

# 論文の内容の要旨

## 論文題目

## Evolution-Development Congruence in Pattern Formation Dynamics (パターン形成ダイナミクスにおける進化-発生対応)

氏名 香曾我部隆裕

すべての多細胞生物のはじまりは一つの受精卵である。受精卵から発生を通じて成体に至る。発生途中の生物のことを胚といい、胚の形状は発生の過程で段階的に変化する。それら段階的変化は体構造の形成に由来し、各段階で胚は異なる器官をもつ解剖学的に異なる状態にある。発生過程での胚の持つ体構造の時間変化には古くから規則性が認められており、一般に発生では高次分類群を特徴付ける解剖学的特徴が、より低次の分類群の解剖学的特徴より先に出現する (von Baer の発生の法則, von Baer 1859)。分類には入れ子的階層性があり、高次分類群は低次分類群を含んでいる。そのため成体では形態が大きく異なる種同士でも発生の途中では (少なくとも門が同じならば) 似ることになる。

一方で、化石記録から動物は高次分類群から低次分類群へと進化で分岐してきたようにみえる。すなわち、フォンベアの発生の法則が成り立つ時、発生過程と進化過程との間に平行関係を見出すことができる。フォンベアの発生の法則と進化との対応は、あたかも発生過程で進化過程の繰り返しが起こったようにみえることから「反復」と呼ばれている (Haeckel, 1866)。反復が起こっていることから逆に考えると、発生過程の進化で起こるのは次の2つのこと、すなわち、  
①形態の進化は保守的で、基本的にはこれまでの祖先種の発生過程は保存される  
②保存された発生過程の終端に新規の発生過程が付与される  
であると想像することができる。

では、発生進化は想像した通りに保守的で終端付与によって進行していくものなのだろうか？  
噛み砕いて言うならば、発生過程を遡れば遡るほど古い祖先種の胚に似てくるのだろうか？この

問いに真に答えるためには、まず発生で進化の反復が起こるメカニズムの有無を明らかにしなければならない。もし反復を起こすメカニズムがあるならば、反復は進化において偶然起こった現象ではなく、必然的に起こった現象であるということが出来る。そのメカニズムを遺伝子制御ネットワークや、ネットワーク上での遺伝子発現ダイナミクスの性質として記述できれば、実験的にも反復が必然的に起こったかどうかを検証をすることが出来る。ある生物の発生がたまたま反復的に見えているのではなく、進化の結果必然的に反復したと示すことができれば、その生物の発生過程を遡るほど祖先種の胚に似ると確証をもって主張することが出来るだろう。反復のメカニズムの有無を調べ、もし有るのならばそれを現在の分子生物で扱うことのできる対象のもつ性質として明らかにすることは、発生過程から進化過程を探究する際に必要不可欠な基礎である。

本博士論文ではこのような背景のもと、多細胞生物の発生で進化の反復が起こる条件・仕組みについて計算機シミュレーションと力学系理論を用いて探究した結果を示す。

## 1. 反復が起こるメカニズムの探究

進化発生をモデル化するに際し、先行研究を参考にした (Salazar-Ciudad et al, 2001, François and Siggia, 2007, Fujimoto et al, 2008, ten Tusscher and Hogeweg, 2011)。

遺伝子ネットワークを反応拡散系の反応項を定義するように組み込む。適当な適応度関数を遺伝子ネットワークが作り上げた空間パターンに対して定義し、適応度に応じて遺伝子ネットワークを次世代に残すかどうか決定する。次世代に残す際に遺伝子ネットワークに変更を加えることで逐次的に適応度関数を最大化するように遺伝子ネットワークを仮想敵に進化させることができる (進化シミュレーション)。

本研究でもこの方法を用いて、遺伝子ネットワークに1次元パターンを形成させ、その進化を観察した。適応度関数としては、それぞれのシミュレーションに際して予め適当な1次元パターン (ターゲットパターン) を決定し、そのパターンとの距離が小さければ小さいほど適応度が高くなるようにした。

具体的には  $x_i(l, t)$  を遺伝子  $i$  の位置  $l$ , 時刻  $t$  における発現量として、その時間発展を次のように定めた。

$$\frac{\partial x_i(l, t)}{\partial t} = \gamma_i(F(i, l, t) - x_i(l, t)) + D_i \frac{\partial^2 x_i(l, t)}{\partial l^2}, \quad F(i, l, t) = f\left(\sum_j J_{i,j} x_j(l, t) - \theta_i\right)$$

ここで、 $\gamma$  は遺伝子発現の時定数、 $D$  は拡散定数、添字  $i$  は遺伝子を表すインデックスである。 $J_{i,j}$  は遺伝子  $i$  の遺伝子  $j$  に対する相互作用を表す行列であり、発現促進ならば +1、抑制ならば -1、相互作用がなければ 0 がその要  $f(x) = 1/(1 + e^{-\beta x})$  素となる。 $f(x)$  としてはなるシグモイド関数であるを採用した。 $\theta$  は発現の閾値である。

このような遺伝子発現ダイナミクスを進化させた結果、進化後のパターン形成ダイナミクスの時間発展 (すなわち生物学的に言えば、発生) と、そのパターン形成ダイナミクスがどのように進化してきたかが似ることが多いという結果を得た。発生と進化の相似は進化と発生でパターン形成で経る段階とその順序が対応することが原因であり、すべてのシミュレーション結果について進化と発生の図の相似度を測定したところ、ほとんどすべての例で進化と発生におけるダイナミクスの対応が見られた。これを「進化-発生対応」と命名し、これが起こる仕組みについて調べた。

ネットワーク構造の解析を通じて、発生でパターンを形成するには2つの方法があることが分かった。この2つの仕組み自体は先行研究でも明らかになっていたものだが、解析の結果、それら2つの仕組みの間には一方が他方に発現の仕方を依存するという関係があることが分かった。この関係から進化-発生対応の仕組みを説明することが出来た。また、対応が見られない場合についてもそれら2つの仕組みの依存関係で説明でき調べた結果、発生で遅く変化する遺伝子発現が重要であるという結論を得た。

発現ダイナミクスの解析から、発生では他の遺伝子と比べて相対的に遅く変化する遺伝子発現があること、さらに、そのような遅く変化する遺伝子発現はその多寡で遺伝子ネットワークを時間的に制御することが判明した。一般に、この遅く変化する遺伝子の発現が大きくなるにつれ、発現が促進される遺伝子が多くなる。これによって、遺伝子ネットワーク自体は発生を通じて常に同じであるにもかかわらず、各段階で使われている遺伝子セットが異なるという状況を作り出すことができる。進化した発生ダイナミクスはこの性質をつかって必要な遺伝子制御を必要な時間だけつかう、という発生の時間方向の制御をおこなうことによって逐次的にパターンを形成することがわかった。

遺伝子ネットワークの進化過程を調べたところ、進化における各段階での祖先の遺伝子ネットワークと発生での各段階での遺伝子ネットワークには相似性がみとめられた。すなわち、進化において起こった遺伝子ネットワークの拡大の様子と発生での遅く変化する遺伝子発現によってもたらされるネットワークの段階的拡大の間に相似が認められた。このようにして、進化-発生対応は遺伝子ネットワークの遅く変化する変数による時間制御によってもたらされるという結論を得た。

## 2. パターン形成機構の力学系解析

次に、ネットワーク構造解析で発見した2つのパターン形成の仕組みを組み合わせたものについてさらに詳細な力学系解析を行った。解析を行った具体的な方程式は次の通りである。

$$\begin{aligned} \frac{\partial X}{\partial t} &= f(X, Y) + D \frac{\partial^2 X}{\partial x^2} & f(X, Y) &= \frac{1}{1 + e^{-\beta(Y-1/2)}} - X \\ \frac{\partial Y}{\partial t} &= g(X, Y) & g(X, Y) &= \frac{1}{1 + e^{-\beta(Y-X)}} - Y, \end{aligned}$$

この方程式で記述されるダイナミクスは、周期境界条件やノイマン境界条件のもとでは空間的に一様な時間振動をするが、固定端境界条件を課すと空間パターン形成する。発見されたパターン形成は、この固定端境界条件を課したケースに相当し、新規のパターン形成メカニズムであることが判明した。

パターンが周期軌道から生じることから明らかなように、このダイナミクスから生じるパターンは通常の固定点回りにおける線形安定性解析では得ることができなかった。この新規のパターン形成ダイナミクスの解析をするため、空間マップを導入し、固定端からの逐次マップすることによってダイナミクスから生じるパターンを再現することができることを明らかにした。

この方法は、一般の振動子に固定端境界条件が影響することで生じる周期空間パターンに用いることができ、実際にBrusselator系においてその実用性を確認した。

### 3. 遅い遺伝子発現の進化における重要性の探究

最後に反復を起こす仕組みとして発見した、発生において遅く変化する遺伝子発現が、進化的にどのような意味を持つのかについてさらに深く研究した。ここでは、モデルから拡散項をなくし、よりシンプルにして進化シミュレーションをおこなった。

また、進化では遺伝子ネットワークには課題として3つの遺伝子の発現のオン/オフからできる状態を空間に配列させ、配列させることのできた状態の数を適応度とした。

進化シミュレーションの結果、遅く変化する遺伝子発現が今回のケースでも出現することがまず示された。ここで、遅く変化する変数と適応度の進化における変化の様子は極めてよく一致した。遅く変化する変数と進化における適応度の上昇には強い相関関係が認められ、遅く変化する遺伝子が進化可能性を引き上げているようにみえる。

ryuuyuu また、遺伝子発現のタイムスケールの分布から遅く変化する遺伝子が全体の中で少数しかないことがわかった。すなわち、遅く変化する変数は進化可能性との強い相関が認められる一方で、少数しかいない、ということがわかった。

ここで、計算機上で遺伝子ネットワークにおいて遺伝子をロックアウトする実験をおこなった。ロックアウトされた遺伝子が遅い遺伝子発現によって制御されていた場合とそうでない場合と比べてロックアウト後の適応度に大きく差が生じることが明らかになった。すなわち、遅く変化する遺伝子発現からの入力、大きくパターンを変更する場合がおおく、遅く変化する遺伝子を持つことで進化が加速される可能性が示唆された。

遅く変化する遺伝子発現を使ったパターン制御を行うネットワーク構造をネットワーク解析から導いた。この場合では遅く変化する遺伝子発現は、外部からの入力を組み合わせることで他の遺伝子の発現を時間的に制御し、複数の細胞状態をひとつのネットワーク構造で生み出せることが明らかになった。

少数の成分が進化において他の成分の実質的に制御するようになる仕組みはマイノリティコントロールとして知られており、遅く変化する遺伝子発現もこの枠組みで捉えられるのではないかと期待される。

本研究のように反復の起こる仕組みを理論的に探究した例は他になく、明らかにされたメカニズムである「固定端境界条件に誘起される空間パターン形成」、「発生で遅い遺伝子発現」の2つは理論的に新しいだけでなく実験に対して新規の着眼点を与えたという点で需要である。本研究の成果は近い将来行われるだろう反復の起こる仕組みの実験的解明にとって重要な基礎となることが期待される。