学的研究の基礎を構築する。

3. 研究の方法

まず、*X. laevis* ならびに *X. tropicalis* の全胚由来遺伝子発現プロファイリングを行う。具体的には、初期胚から後期胚までの17の発生段階について全胚でのサンプリングを行い、それらサンプルから遺伝子転写産物を抽出、Illumina社のHiSeq2000にて超並列シーケンスを行った。研究期間中に同様のデータの公開がなされたが、メタモルフォーゼの期間以降がカバーされておらず、また生物学的反復データもなく、今回はそうした点において包括的なデータを取得した。遺伝子発現量については、すでにこれらカエル2種のゲノム配列が公開されていたものの、*X. laevis* に関しては、ゲノム配列の遺伝子予測情報が古く、今回の研究にて再度予測解析ステップから始めることとした。この遺伝子予測には、新たに得られた今回のRNAseqデータを含めて行った。こうして得られたゲノム情報並びに、予測遺伝子配列への*in silico*上でのマッピングにより遺伝子発現量を得る事に成功した。

4. 研究成果

今回取得したRNAseqデータは、*X. laevis*, *X. tropicalis* 両種のすべてのサンプルにおいて3000万リード以上のRNA配列データを得る事に成功した。また、新たにアノテーションを行った*X. laevis*ゲノムのマッピング率も非常に高く、90%弱という結果になった。ゲノムの精度が非常に高い事知られているマウスのゲノムと比べても遜色ない結果

となり、今回の遺伝子発現情報取得は高い精度であったと言える。世界的にみても、生物学的反復データがあり、なおかつ初期胚から後期胚の遺伝子発現データが揃っている動物はまだ少なく、非常に貴重な基盤データを手にしたと言える。今回のデータは、進化発生学的な問題の解明を目的とする本課題での利用に限らず、今後様々な研究にて活用されることが期待されるデータである。

次に我々は、脊椎動物にて保存されている胚段階と同じ発生段階が、解析対象としたカエル2種においても保存されているかどうかを調べた。これら2種のカエルは約4千万年前に分岐したが、5億年以上離れた脊椎動物群で保存されている胚段階と同じかどうかを調べるとというのが目的である。コンピュータにより、得られた遺伝子発現情報をもとに多角的に解析を行った結果、やはり同じ発生段階がこれら2種のカエルでも保存されていることが明らかになった。これは、この保存された胚段階が進化的なスケールによらずに保存される可能性を示唆するものである。脊椎動物が非常に多様なニッチに適応放散し、様々な自然選択を受けてきたことを考えると、ありとあらゆる環境において成体が受けた自然選択圧が同じようにこの発生過程を保存させるよう働いたと考えるよりも、発生過程における何らかの要因がこの胚段階の保存に関係したと考えるほうが蓋然性が高いように思われる。この点に関しては、世界的にもまだまだ謎が残っている部分であるものの、発生拘束という発生過程での内部淘汰が概念的に対応するものである。すなわち、それぞれの脊椎動物において成体が、一定の自然淘汰を受けたと考えるのではなく、ファイロタイプック段階を成立させるということに対して正の淘汰が働いているという考えである。まだまだ推測の域を出ないが、こうした未検証の概念が正当化されるデータを得たという点において非常に重要な成果である。

また、形態進化においては発生過程の個々の遺伝子プログラムの変更のみならず、発生段階の対応関係を知ることにより、共通祖先が有していた発生タイムテーブルをどのように変更したかについても明らかにする必要がある、これによってはじめてネオテニー等の仮説が定量的に検証可能となる。サルの幼形進化がヒトであるといった議論がなされることが多いが、こうした仮説の検証には発生段階の異種間対応付けが必須である。しかしながら、従来研究で用いられてきた比較形態学的アプローチには限界があり、形態的相同性を確認するのが難しい種に関してはほとんど不可能、また定量性、統計的な検定に関してもまだまだ議論の余地があった。本研究ではこの点に関して、遺伝子発現情報から解析することで異種間での発生段階の対応性を調べた。得られた結果は、現在論文にまとめている段階であるが、比較形態学的に

予想される対応付けと完全に一致する結果となった。こうした手法を応用することで、上記ネオテニー等の問題にもアプローチすることができるかとみており、重要なデータを得た。

さらに本研究では、進化と発生の関係性を定式化する発生砂時計モデルを生み出すメカニズムにも迫ることとした。5億年以上の進化の問題を一足飛びにメカニズムから解明することは非常に難しいが、少なくとも保存されたファイロティピック段階の遺伝子セットに関しては精査する価値があり、脊椎動物で保存されている遺伝子セットと今回解析対象としたカエル2種での遺伝子セットが同等なものかを調べることにした。解析の結果、遺伝子セットは予想された通り大きくオーバーラップしており、転写因子等の遺伝子制御に関与するものが多いと言う事が判明した。今回の結果は、単に進化を通して結果的に保存されている遺伝子セットであって、これら遺伝子が原因で保存されるとは言えない。しかしながら、同定された遺伝子セットの機能などから、淘汰要因などについての検証が進むことが期待できる。

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 6件)すべて査読有り

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
Unexpected link between polyketide synthase and calcium carbonate biomineralization.

Zoological Letters, 1:3, (2015)

doi:10.1186/s40851-014-0001-0

Richard E. Green, Edward L. Braun, Joel Armstrong, Dent Earl, Ngan Nguyen, Glenn Hickey, Michael W. Vandewege, John A. St. John, Salvador Capella-Gutiérrez, Todd A. Castoe, Colin Kern, Matthew K. Fujita, Juan C. Opazo, Jerzy Jurka, Kenji K. Kojima, Juan Caballero, Robert M. Hubley, Arian F. Smit, Roy N. Platt, Christine A. Lavoie, Meganathan P. Ramakodi, John W. Finger Jr., Alexander Suh, Sally R. Isberg, Lee Miles, Amanda Y. Chong, Weerachai Jaratlerdsiri, Jaime Gongora, Christopher Moran, Andrés Iriarte, John McCormack, Shane C. Burgess, Scott V. Edwards, Eric Lyons, Christina Williams,

Matthew Breen, Jason T. Howard, Cathy R. Gresham, Daniel G. Peterson, Jürgen Schmitz, David D. Pollock, David Haussler, Eric W. Triplett, Guojie Zhang, Naoki Irie, Erich D. Jarvis, Christopher A. Brochu, Carl J. Schmidt, Fiona M. McCarthy, Brant C. Faircloth, Federico G. Hoffmann, Travis C. Glenn, Toni Gabaldón, Benedict Paten, and David A. Ray

Three crocodylian genomes reveal ancestral patterns of evolution among archosaurs

Science, 12 December 1254449 (2014)

DOI: 10.1126/science.1254449

Naoki Irie*, and Shigeru Kuratani

The developmental hourglass model: a predictor of the basic body plan?

Development, 141:4649-4655 (2014)

doi: 10.1242/dev.107318

Takayuki Onai, Naoki Irie, and Shigeru Kuratani

The Evolutionary Origin of the Vertebrate Body Plan: The Problem of Head Segmentation

Annual Review of Genomics and Human Genetics, Vol. 15: 443-459 (2014)

DOI:

10.1146/annurev-genom-091212-153404

Juan Pascual-Anaya, Amonida Zaddissa, Bronwen Aken, Guojie Zhang & Naoki Irie*
Turtle ghrelin

Nature Genetics, 46,526 (2014)

doi:10.1038/ng.2988

Zhuo Wang, Juan Pascual-Anaya, Amonida Zaddissa, Wenqi Li, Yoshihito Niimura, Zhiyong Huang, Chunyi Li, Simon White, Zhiqiang Xiong, Dongming Fang, Bo Wang, Yao Ming, Yan Chen, Yuan Zheng, Shigehiro Kuraku, Miguel Pignatelli, Javier Herrero, Kathryn Beal, Masafumi Nozawa, Juan Wang, Hongyan Zhang, Lili Yu, Shuji Shigenobu, Junyi Wang, Jiannan Liu, Paul Flicek, Steve Searle, Jun Wang, Shigeru Kuratani, Ye Yin, Bronwen Aken, Guojie Zhang, Naoki Irie*
The draft genomes of soft-shell turtle and green sea turtle yield insights into the development and evolution of the turtle-specific body plan

Nature Genetics, 45(6):701-706, 2013

doi:10.1038/ng.2615

[学会発表](計 33件)

Naoki Irie, CDB Symposium 2015, In search for more ancestral embryos (2015.Mar.25) Kobe, Japan

Naoki Irie, OIST Winter Course "Evolution of Complex Systems" (OWECS) 2014, Is the hourglass model, unified theory of Evo-Devo? (2014.Dec.12) Okinawa, Japan

Naoki Irie, Evolutionary meanings of fish-like stages in our embryogenesis. Japan-Chile JSPS symposium "Genomic and epigenomic insights into vertebrate regeneration, development and evolution - Xenopus and fish as models" (2014.Nov.4), Santiago, Chile

Naoki Irie, Easily changed early embryogenesis? X Meeting of the Spanish Society for Developmental Biology 2014, (2014.Oct.14), Madrid, Spain

Naoki Irie, Remaining questions of the developmental hourglass model, Euro EvoDevo 2014 (2014.Jul.24th), Vienna, Austria

Naoki Irie, Is there a general rule for embryonic evolution of vertebrates? The second Strategical Meeting for Medaka Research, (2014.Apr.10), Seville, Spain

Naoki Irie, General rule for the relationship between vertebrate ontogeny and phylogeny? Harvard University, Seminar organized by Abzanov lab(2014.Mar.28), Boston, United States.

Naoki Irie, What is the general formulation of embryonic evolution? International Mini-Symposium, "Eco-Devo-Evo", (2014.Feb.22) Kyoto, Japan

Naoki Irie, Turtle also follows the general formulation of Embryonic Evolution. ICG-8 (2013. Oct. 31st) ShenZhen, China.

Naoki Irie, Vertebrates' basic body plan embedded in the waist of hourglass. Bottleneck in evolution and development, International Plenary Symposium, 15th Annual meeting of the Society of Evolutionary Studies, Japan. (2013.Aug.29, in English) Tsukuba, JAPAN

Naoki Irie, Vertebrate phylotypic period as a source of basic body plan. International Society of Developmental Biology Conference 2013 (2013.Jun.19), Cancun, Mexico

Naoki Irie, Turtle Genomes: Body Plan Evolution from Vertebrate Phylotype. Workshop: de novo genome projects of exotic creatures. Plant and Animal Genome Conference Asia 2013 (2013.Mar.18), Singapore

Naoki Irie, What the Hourglass tells us about Vertebrate Development and Evolution. CDB Symposium 2013 (2013.Mar.4, in English) Kobe, JAPAN

Naoki Irie, Flexibility in early developmental system? -Quantification of evolutionary distance between embryos- The first annual Winter q-bio meeting (2013.Feb.19), Honolulu, United States.

Naoki Irie, Relationship between Ontogeny and Phylogeny of vertebrates. German-Japan Colloquium -Cellular Biochemistry Shaping Animals- (2013.Jan.31), Karlsruhe, GERMANY.

Naoki Irie, Re-formulating the Relationship Between Evolution and Development. The 7th International Conference on Genomics & Bio-IT APAC 2012 (2012.Nov.30), HongKong, CHINA.

Naoki Irie, Hopeful monster tackles the developmental hourglass model. Asia Pacific Developmental Biology Conference, EvoDevo satellite Meeting (2012.Oct.5), Taipei, TAIWAN

Naoki Irie, Flexibility in early development? -Molecular evidence for the developmental hourglass model- CAS(Chinese Academy of Sciences)-MPG (German Max Planck Society) Partner Institute for Computational Biology seminar (2012.Jul.24th), Shanghai, CHINA

Naoki Irie, Molecular verification of the developmental hourglass model. Euro Evo-Devo 2012 (2012.Jul.11), Lisbon, PORTUGAL

Naoki Irie, Tackling classic morphological questions with cutting edge technologies. BGI ShenZhen

(2012.Jun.26, in English), Shenzhen, CHINA

- ⑳ 入江直樹、動物進化と個体発生統合的理解に向けて 第 37 回 分子生物学会 Workshop 2W11 生態進化発生学 (EcoEvoDevo) とは言うけども (2014.11.26) (パシフィコ横浜・神奈川県・横浜市)
- ㉑ 入江直樹、大規模トランスクリプトームから挑む進化発生学の古典問題 第 86 回 日本遺伝学会 年会 (2014.Sep.19) (長浜バイオ大学・滋賀県長浜市)
- ㉒ 入江直樹、祖先の姿を反映した発生期?EvoDevo の古典問題と生命情報解析遺伝研究集会「ゲノム編集時代の分子進化」(2014.Jun.28-29) (国立遺伝学研究所・静岡県・三島)
- ㉓ 入江直樹、カメも従う動物発生進化の法則性? 第 36 回 分子生物学会 Workshop 3AW14 (2013.Dec.5) (神戸ポートアイランド・神戸国際会議場・神戸国際展示場・神戸ポートピアホテル・兵庫県・神戸市)
- ㉔ 入江直樹、Flexibility in early animal developmental system. The 2nd International Workshop for Quantitative Biology (2013.Nov.25) (Qubic 生命システム研究センター大阪府吹田市)
- ㉕ 入江直樹、ネットイツメガエル胚発生期の包括的遺伝子発現データ 第 84 回 動物学会 (2013.Sep.28) (岡山大学・岡山県・津島)
- ㉖ 入江直樹、進化と発生の関係性をさぐるべく、de novo カメゲノム NGS 現場の会 第 3 回大会 (2013.Sep.4) (神戸ポートアイランド・神戸国際会議場・神戸国際展示場・神戸ポートピアホテル・兵庫県・神戸市)
- ㉗ 入江直樹、個体発生は系統発生を繰り返さない 京都大学 再生医科学研究所 再生増殖制御学セミナー (2013.Jul.22) (京都大学・京都府・京都市)
- ㉘ 入江直樹、カメも従う発生進化の法則性新学術領域「複合適応形質進化の遺伝子基盤解明」第 6 回オープンセミナー (2013.Jun.1) (富山大学・富山県・富山市)
- ㉙ 入江直樹、カメゲノムと脊椎動物ボディ

プラン 第 60 回 日本実験動物学会総会 (2013.May.16) (つくば国際会議場・茨城県つくば市)

- ㉚ 入江直樹、進化と発生にどのような関係がある? 第 35 回 分子生物学会 Workshop 3W611-1 (2012.Dec.13) (マリンメッセ福岡・福岡県・沖浜町)
- ㉛ 入江直樹、脊椎動物よ、もうその基本ボディプランは変形させられないのか? 生命医薬情報学連合大会合同シンポジウム「これからの生命科学を考える」(2012.Oct.15-16) (生命医薬情報連合大会・東京都江戸川区)
- ㉜ 入江直樹、個体発生と系統発生が示す新たな謎 Emerging question from ontogeny and phylogeny of animals 第 24 回 高遠シンポジウム、(2012.Aug.24) (高遠さくらホテル・長野県伊那市)

[図書](計 5 件)

(Chapter 24) The turtle evolution - a conundrum in vertebrate Evo-Devo. Naoki Irie, Hiroshi Nagashima, Shigeru Kuratani

In H. Kondoh and A. Kuroiwa (eds), Naoki Irie "New Principles in Developmental Processes". Springer, 2014.

細胞工学 2014 年 1 月号 秀潤社 特集 生命システムのロバストネスとは何か? 「胚発生のロバストネスは進化にバイアスをかけているか?」(入江直樹) 2014. Vol.33 No.1 p.84-88

遺伝 2013 年 EvoDevo 遺伝 2013 年 3 月号 株式会社エヌ・ティー・エス 「脊椎動物ファイロタイプとボディプラン進化」(入江直樹、倉谷滋) 2013.Mar. Vol.67, No.2, p.178-182

物理科学月刊誌 パリティ 2013 年 1 月号 特集: 物理科学、この 1 年 <丸善出版> 「進化と発生の関係性定式化にみる生物のやわらかさ」(入江直樹) 2012.Dec.25 p.66-68

[産業財産権]
出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:

番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.biol.s.u-tokyo.ac.jp/users/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 理学系研究科生物科学専攻 准教授

研究者番号：10536121