

動物の胚発生進化に 潜む法則とは

進化発生生物学研究室 教授
入江 直樹 (Naoki Irie)

Q: いま一番知りたいことは？

物理法則がなぜ存在するのか、単なる数学的近似に過ぎないのか、だとか脳科学にも興味があるんな知りたいことがあるんですが、自分の研究テーマとして一番知りたいことで言えばやっぱり「動物の体づくり（＝胚発生）過程が進化を通してどんな法則に従って変わるのか？」という疑問に対する答えですかね。動物の胚発生進化の法則性、もしくは個体発生と系統発生の関係則、あるいは法則性と言ってもいいかもしれません。これがわかれば、我々ヒトを含む動物の胚発生過程で、変わりやすい特徴や変わりにくい特徴がわかり、今後どんな姿形をした生命体に進化しうるか？といった疑問にも答えられるんじゃないかと思っています。例えば、ヒトなどの霊長類が阿修羅像のように複数の顔や腕を持った生物に進化する可能性はどのくらいあるのか？といった素朴な疑問ですね。いや、そうなんです、素朴な疑問なんですけど、これが難しくて（笑）。**進化生物学では、過去に起きた事象については何千万年、何十億年というスケールでも詳しく調べられてきたんですが、これからどういう姿に進化しそうか？という未来予測についてはほとんど研究が進んでいないんですよ。**特に、予測が遠い未来の事象であればあるほど予測はほとんどできなくなっていきます。もちろん、赤の女王仮説やウィルスの進化、共生関係にある生物、あるいはとても短い世代数での種内進化（小進化）など、特定の条件や個別の現象ではそれなりの予測はできます。でも、様々な生物の特徴に共通する普遍的な進化法則はあるか？となるとあまり研究は進んでいないのが現状ですね。逆にわからないことが多いから面白いんですが。

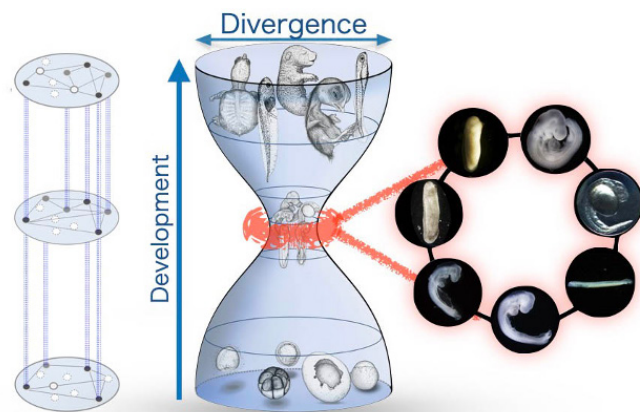
Q: いま課題だと考えていることは？

課題、そうですね、自分たちのチームで行っている研究の目下の課題なら、「表現型の進化的な多様化を限定する（もしくは拘束する）仕組みを明らかにするための**研究アプローチが限られている**」というのが大きな課題ですかね。さっきの質問のところでお話したように、いま知りたいのは動物の体づくり（＝胚発生）過程が進化を通してどんな法則に従って変わるのか？という疑問に対する答えです。これ、実は Ernst Haeckel という学者が19世紀の前半に議論しはじめた問題なんですけど、少しずつヒントは得られつつあります。現象論としてわかってきたこととして、動物の胚発生、つまり受精卵という1つの細胞からこんな複雑な組織や臓器からなる体になる過程ですね、この胚発生過程で一番多様化してこなかったのは体の基本構造が構築される時期だ・・・という知見です。発生砂時計モデルと呼ばれていて、下から上にいろいろな動物の胚発生過程（Development）が進んでいくうちに、横幅、つまり進化的な多様性（Divergence）が小さくなる時期があるという傾向を示したものです。自分たちの研究からはニワトリ、マウス、カメ、カエル、魚、ヤツメウナギといった脊椎動物、そしてウニ、ナマコ、ウミシダといった棘皮動物でこうした傾向がみえてきました。海外のグループからは昆虫類や線虫動物、環形動物、なんなら植物でもこうした傾向があるんじゃないかという研究結果が報告されています。ただし、これは現象論として発生過程の途中段階（特に基本的な構造が構築される胚段階）で、進化的な多様性が小さいですよという傾向がみえただけで、なぜこうなのか、その進化メカニズム解明はまだまだこれからです。遺伝子レベルで詳しく調べたところ、どうやら発生の途中段階では、特徴（表現型）のバリエーションが生じにくいという性質があること

がわかってきました。生物の進化では、いろんなバリエーションが生まれることで、時に適応的な表現型として選抜され、多様化するので、表現型バリエーションは多様化に必須です。でもこの多様化のための進化的なポテンシャルが、発生の途中段階では低い傾向にあるようなんです。本題に戻ると、**どんな仕組みで進化的なポテンシャルが低くなっているのか？**という疑問に対して切り込んでいくための研究方法が限られているというのが大きな課題です。仮説は結構あるんですよ。実は。発生拘束、発生負荷、多面拘束などなど概念的なレベルではいろんなメカニズムが提唱されてるんです。でもそれらが正しいか間違っているかを検証する方法が限られているのが現状の課題ですね。一方で、自分たちの実験的データから多面拘束というメカニズムは支持されることがわかってきました。多面拘束とは遺伝子の使い回しによって、多様化しにくくなるのではないかといい仮説です。胚発生過程もその他の生物活動と同じで、様々な細胞の活動によって支えられていて、そこには多くの遺伝子が使われています。遺伝子は分子レベルの部品とも言えます。この部品、ヒトを含む脊椎動物では1万とか2万といったオーダーで種類があるんですが、発生の途中段階をよく調べてみると全然均等に使われていないんです。ごく一部のタンパク質をコードする遺伝子がいろいろな発生段階で使い回されている。多面的に発現しているという意味で、多面発現遺伝子とも呼びます。いろんな発生段階で使い回されている多面発現遺伝子、というのは、様々な臓器を構築するのに重要な役割を果たすものなので、その遺伝子に問題が起こると発生過程全体に致命的な影響が出ます。そりゃそうですね、一部の部品をいろんなところで使われている機械があると想像したときに、使いまわしてる部品が欠品になったり、形が変わったら大問題です。こういう理由で遺伝子の使いまわしが多様化を制限することになっているのではないかと考えられています。ただし、この発見はいろんな大規模情報解析をするうちに偶然みつけたもので、他に進化的なポテンシャルを下げてしまう仕組みとしてどのようなものがあるのか、実験的に確かめていく方法はまだまだ限られています。データ処理という観点から考えてしまえば、機械学習を含む情報解析技術でなんとかなると思います。それよりも大事なのはどんな実験データを取得して解析するか？という点です。

Q. 当該分野の今後の展望について考えていることを教えてください

やっぱり、いろんな生物がどんな姿かたちに進化していくのか？という予測を伴う問題に切り込めるようになるんじゃないかという期待が大きいですね。鳥類は前足を変化させた翼



図：発生砂時計モデル

中央の砂時計は、動物の胚発生過程（縦軸）と進化的な多様性（横軸）を示したものである。1994年、Denis Dubouleによって提唱された仮説で、入江教授らの研究によって裏付けられた。図中右は最も進化的に多様性が少なくなる胚段階で、上右から時計回りにマウス、ゼブラフィッシュ、ヤツメウナギ、ニワトリ、カメ、アフリカツメガエル、ネッタイツメガエル。図左は、発生の初期、途中段階、後期でみられる遺伝子ネットワークの概念図。進化的に保存されている発生の途中段階では、様々な遺伝子と相互作用するハブのような遺伝子が多く、進化的な多様性の乏しさと関係している可能性が入江教授らの研究からみえてきた。

を獲得したことで空も飛べますが、**馬が前足を犠牲にせずに新たな翼（前足）を獲得してペガサスになれるのか？**などなど。素朴だけどこれまで答えられなかった疑問に答えられるようになるんじゃないかと妄想してます（笑）。生物学以外の分野、例えば天文学・理論物理学などでは、宇宙が今後どんな姿になるか？という問題についてかなり検証が進んでいて、今の宇宙みたいな活動的な宇宙が1000億年程度のスケールで続くだろうという報告が出されてます。でも生物学はというと、広大な宇宙の銀河系にある太陽系の1つの惑星で生まれた生物の話なのに、それらがどんな姿かたちに今後進化しますか？という予測問題にほとんど何も答えられません。もちろん、数世代なら遺伝の法則から「ほとんど姿かたちは変わりませんよ」とか、ブラックボックス型機械学習で予測するとこんな進化の傾向がありそうですよ・・・という予測はある程度立てられるんですが、なぜそうなるのか？他の進化現象でも



どの程度同じような法則性として定式化できるのか？についてはまだまだこれからです。この問題の主な原因は予測に必要な進化メカニズムが十分にわかってないことです。進化メカニズムって、突然変異で生じたいろんな特徴をもった生物が自然選択で選抜されるってことがわかってますよね？と思われるかもしれません。でも、例えばゲノムに変異が蓄積されていった時にどういう表現型が生じやすいのか / 生じにくいのかについては、一般的な法則性はわかってないんです。もっと言えば、**進化的な多様化を限定してしまうような共通法則はあるのか？**これがわかれば、多様化しにくい特徴、言い換えると進化的な慣性が強い特徴がみえてくるし、それを既存の進化理論と統合すれば、ペガサス問題も解決していくかもしれません。



Q. 研究をしてきて一番楽しかった瞬間、難しく感じた瞬間は？

ん〜、たくさんあって難しいですが、大学院生のときに今の発生進化の法則性に取り組み始めて、初めて砂時計モデルを支持する結果を得たときですかね。あの頃はこの分野にはほぼ研究者はいなくて、研究室内外でも小馬鹿にされたりしながら一人で解析を進めてたんですよ。**博士号取得も諦めないとダメだ・・・って何度も言われてましたし結構絶望的な状況だったんですけど、砂時計モデルが支持されるかもしれないという結果を手にしたときは一人で大興奮してました（笑）。**論文を発表したり、自分の仕事が評価されて教科書なんかに掲載されたときもちろん嬉しいんですが、やっぱり人類で自分たちだけが真理にたどり着いたんじゃないかと感じた瞬間が一番の瞬間でしたね。一番といわれているのにもう1つあげさせてもらおうと、世界中の仲間といろんな国でいろんな話をしながら同じ時間を過ごすことです。つい先日は、ドイツ、ロシア、イタリア、アメリカ、日本に国籍をもつ仲間と食事しながら話していたんですが、これ時代が時代だったらお互い敵と仲間に別れて戦ってただろうに、なかなか奇跡的な時間だよねと一緒に笑ったのは最高の時間でした。逆に難しく感じた瞬間でこれが一番！というのではないかもしれません。実験がうまくいかないとか、次の職が見つかるのか、予算や実験機器が足りない・・・なんてのはごくごく普通にあることで、

人類の叡智を広げることに挑戦させてもらっている幸運さを考えたら1つのことで落ち込み続けてられないし、結果的に特段覚えてないのかもしれない。

Q. 研究室を目指す学部生や大学院生の方にメッセージがあればどうぞ

これって自分の研究室を目指してる大学院生へのメッセージということですよ？だとすると、「**人生一度きりなんで、思い切り楽しみましょう**」ですね。博士号は世界で通用する称号なんで、是非それを手に大きな問題に挑戦しながらいろんなことを存分に楽しんでくださいと伝えたいです。