

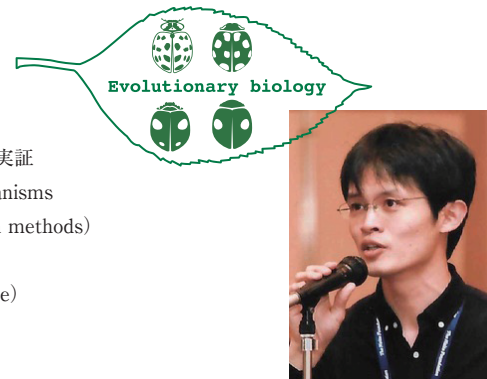
● 安藤 俊哉 特定准教授
Toshiya ANDO (Associate Professor)

研究課題: 大規模染色体操作法の開発による多細胞生物の進化プロセスの実証
(Demonstration of evolutionary processes in multicellular organisms through development of large-scale chromosomal manipulation methods)

専門分野: 進化生物学・発生生物学・ゲノム科学
(Evolutionary Biology, Developmental Biology, Genome Science)

受入先部局: 農学研究科 (Graduate School of Agriculture)

前職の機関名: 自然科学研究機構 基礎生物学研究所
(National Institute for Basic Biology, National Institutes of Natural Sciences)



白眉プロジェクトでは、生物が表現型進化の過程で経験した「鍵遺伝子座における大規模な染色体再編成」を人工的に再構成する実験系を開発する。そして、本実験系を通して、染色体再編成が表現型進化の方向性を如何にして規定するかを分子レベルで理解することを目指す。具体的には、特徴的な表現型進化を遂げてきた新規モデル生物 (テントウムシ) において、染色体を大規模に操作する実験手法を確立し、多細胞生物の進化過程を「手で組み上げることにより (= 構成的に) 理解することを目指す。

私はこれまで、生物が持つ美しくも機能的な体の構造の形成原理とその構造獲得の進化的背景を分子レベルで理解することをモットーに研究を進めてきた。本研究で開発する染色体を操作する構成的手法を駆使して、多細胞生物が機能美を有する器官の特性を獲得してきた進化プロセスを垣間見るとともに、その操作がどの程度可能かを実証していきたい。

Multicellular organisms have experienced large-scale chromosomal rearrangements at the key regulatory loci associated with phenotypic evolution. In the Hakubi project, I will develop an experimental system that artificially reconstitutes the large-scale chromosomal rearrangements. This experimental system aims to elucidate how chromosomal rearrangements affect the direction of phenotypic evolution at the molecular level. More specifically, I will establish experimental methods to manipulate chromosomes rearrangements on a large scale in an emerging model organism (harlequin ladybug). With this constructive approach, I aim to understand the evolutionary process of the ladybug by artificially reconstructing the chromosomal rearrangements associated with phenotypic diversification.

I have been focusing on the principles of morphogenesis of beautiful and functional body structures and the evolutionary background of their acquisition at the molecular level. By exploiting the constitutive method of chromosome manipulation that I will develop in this project, I would like to glimpse the evolutionary process by which multicellular organisms have acquired the characteristics of organs with functional beauty and demonstrate the extent to which such manipulation is possible.

ゲノム解読で明らかとなってきた生物の形や生理機能の進化を促しやすい遺伝子セット

生物は進化の過程で様々な遺伝的変異を蓄積することで特徴的な体の形や生理機能 (表現型) を獲得し、多様な生活環境へ進出してきた。近年のゲノム科学および集団遺伝学研究の発展により、種内および種間の表現型進化を引き起こした鍵遺伝子座が様々な生物で同定されてきている。さらに、興味深いことに、生物間で保存された特定の遺伝子 (相同遺伝子) が系統の離れた生物種において類似した表現型の進化を引き起こす平行進化の例も複数報告されている (Nadeau et al., 2016, Nature; Gallant et al., 2014, Nat Commun 等)。この事実は、様々な生物のゲノム中には、表現型進化

を引き起こしやすい遺伝子セットが存在することを示唆し、それらの遺伝子の特徴を理解することで、進化の方向性を予測したり、人為的に表現型進化を再構成したりすることが可能になると期待される。

生物進化に伴い生じてきた大規模な染色体再編成の意義は何か?

これまでに、表現型進化を理解する目的で、一部の生物では、遺伝子組換え技術を利用して過去に生じた変異を再現する実験や、種間の遺伝子機能の違いを検証する実験が進められてきた (Karageorgi et al., 2019, Nature 等)。しかし、そのほとんどは遺伝子の変異の一部に着目した解析であり、1億~10億塩基対の長さ

のDNA配列を含む染色体逆位や転座などの大規模な染色体再編成に伴う複雑な遺伝的変異がもたらす表現型進化の分子基盤は未だに解明されていない。この問題に取り組む上でハードルとなるのが、遺伝学的解析基盤が整っていない新規モデル生物において、大規模な染色体再編成を人為的に引き起こし、染色体再構成の表現型進化への影響を検証する実験が必要な点にある。さらに、鍵遺伝子座周辺の数億塩基対スケールのDNA配列が表現型に与える影響を理解するには、タンパク質の遺伝情報が書き込まれている一部のDNA (コード領域) における変異だけではなく、その他の領域 (非コード領域) に存在する遺伝子のON/OFFを調節するDNA配列 (転写制御配列) の性質や関連したDNA周囲の化学修飾情報 (エピゲノム情報) を網羅的に解析する技術も必要である。

染色体再編成を繰り返すことで多様化したナミテントウの斑紋パターン

私はこの問題を解決する実験系として、表現型進化研究のモデルであるナミテントウに着目している。私は、最近、200以上の翅の斑紋多型が認められるナミテントウにおいて、斑紋多型の獲得進化を促した鍵遺伝子としてGATA転写因子遺伝子 *pannier* を同定した。さらに、遺伝子内の非コードDNA配列 (第一イントロン配列) が他の系統の昆虫や別種のテントウムシよりも4000万塩基対程度拡大し、この領域で複数回に渡って染色体逆位が繰り返すことで、200以上の新たな斑紋パターンを獲得したことを明らかにした (図1、Ando et al. 2018, Nat Commun)。従って、ナミテントウの *pannier* は、技術的ハードルを克服できれば、染色体再編成に伴う表現型獲得進化を人為再構成して理解するのに適した研究対象である。

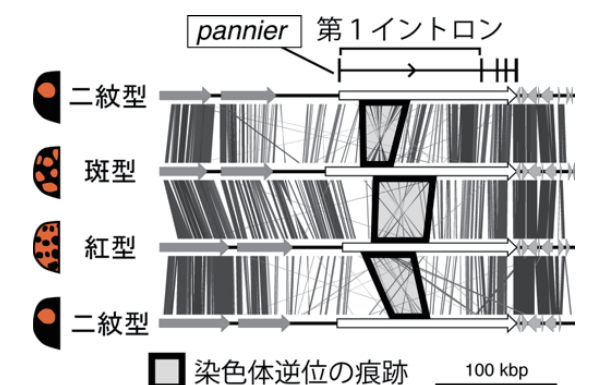


図1 *pannier* イントロンの染色体逆位に伴う配列の多様化。逆位周辺で相同領域 (黒線) が減少している。

自然界で生じてきた染色体再編成を実験室内で再構成して生物進化を理解する

白眉プロジェクトでは、私たちが独自に確立してきたナミテントウにおけるゲノム編集技術 (図2) 及び遺伝子組換え技術を駆使することで、特定遺伝子座の染色体断片を自在に操作する技術を確立する。そして、最新のDNAシーケンシング技術を駆使して、大規模にDNA配列を操作した際の染色体のエピゲノム情報と遺伝子発現、表現型との間の因果関係を解明する。以上の解析によって、染色体再編成が新たな表現型を生み出す際の法則を分子レベルで解明することを目指す。さらに、以上の研究で得られた技術・知見を他種生物に応用することで、系統の離れた生物種における平行進化を人為的に再構成し、平行進化が生じる分子基盤の解明にも取り組みたい。



図2 ナミテントウにおけるゲノム編集技術。CRISPR/Cas9を利用して *pannier* 遺伝子の欠損変異を誘導し、処理世代 (G0) 及び次世代 (G2) で斑紋が消失したナミテントウが得られた。

参考文献

- [1] Ando, T. et al. Repeated inversions within a *pannier* intron drive diversification of intraspecific colour patterns of ladybird beetles. *Nature Communications* 9, 3843, doi: 10.1038/s41467-018-06116-1 (2018).
- [2] Gallant, JR. et al. Ancient homology underlies adaptive mimetic diversity across butterflies. *Nature Communications*, 5, 4817 (2014).
- [3] Karageorgi, M. et al. Genome editing retraces the evolution of toxin resistance in the monarch butterfly. *Nature*, 574, 409-412 (2019).
- [4] Nadeau, NJ. et al. The gene *cortex* controls mimicry and crypsis in butterflies and moths. *Nature*, 534, 106-110 (2016).