Beneath the surface

進化の舞台裏

Nature Vol.456(300-303)/20 November 2008

進化は、ひとたび何かを実現する方法を見つけたら、その方法に固執するものだと思われるかもしれない。けれども、よく似た形態の裏にまったく異なる配線が隠れている場合もある。Tanguy Chouardが報告する。

英国の発生学者である Lewis Wolpert が「生涯で最も重要なときは、誕生でも結婚でも死でもなく、原腸形成のときである」と、語ったことはよく知られている。原腸形成とは、原始胚細胞層が内部に向かって折れ曲がり（陥入）、分化した組織になっていく過程のことである。この過程

の一部を支配しているのが「スーパーマン形成体」とよばれる細胞群であり、発生生物学者たちは Wolpert に賛同して、この形成体ほど重要なものに手を加えることなどをもってのほかだと考えていた。

そのため、2000年代の前半に被囊動物のスーパーマン形成体を探していた生

物学者たちは、自分たちの発見に仰天させられることとなった。彼らが調べていた被囊動物は「ホヤ」の名でお馴染みの、ヒトに最も近い無脊椎動物である。その幼生はオタマジャクシのような形態で、小型の脊椎動物胚によく似ているため、脊椎動物と同じように発生していくものと予

が、何億年にもわたる進化の歴史の中で驚くほどよく保存されているという発見により強化されてきた。

けれども最近、遺伝子の多くが保存されていても、その発現を制御する調節的なつながりが保存されているとは限らないことが、徐々に明らかになってきた。近縁種は、まったく異なる調節ネットワークで遺伝子をつなぎながら、一見、変わらぬ形態を維持していることがあるのだ。スイスのチューリヒ大学でバイオインフォマティクスを研究する Andreas Wagner は「生体システムでは、問題には多くの解決法があるのが普通なのです」と話す。研究者たちは今、進化がなぜ、どのようにしてその解決法を見いだすのかを解明しようとしている。こうした「水面下」の変化は自然選択されたものだとする研究者もいれば、たまたま出現したものにすぎないとする研究者もいる。また、どのようにして生じてきたにせよ、調節ネットワークの多様性は将来の進化の過程で優位となるとする見方もある。さまざまなデザインを「水面下」で試しておけば、進化による革新を密かに準備することができ、生物が新たな困難に直面したときの拠り所とすることができるというわけである。

こうした考え方はすべて、進化発生学に対する大きな問題提起となっている。研究者はもはや、1 個の遺伝子をみただけではもちろん、1 つのシグナル伝達経路の全体をみても、2 種の生物が同じようにできてきたと結論づけることはできないのである。入力、出力、それに両者のつながりによって、システム全体を考えなければならぬのだ。進化発生学 (evo-devo) がシステム生物学 (systems biology) と出会ったとき、「システム進化発生学 (systems evo-devo)」という新たな研究分野が誕生した。フランスのマルセイユ発生生物学研究所の Patrick Lemaire は「個人的には、こうした流行語のような専門用語は好みませんが、それが進化発生学に厳密さを加え、記述的になりす

ざるきらいのあるこの分野に機構という視点をもたらすならば、システムのな枠組みも役に立つのかもしれない」と話す。

保存のイデオロギー

保存の根が深いという思い込みを揺さぶるのは、容易なことではない。1980 年代以降、DNA 塩基配列解読法と遺伝子ノックアウト技術は、遺伝子とその機能がどの程度保存されているのかを解明してきた。そして、外見上の共通点がほとんどない動物のボディープラン（体制）を決める遺伝子の多くが、構造と機能の両面でほとんど同一であることを明らかにしたのである。例えば、ショウジョウバエとマウスでは、Hox 遺伝子の発現パターンが、頭から尾に向かう体軸において同一の位置価を規定していた。こうした発見は、遺伝子の配列と構成が保存されているなら遺伝子の機能も保存されており、機能の保存は遺伝学的な保存を意味するという直観的な考え方を補強した。しかし、遺伝子と機能との関係はそうに単純明快なものではないことが、ここ数年でわかってきた。極めて近縁の種であっても、ある機能が、同じ遺伝子の異なる組み合わせによるものだったり、異なる遺伝子の異なる組み合わせによるものだったりする場合があることがわかってきたのである。

例えば、昆虫の「頭・胸・腹」というボディープランは、極めてよく保存されている。このボディープランを分子レベルで解剖してみると、異なる遺伝子と異なる配線からよく似た形態が作り出されていることが端的に浮かび上がってくる。ショウジョウバエ *Drosophila* では、Hox 関連遺伝子の Bicoid がこの形態の成立に必要不可欠の働きをしている。1980 年代に始まった研究により、この Bicoid タンパク質をコードするメッセンジャー RNA は、卵の前端に付着することが明らかになっている。Bicoid タンパク質は受精後にこの場所へ翻訳されて胚の一端から他端に向けて拡散し、頭と尾の区別に関与するほか

想されていた。しかし実際はそうではなかった。「形成体の遺伝子」の多くが被囊動物のゲノムにあったが、それらは胚の別の部位で発現しており、まったく違う働きをしていたのである¹。それはまるで、エンジンの部品が後部座席にばらまかれているのに普通に走っている自動車を発見したようなものだった。

多くの生物学者は、意識的かどうかはさておき、生体システムを最適状態に調整されたものとして考える傾向がある。ある種の生物がむずかしい問題を複雑な方法で解決している場合には（オタマジャクシを作るためにシュペーマン形成体を利用することなど）、近縁種でも遺伝子は同じ方法でその過程を調整していると推測されることが多い。こうした考え方は、多くの遺伝子とそれがコードするタンパク質

の重要な遺伝子の活性を調整する。実際、Bicoid タンパク質は数多くの大仕事をこなしており、昆虫の発生の基礎となると広く考えられていた。

ところがそうではなかった。1990 年代後半以降、塩基配列データから、ショウジョウバエでは欠かすことのできない *Bicoid* 遺伝子が、ほかの多くの昆虫には存在していないことが明らかになってきたのである。この矛盾してみえる発見は、遺伝子調節ネットワークを全体として考えることによって初めて理解が可能になる。例えば、チュービンゲン大学（ドイツ）の Reinhard Schroeder の研究室と、ニューヨーク大学（米国）の Claude Desplan の研究室は、ショウジョウバエでは受精後に Bicoid タンパク質によって活性化されるいくつかの遺伝子が、コクヌストモドキ² やヤドリバチ³ では受精前に卵の内部に貯蔵されることを発見した。*Bicoid* 遺伝子の欠如は、発生ネットワークのほかの複数の遺伝子の作用が微妙に変化することによって補われている。

このように、シュペーマン形成体にせよ *Bicoid* 遺伝子にせよ、当てはまる規則は同じであるようだ。すなわち、同一の結果を得るために、それに寄与する因子を組み合わせる方法は多数存在するのである。「個々の遺伝子のレベルで考えていてはまったく理解できないことです」と Lemaire はいう。生物の機能を決める情報は、より高く、より抽象的なレベル、す

なわち、遺伝子やタンパク質やそのほかの因子が、一連の非線形的なフィードバックループの中で相互作用するネットワークの総体にあるのだ。その結果生じるボディープランや形質は、複雑系の研究者が「創発特性」とよぶものに相当し、部分の寄せ集めを超えるものである。

このようなシステムをイメージするのは困難である。人間が作る機械は個々の部品の不具合に左右されやすいため、遺伝子ネットワークにも同じような制約があり、その配線を少し変えるとシステム全体がおかしくなるという先入観があるからかもしれない。そのため、システムの出力を維持または改良しながら遺伝子とその相互作用を変えていく仕組みは、システム進化発生学の重要な問題となっている。この問題を解明するためには、多くの種を分子レベルで詳細に分析することを可能にする、極めて単純な実験系が必要となる。酵母の性分化はそうした系の一例であり、10 億年も前に分岐した種の間で保存されている。

多くの酵母には 2 種類の性（接合型）があり、「a」細胞では「a」遺伝子が、「α」細胞では「α」遺伝子が発現している。ヒトのカンジダ症の病原体である *Candida albicans* では、DNA 結合タンパク質 a2 によって活性化されなければ、a 特異的遺伝子は発現しない。しかし、ビール酵母やパン酵母を含む *Saccharomyces cerevisiae* では、a 特異的遺伝子のスイッ

チがもともと入っており、これを止めるには抑制タンパク質 α 2 の作用を必要とする。両者は回路の働き方がまったく異なっているうえ、*S. cerevisiae* には *C. albicans* に不可欠な a2 遺伝子のコピーさえ備わっていない。しかし、両システムは降ってわいたものではなく、共通祖先のシステムから進化してきたはずなのだ。

その経緯を探ろうと、カリフォルニア大学サンフランシスコ校（米国）の Alexander Johnson らは、ゲノム配列が解読済みで系統樹上の位置が特定されている 16 種の酵母につき、a 遺伝子の調節の仕組みを調べた⁴。研究チームは、数多くの a 遺伝子を制御している調節 DNA を同定し、a2、α 2、MCM1 の結合配列を比較した。MCM1 は第三の DNA 結合タンパク質であり、酵母の種により a2 か α 2 のどちらかと結合する。研究チームは、こうしたタンパク質が相互作用するようすの変化も探索した。彼らは、タンパク質とその結合部位の変化から、ある調節システムが徐々に変化して別のシステムとなるようすを解明できるのではないかと推測した。

その推測は当たっていた。チーズ作りに利用されている酵母 *Kluyveromyces lactis* が、祖先型の *C. albicans* のロジックと *S. cerevisiae* のスキームの中間と考えられる状態を保持していることがわかったのである。その a 遺伝子の中には、a2 と結合するものもあり、α 2 と結合するものもあり、両方と結合するものもあった。また、MCM1 は a2 と α 2 の両方と結合することができた。「これはたいへんすばらしい成果です」と、ウィスコンシン大学マディソン校（米国）の発生生物学者である Sean Carroll はいう。「Johnson らが示した多数の断片から、進化の過程の全貌がみえてきたのです」。この再構成では機能の重複が重要となる。同じ機能を実現させる調節経路を複数もつことにより、1 つの経路がシステムを円滑に動かしている間に、別の経路が変化できるよう

Ciona intestinalis のような被囊動物は、どんな脊椎動物の仲間とも異なる方式でオタマジャクシのような幼生を発生させる。

になっているのだ。それは、2 個あるクリップのうち最低 1 個を常に命綱につないだ状態で、悪天候の中をボートで走りまわるようなものである。

Johnson の酵母研究は、生物が途中で適応度を低下させることなく 1 つの調節ネットワークから別の調節ネットワークへの切り替えを行う仕組みを明らかにした。しかし、こうした実験的研究では一度に 2 個の遺伝子しか取り扱うことができない。そこで、Wagner と 2 人のフランス人共同研究者は、大規模な遺伝子調節ネットワークに小さな変化が連続して起きた場合にもとのネットワークがどれだけ変化するかを、コンピュータを使ってシミュレーションした⁵。

Wagner のモデルは複数の遺伝子から構成されており、それぞれの遺伝子は、ほかの遺伝子を活性化または抑制する調節タンパク質をコードするものとされている。モデルの起点となる仮定の胚では、すべての遺伝子がある一定の発現レベルをもっている。ここから、各遺伝子の発現レベルがほかの全遺伝子に及ぼす作用を計算し、必要な変化を生じさせていく。こうして新しい発現パターンが得られたら、それが各遺伝子の調節に関してどのような意味をもつかを再び評価し、定常状態に落ち着くまで同じ作業を繰り返す。その結果が「生物」の発生の終点である。それぞれの「遺伝子型（どの遺伝子がどの遺伝子に何をするかという規定の集合）」は、異なる「表現型（最終状態）」を生じる。定常状態に落ち着かないシステムは、生存不能として棄却される。この種のモデルは、米国ニューヨーク州のストーニー・ブルック大学の John Reinitz らによって最初に開発され、これだけ抽象性が高いにもかかわらず、ショウジョウバエの発生の初期段階をよく表現し、表現型の変異を予測することもできた。

Wagner らは次に、自分たちのモデルにある問いかけをした。それは、同一の表現型を作り出せる遺伝子型はいくつあ

モデルの概観：個々の円は遺伝子制御ネットワークを表し、そのうち色つきの円は遺伝子の発現を変化させるネットワークを表す。

るか、言い換えれば、種の発生プログラムのうち、昆虫の完全なボディープランを作り出せるものは何種類あるかという問題である。彼らはこの問題を、任意の遺伝子型を小刻みに進化させ（遺伝子相互作用を 1 つずつ変化させ）、同じ表現型を作り出す遺伝子型のみを維持していくという方法で検討した。

こうした「中立的」な進化の段階を何百回も繰り返すことにより、考えられるすべての遺伝子型からなる全空間の中で、同一の表現型を作り出す遺伝子型からなる「中立空間」を推定することが可能になる。比較的少数の遺伝子でも「同一の表現型を作り出す遺伝子型の数は驚異的に多い」と Wagner はいう。遺伝子型は、数が多いばかりでなく、広がりも大きい。最初の遺伝子型を起点として、これに対応する表現型を維持したまま、その仮定の空間の一端から他端へと移動し、まったく異なる遺伝子型に行きつくことができたのである。

現実の世界がモデルのように動いてい

るなら、調節ネットワークは変化のそぶりをみせることなく、裏で劇的な再編を起こすことができるはずである。Wagner の研究は、そのように多様な（そして変化する）基礎の上に同じ建物を建てられる能力が進化の過程で優位となる可能性を示唆している。Wagner らは、起点となる遺伝子型から 1 つだけ変異を生じた新しい表現型に着目するよう、アルゴリズムを修正した。ここで、仮想の中立空間の中の遠く離れた 2 点に位置する、同じ表現型を生じる 2 つの遺伝子型を想像してほしい。その一方を小さく変異させると別の表現型を生じ、もう一方を小さく変異させると、これとはまったく違った表現型を生じるだろう。Wagner らのモデルは、革新を起こさせることを意図するものではない。しかし、表現型を変化させることなく幅広い可能性を探ってきた遺伝子型は、その後は多様な方向に変異することになるのである。このように、目に見えないネットワークの変化は、生物により確実な解決法を授け、来るべき新たな困

難により適切に対処できるようにしているのかもしれない。

最終的な結果

昨年、ゲノム調節センター（スペイン、バルセロナ）の Mark Isalan らは、実際の遺伝子ネットワークを再編させる研究を行った⁶。Isalan は、大腸菌 *Escherichia coli* がもつ DNA 結合性の調節タンパク質を 22 個選出し、所定のタンパク質をコードする DNA が別のタンパク質の調節制御のもとに置かれた遺伝子配列を 600 通り近く作り出した。続いて、これらの人工遺伝子を 1 つずつ通常の細菌に導入して、大腸菌が本来もっている調節ネットワークにいくつかの新しいつながりを追加した。

その結果、再配線された細菌の約 95% が生存したことから、細菌の調節ネットワークは恣意的な再配線に対して極めて安定であると考えられる。また、遺伝子組み換え細菌の中には、「熱ショック」などの培養条件を生き抜く能力に関して、元の細菌を上回るものもあった。遺伝子システムをコンピュータコードにたとえるなら、この発見は、航空交通管制ソフトウェアの中に恣意的に「Go-To」指令を挿入

してみたら、衝突事故がほとんど起こらなかったばかりか、定刻に目的地に到着できる飛行機が増えたというようなものである。研究チームは、少なくとも大腸菌に関しては、調節ネットワークの中にできた新たなつながりが問題を引き起こすことはまれであり、環境によっては適応度の向上につながる場合もあると結論づけた。

しかし、研究室内は自然界に比べて生物がさらされる環境の過酷さが足りないとして、研究室内で行われた実験の進化的意義を疑問視する生物学者もいる。例えば、研究室内で通常の方法で培養した酵母の遺伝子を体系的に欠失させる実験では、タンパク質をコードする全遺伝子の 80% 近くを欠失させても酵母は生存可能であることが示されている。しかし、これらの遺伝子が機能的配列としてゲノム中で維持されていることは、自然界での適応度に寄与していることを強く示唆している。そのため、コンピュータ・シミュレーションや研究室内での実験により、ネットワークの再配線が無害、さらには有利となる場合さえあると示唆されたとしても、実際の生物が置かれる状況はそれとは違っている可能性がある。

酵母の接合型に話を戻そう。*S. cerevisiae*、*C. albicans* および *K. lactis* がもつさまざまな遺伝子ロジックは、2 種類の接合型を作り出すという点で同一の出力を生じているようにみえる。けれどもこれらは、人体や醸造所、チーズ工場といった多様な生態学的ニッチで有利となる未知の適応的特性をさまざまな生物に付与している可能性がある。「これらの酵母にみられるさまざまな接合型回路が、未知の優位性と結びついているのか、結びついているとすればどのような優位性であるのかは、まだわかりません」と Johnson は話す。

ウニの発生は、同じ成体ボディプランを作るための二者択一の選択が生活様式面での優位性を付与していると考えられる 1 つの例だ。例えば、*Heliocidaris* 属の 2 種のウニは南東オーストラリアの浅い水域に今なお共存しているが、その最後の共通祖先はチンパンジーとヒトの最後の共通祖先と同じ時期に生きていた。しかし、この 2 種の発生様式はまったく異なっている。*H. tuberculata* の胚は、まずは浮遊しながら餌をとる「プルテウス」という幼生になる。これは間接発生の一様態で、既知のウニ 1000 種の多くに共通しており、

Heliocidaris 属のウニは、幼生のときの形態はまったく異なっているが（左および中央）、成体の形態は類似している（右）。

この分岐群の原始的な様式であると考えられている。一方、*H. erythrogramma* は、わずか数日間で卵から成体を直接発生させるため、発生プログラムは全体にごちゃ混ぜになっている。その卵は *H. tuberculata* の卵の 100 倍も大きく、卵割後の各種細胞の運命もまったく違うものとなっている⁷。Wolpert があれほど神聖視した原腸形成の過程でさえ、再構築されている。それはあたかも、わずか 400 万年の間にチンパンジーが硬い殻をもつ卵として産み落とされ、発生し、最終的にはチンパンジーに似た生物となるように進化したようなものである。

複数の問題を解決する

2 種のウニの発生様式は、「棘に覆われ、岩に張りつく成体をどうやって作るか」という問題に対しては同様の解決法を採用し、「幼生時代を外洋でどうやって生き抜くか」という問題に対しては異なる解決法を採用したものであると考えられる。幼生時代に浮遊しながら餌を捕るウニは小さな卵をたくさん産み、地理的に広く分布し、捕食されて死ぬ確率が高い。一方、直接高速発生型のウニは大きな卵を比較的少数産み、隔離されたニッチにとどまることが多く、1 つの胚の生存率が高い。これらのウニについては、生物の表現型のある側面に関して「中立」な変化が、別の側面に関する優位性を付与していると考えられる。

こうした進化発生学的研究に異を唱える向きは多い。インディアナ大学（米国、ブルーミントン）で進化生物学を研究する Michael Lynch によれば、生物が高度なものへと進化していく背後には常に「自然淘汰の導き」があるという、一般的な見方は極めて誤解を招きやすく、ほとんどの生物学者が偶然の影響を過小評価しているという。特に、小さな集団では選択圧がなくとも「遺伝的浮動」の過程により、中立的な遺伝子の変化が多数派となっていく場合があることが過小評価されている

という。「集団遺伝学の観点からみないかぎり、進化の過程に意味のあることなどない」のだ。

遺伝子調節ネットワークに関しては、これが特によく当てはまる。遺伝子調節ネットワークは、点変異や重複、欠失による変化が起きても、全体的な機能にほとんど影響しないため、タンパク質をコードする遺伝子よりもはるかに速く偶然による進化を遂げる場合がある。例えば、調節タンパク質の新たな結合部位が出現したり消滅したりすることがあり、その変化は適応度を損なうことなく集団のなかにすばやく定着することができるのである⁸。こうした絶え間ない再編が、調節ネットワークを必要以上に複雑なものにしている。また、再編により重複が生じてネットワーク内の複数の部分が同じ役割を担うようになり、それがさらに別の再編を生じて、最終的には生体の機能を劇的に変化させることもある。Lynch は、Johnson の酵母の研究がこのことを如実に表していると考えている。

Lynch がよぶところの生物学的ネットワークのこうした「一見奇異な構造」は、発生生物学に対して、「個々の遺伝子を対象とする実験から、どうやってシステム全体を理解しようというのか」という疑問をつきつける。従来の発生生物学では、モデル生物のある遺伝子をノックアウトする実験から得られた機能に関する知見を、その遺伝子の配列が保存されているほかの種にまで拡張して適用していた。進化生物学者の Stephen Jay Gould は、「ほかの条件がすべて同じであるなら」と仮定して遺伝子の生物学的機能を論じるこの種の還元主義的手法を長年にわたり批判してきた⁹。システム進化発生学では、「ほかの条件がすべて同じ」である場合などないことを明確にした。どんな遺伝子の機能も、種に固有の背景を無視して規定することなどできないのである。

発生生物学者は、かつて生物間の共通性の根源を遺伝子に求めていたが、新し

い説明法を見いだす必要がある。被囊動物と脊椎動物がともにオタマジャクシのような段階を経て発生するという事実からは、やはりそのプロセスを支配する共通の生物学的「規則」が存在しているはずだと考えられる。しかし、遺伝子も調節的なつながりも保存されていないとすれば、共有されているものとはいったい何なのだろう。共通の要素は、実際には調節ネットワークの別の特性にあるのかもしれない。

Lemaire らは現在、被囊動物を使ってこの問題に取り組もうとしている。被囊動物はボディープランが比較的単純で遺伝子の操作が容易であるため、その調節ネットワークの全容（発生の各段階で、すべての細胞の個々の調節遺伝子がどのように相互作用しているか）は、ほかのどんなモデル生物よりも解明に近づいている¹⁰。Lemaire は、原腸形成の過程を特徴づける「ネットワークシグネチャー」を抽出したいと考えている。それはおそらく、遺伝子間のつながりの密度や、利用されるフィードバックループの種類を記述する数式の形になるだろう。それができれば、シュペーマン形成体に誘導されて原腸形成が起こるヒトやほかの種の遺伝子調節ネットワークに、共通の要素があるかどうかを確認することが可能となる。

Wolpert の言が正しく、原腸形成が生涯で最も重要なときであるなら、その答えは知る価値があるだろう。 ■

Tanguy Chouard は、*Nature* のシニアエディター。

1. Lemaire, P., Smith, W. C. & Nishida, H. *Curr. Biol.* **18**, R620-R631 (2008).
2. Schroder, R. *Nature* **422**, 621-625 (2003).
3. Lynch, J. A., Brent, A. E., Leaf, D. S., Pultz, M. A. & Desplan, C. *Nature* **439**, 728-732 (2006).
4. Tsong, A. E., Tuch, B. B., Li, H. & Johnson, A. D. *Nature* **443**, 415-420 (2006).
5. Ciliberti, S., Martin, O. C. & Wagner, A. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **104**, 13591-13596 (2007).
6. Isalan, M. et al. *Nature* **452**, 840-845 (2008).
7. Wray, G. A. & Raff, R. A. *Dev. Biol.* **132**, 458-470 (1989).
8. Lynch, M. *Nature Rev. Genet.* **8**, 803-813 (2007).
9. Gould, S. J. *The Structure of Evolutionary Theory* (Harvard University Press, 2003).
10. Imai, K. S., Levine, M., Satoh, N. & Satou, Y. *Science* **312**, 1183-1187 (2006).