



学術変革領域研究 (A)

共進化表現型創発: 延長された表現型の分子機構解明

Co-evolutionary Emergence of Extended Phenotypes

CEEP Newsletter

Vol. 1 No. 1 (2024)



創刊号

共進化表現型創発とは～私たちがめざすもの～

表紙 ハラビロカマキリ *Hierodula patellifera*から脱出中のハリガネムシ *Chordodes formosanus* (写真: 京都大学 佐藤拓哉)

目次

領域代表挨拶	勝間 進	1
共進化表現型創発とは～私たちがめざすもの～	佐藤 拓哉、勝間 進	4
領域実施体制について	丹羽 隆介、勝間 進	6
領域ウェブサイトについて	平野 朋子、陰山 大輔、杳掛 磨也子	9
領域ニュースレターについて	深津 武馬	10
領域ロゴについて	春本 敏之	10
計画研究紹介		
A01-1「ウイルスによる宿主行動操作の分子機構解明」	勝間 進	11
A01-2「寄生虫による宿主行動操作の分子機構解明」	佐藤 拓哉	12
A01-3「トキソプラズマ原虫による宿主行動操作の分子機構解明」	西川 義文	13
A02-4「細胞内共生体による昆虫の性操作ーその多様性と機能の基盤解明」	陰山 大輔	14
A02-5「昆虫共生体による性操作ーその多彩な分子基盤の解明」	春本 敏之	15
A03-6「昆虫による植物形態操作および花形成誘導の機構解明」	杳掛 磨也子	16
A03-7「モデル植物実験系を駆使した昆虫による植物形態操作の分子機構解明」	平野 朋子	17
A04-8「飼い殺し型寄生蜂の毒による巧みな発生操作の分子基盤」	丹羽 隆介	18
A05-9「共生細菌による宿主表現型変容の分子基盤の解明」	深津 武馬	19
キックオフミーティングおよび公募研究の募集について(予告)	勝間 進	20
領域主催シンポジウム等の開催について(予定)	深津 武馬	20



領域代表挨拶

勝間 進(東京大学)

ごあいさつ

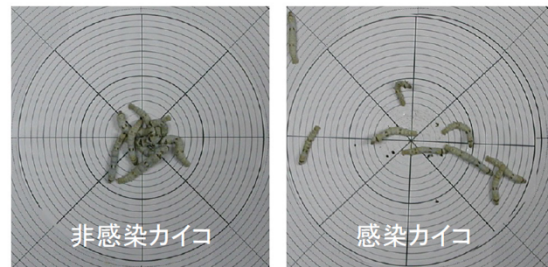
領域代表の挨拶ということですが、領域のコンセプトや研究内容は他のところにも詳しく書いていますので、ここでは私自身と「延長された表現型」の出会いを自己紹介も兼ねて述べさせていただきます。私が計画研究で扱うバキュロウイルスに出会ったのは大学 3 年の時です。運動会で幹部をしていたため(競技自体は 4 年間全くダメでした。写真)、勉強がかなりお留守になり、第一希望の進学先に進めず、進振り先提出時に教務にあったパンフレットで一番気に入った(表紙がキボシカミキリだった)第二希望の学科に進学することになり、何をやりたいかが決まっていなかった時でした。偶然コマを埋めるためにとった講義で、昆虫のウイルスを改変し、それを昆虫に感染させることで、昆虫で医薬品などを大量に作り出す「バキュロウイルスベクター」というファンキーなものが存在するということを知りました。しかもその開発者が学科ラボの OB であることがわかり(写真)、「これしかないでしょ」ということで、4 年



生から研究を始めました。最初はいわゆるバイテクとしてのバキュロとしか見ていなかったのですが、そのうち、「バキュロがどうやって総タンパクの 20-30%ものタンパクを宿主を乗っ取って生産できるのか」とか「脱皮の阻害や死亡後の宿主溶解を宿主から進化の過程で盗んで機能改変した遺伝子で制御していること」など、ウイルスが自身の利益のために宿主を操作している現象に興味が向きました。その中

で最も興味を持ったのが、ウイルスによる行動の操作でした。学部生の頃、ラボの OG で県の試験場に勤めている方の紹介で、養蚕農家に訪れたことがあります。目的は、野外から遺伝的に多様なバキュロ株をサンプリングすることでした。素人の自分が感染カイコを見つけることができるのか、と思っていましたが、農家でムシャムシャと桑の葉を食べる数万頭のカイコの中で数十頭、地面に降りカイコとは思えないスピードで脱走している奴らがいました。農家さんの許可を得てラボに持って帰り、血液を調べたら、ウイルスの封入体(多角体と呼びます)が充満しており、「カイコがあんなに早く歩けるのはウイルスによる操作のせいなんだ」と実感しました。

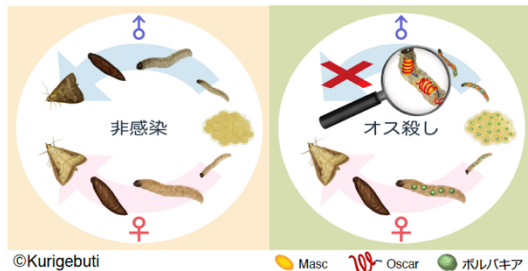
ただ、私が学生の頃はこの課題に技術的に全く手が出せないまま、修士終了後は進振り時に叶わなかった分野に研究職として就職してしまいました。以降、約 8 年間、会社員と薬学部助手で哺乳類の研究をそれなりに楽しみましたが、その間もバキュロのことは忘れられず、何やかんや理由をつけてバキュロをベクターとして使ったり、論文のチェックをしてバキュロの研究動向はチェックしていました。そうこうしているうちに、幸運にも 2005 年に母校で職を得ることができました。ちょっと落ち着いて、かつ、異分野で仕入れた技術や知識で今度こそバキュロに立ち向かおうと思いました。ちょうど、恩師のグループがカイコとバキュロをつかって、行動制御に関与するウイルス遺伝子を世界で初めて同定した時でした。彼らは諸事情でその研究を継続することができなかったので、私を中心となり以降の研究を進めることになりました。その後、私たちや他のグループによって、行動制御に関与するウイルス遺伝子の単離・解析が次々と行われました。その中でも、アメリカのグループが 2011 年にマイマイガバキュロウイルスが持つ行動制御遺伝子を報告した論文は、「A gene for an extended phenotype (延長された表現型の責任遺伝子)」という非常にセンセーショナルなタイトルで *Science* 誌に発表されましたが、この遺伝子を含めこれまでに報告された遺伝子は異なるバキュロウイルスー宿主間で表現型がほぼ一致しません。私としては、まだ普遍的な真の行動制御エフェクター分子と呼べるウイルス側の行動制御遺伝子は発見できていない気がしています。さらには、ウイルスによる行動制御を受けた後、実際に昆虫の行動実行を担う宿主側の因子については、脳における比較トランスクリプトーム解析が行われてきた程度で、研究が全く進んでいません。「ウイルスがいかにして宿主の行動を支配するのか」という命題を解決するためには、「行動制御」に必須であるウイルス側因子、および「行動実行」に関わる宿主側因子を共に明らかにする必要があります、学生時代からの長年の謎を本領域での研究で何とか明らかにしたいと思っています。



バキュロウイルスに感染すると、感染末期には、異常行動が観察される。

実はウイルス以外にも「延長された表現型」の研究を行ってきました。それは共生細菌による性操作です。私のラボは昔からカイコの性決定の研究をしていました。一方、隣のラボ(計画研究の陰山さんの出身ラボ)では、チョウ目昆虫に共生するボルバキアと呼ばれる共生細菌の研究をしていて、アワノメイガ類でオスだけを殺す「オス殺し」現象を発見していました。この性をハイジャックするメカニズムにも興味があり、いい研究材料だなと遠巻きに見ていたのですが、なんせ宿主の性決定機構すらわかっていないので、手出しができませんでした。これも運よくというか、僕が現ラボに着任して最初の卒論生(今では東北大の准教授)が性決定に興味があり、一緒にやってくれることになりました。彼の奮闘が約 7 年後に結実し、2014 年にカイコのメス化遺伝子とオス化遺伝子を両方とも見つけることができました。これ自

体、非常に嬉しかったのですが、一番嬉しかったのはこの研究過程でオス化遺伝子を潰すとオス殺しが人為的に再現できた、ということでした。これはこのオス化遺伝子がボルバキアのターゲットになっている可能性を強力に示唆するもので、一気にボルバキア研究を推進するきっかけになりました。(字数制限が厳しいフォーマットの論文なのに、なんとか"This probably mimics the way that an arthropod pathogen *Wolbachia* induces a male-killing



ボルバキアによるアノメシガのオス殺し

phenotype in lepidopteran insects"という一文をねじ込みました)。ただ如何せん、培養不可、遺伝子操作不可のボルバキアが相手、実際にはその後も長い時間がかかりましたが(その間に、計画研究で参画している春本さんがスピロプラズマのオス殺し因子を発見し、*Nature* に発表しました！)、これまた約 7 年後の 2022 年にやっとボルバキアオス殺し

遺伝子をとることができました。あまりにうれしくて、ダジャレ的な命名を許してしまったのはご了承ください。

つらつらと私の経験について書いてしまいましたが、何が言いたいかというと、これまでの「延長された表現型」を対象とした研究は途方もない時間がかかったということです(私の努力不足とはいえ、バキュロウイルスの方はまだ未解明です)。しかし、昔とは違い、今は「延長された表現型」について、さまざまな方法を使ってすぐにでも分子レベルでアプローチできる時代になりました。本当にすごい時代です。本領域の計画研究では、行動、性・生殖操作、形態操作、発生操作、表現型変容に取り組めますが、自然界には様々な「延長された表現型」が存在します。皆さんが心の底から明らかにしたい「延長された表現型」がありましたら、是非、私たちの領域に加わっていただき、一緒に「延長された表現型」の生物学を徹底的に楽しみましょう。そして、分子から生態学まで自然界の多様性を個体の範疇を超えて理解する学問領域を創出しましょう。5 年間、どうぞよろしくお願いいたします。

共進化表現型創発とは～私たちがめざすもの～

佐藤 拓哉(京都大学)、勝間 進(東京大学)

今日の生物学は、生物個体のゲノム上にコードされた遺伝情報が、その生物自身に適応的で巧妙な表現型を発現させる分子機構の解明において多大なる成果を挙げってきました。一方、自然界を見渡すと、ある生物の遺伝情報が、その生物自身に適応的でありながら、他種の生物の表現型として発現していると解釈される劇的な現象が、多様な生物間相互作用、特に寄生や内部共生といった近接的な生物間相互作用において普遍的にみられます。

代表的な事例として昆虫に注目すれば、寄生虫による宿主(ホスト)昆虫の行動操作(図 1A)、共生微生物による宿主昆虫の生殖操作(図 1B)、虫こぶ形成昆虫による宿主植物の形態操作(図 1C)、寄生蜂による宿主昆虫の発生操作(図 1D)、そして共生微生物による宿主昆虫の適応的な共生表現型変容(図 1E)などが挙げられます。このような現象は、リチャード・ドーキンス)によって提唱された「延長された表現型」(extended phenotype: Dawkins 1982)の典型例であり、ウイルスや微生物から動物や植物に至る、細胞内共生から体内寄生といっ



た多階層にわたる近接的な生物間相互作用にみられます。我々ヒトも例外ではありません。寄生虫などが、ヒトの行動や精神を操作し、その影響がひいては社会構造にまで波及する可能性が論じられています(This is your brain on parasites: how tiny creatures manipulate our behavior and shape society. 2016 McAuliffe, K., 心を操る寄生生物 西田美緒子訳)。

こうした「延長された表現型」については、研究者のみならず一般の人々の耳目も集める興味深い現象であり、古くから多くの自然史的研究が蓄積されています。ところが、その具体的な機構についてはほとんど理解が進んでいません。その最大の理由は、これらの現象の大部分が非モデル生物間の相互作用であるため、分子レベルの解析が困難であったからです。しかし近年、非モデル生物とそれらの間の相互作用について詳細な分子機構の解析が可能な時代が到来し、日本国内の研究者たちが世界を先導する優れた研究成果を輩出し始めています。本研究領域では、それらの研究者たちを結集し、「延長された表現型」

の分子機構解明を世界に先駆けて推進することで、従来の生物学の枠を大きく広げる学術変革を目指します。

本研究領域を推進する上で、我々は、近接的な相互作用による表現型変容を、ある生物が他の生物の体内、器官内、あるいは細胞内に入り込み、その表現型を自らに有利ように変容させる現象と定義します。ここでは、前者を内生生物(エンドビオント)、後者を宿主(ホスト)と呼びます。エンドビオントによるホストの表現型変容が、エンドビオントに有利になり、ホストに負の影響を与えるなら寄生的表現型操作とみなすことができます。一方、エンドビオントにもホストにも有利となる場合は、相利的表現型変容とみなせます。本領域では、これらを広く研究対象とし、エンドビオントが自らの遺伝情報に基づいて、ホストという空間的に近接する別の生物の表現型を規定する「延長された表現型」の概念のもとで統合します。

我々に共通する Big Question は、「エンドビオントの遺伝子型は、どのような分子機構を通じて、別の生物であるホストの表現型を規定するのか？」です。エンドビオントは、自らのゲノム情報をもとに、ホストの生体システム全体は破綻させずに、標的とするシグナルカスケードに巧みに介入し、多岐にわたる表現型操作を実現していると予想されます。したがって、この介入を媒介する標的シグナルやエフェクター(班員が

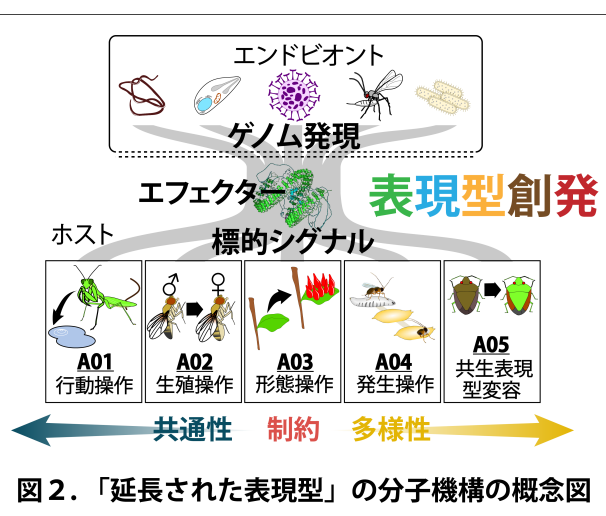


図2. 「延長された表現型」の分子機構の概念図

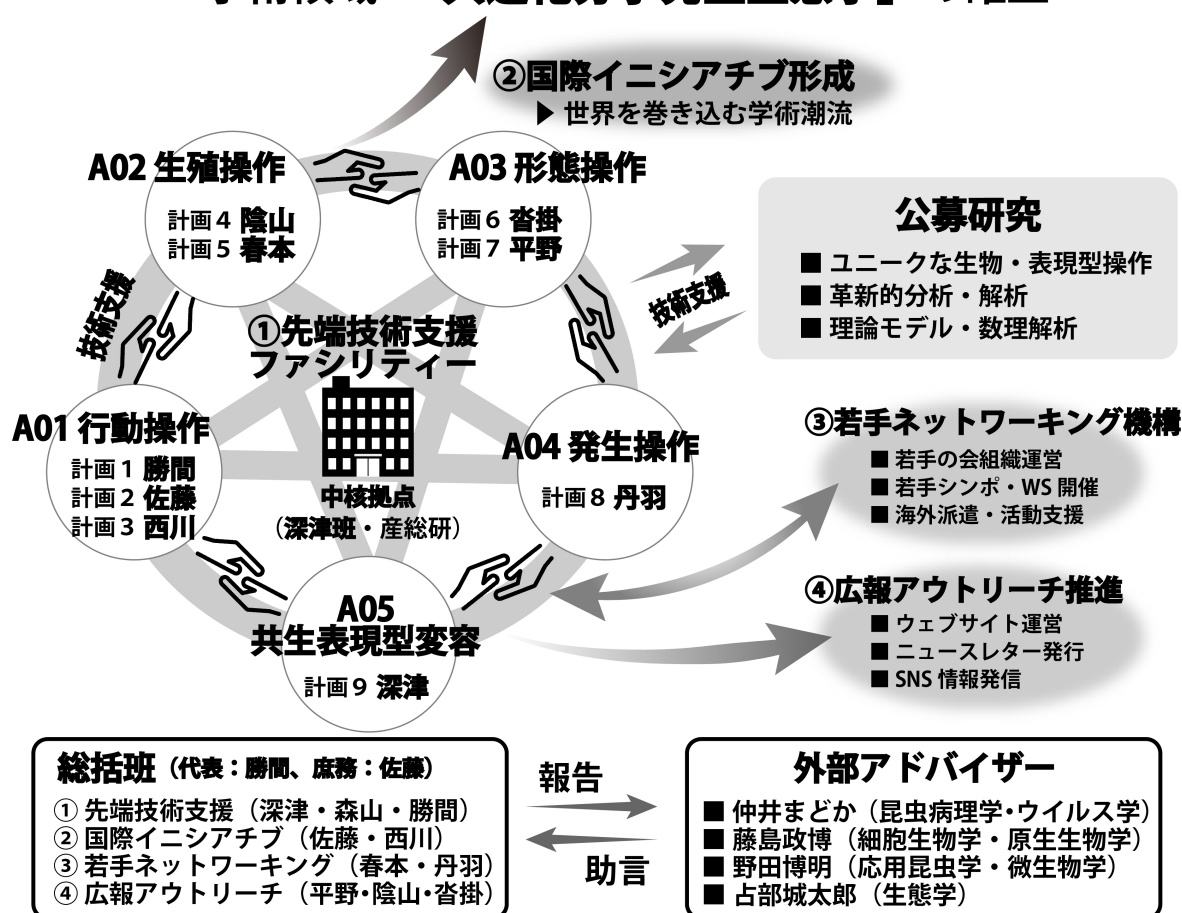
同定に成功した Spaid, Oscar, Cap peptides などの液性因子)が存在するはずであり、それらのシグナルを時空間的に高度な制御のもとにホストに伝達するための行動的、生理的、内分泌的、神経的、発生的な機構が存在するはずです(図2)。このような「延長された表現型の分子機構」を解明できれば、従来の生命科学研究からは到達しがたい、精妙かつ多様な表現型の制御機構や新規表現型の創出機構を発見できると考えられます。さらに、寄生的関係でみられる対抗的な表現型操作から相利的関係でみられる協調的な表現型変容の分子機構までを広く比較することで、近接的な生物間相互作用における表現型共進化の共通性・多様性・制約を包括的に理解できます。これらにより、生物学の基盤となる遺伝子型と表現型の関係の理解を、生物個体を越えた階層での理解に拡張する新たな学術領域への展開がもたらされると期待されます。本領域の5年後のアウトプットとして、我々は、分子生物学、分子遺伝学、発生生物学といった研究分野と、生態学や進化生物学といったマクロ生物学分野とを具体的かつ有機的に統合する「共進化分子発生生態学」の確立を目指します。

領域実施体制について

丹羽 隆介(筑波大学)、勝間 進(東京大学)

本学術変革領域研究では、以下に掲げるような研究者同士の有機的な相互連携システム、国際交流システム、次世代育成システム、情報発信システムを総括班に実装します。このような実施体制により、各計画班および公募班が一体となって「エンドビオントによる延長された表現型の分子機構解明」をめざす学術変革領域の創出を実現します。

領域目標：エンドビオントによる「延長された表現型」の分子機構解明
→ 学術領域：「共進化分子発生生態学」の確立



【研究項目と計画研究】

本領域では、寄生的な表現型操作として「行動操作」、「生殖操作」、「形態操作」、「発生操作」、および相利的な表現型操作として「共生表現型変容」という5つの研究項目を設置し、各項目の研究を推進する計9つの計画研究班を組織します。詳細は以下の通りです。

<A01 行動操作>

計画研究1: ウイルスによる宿主行動操作の分子機構解明(勝間)

計画研究2: 寄生虫による宿主行動操作の分子機構解明(佐藤)

計画研究 3: トキソプラズマ原虫による宿主行動操作の分子機構解明(西川)

<A02 生殖操作>

計画研究 4: 細胞内共生体による昆虫の性操作—その多様性と機能の基盤解明(陰山)

計画研究 5: 昆虫共生体による性操作—その多彩な分子基盤の解明(春本)

<A03 形態操作>

計画研究 6: 昆虫による植物形態操作および花形成誘導の機構解明(沓掛)

計画研究 7: モデル植物実験系を駆使した昆虫による植物形態操作の分子機構解明(平野)

<A04 発生操作>

計画研究 8: 飼い殺し型寄生蜂の毒による巧みな発生操作の分子基盤(丹羽)

<A05 共生表現型変容>

計画研究 9: 共生細菌による宿主表現型変容の分子基盤の解明(深津)

【公募研究】

新たな学術領域の創成には、上記の計画研究に限らない多種多様な関心と手法に基づく裾野の拡大が不可欠です。そこで、2 年次から公募研究を採用します。特に若手や女性研究者からの斬新な/野心的な研究提案を積極的に拾い上げたいと考えています。

【総括班と先端技術支援ファシリティー】

各計画研究班は、従来の研究の中で、高度な先端解析技術やその実施に必要な解析システムを構築し、発展させてきました。これらのすべての研究班の所有する高度な技術や設備を領域内で機動的に共有し、また戦略的に強化することにより、領域全体の研究推進を飛躍的に促進することを企図して、総括班を設置します。総括班は、多様な優位性のある技術や経験を連携研究に活かせるように、計画班員を戦略的に配置して組織します。

総括班の中核は、産業技術総合研究所(深津班所属)に設置する先端技術支援ファシリティーです。このファシリティーでは、深津班がこれまで培ってきた経験を活かして、多彩な質量分析法を駆使したプロテオーム解析、メタボローム解析、低分子化合物分離同定を支援し、本領域の参加研究者による近接生物間相互作用を担う分子シグナルやエフェクターの探索、およびそれらの同定を加速させます。

さらに、各計画研究班を先端技術支援ファシリティー副拠点と位置付け、バキュロウイルス系による組換えタンパク質大量生産(勝間班)、対象生物の形質転換やゲノム編集(植物は平野班;動物は春本班と丹羽班)、ホスト体内の細胞、物質、微生物等の高度局在可視化(西川班および深津班)、ゲノム/トランスクリプトーム/インフォマティクス解析(深津班)、神経行動電気生理解析(佐藤班)などの技術共有および相互支援を実施します。先端技術支援ファシリティーの中核拠点および副拠点の両面で公募班員に分厚い技術支援を提供するこ

とにより、領域全体の研究を強力に推進するのみならず、特に若手から中堅メンバーの研究展開の最大化を図ります。

【参加研究者との密な連携の推進】

本領域では、年 2～3 回程度の領域全体会議を実施し、研究進捗状況の報告、共有、討議、若手の研究発表や交流活動を行うほか、随時 Zoom 研究討議や Slack 情報交換を行い、有機的な情報共有のもとで領域における研究を推進します。これら領域全体の研究活動および組織運営については、領域全体会議の開催時に 4 名の外部アドバイザーを招聘して助言や意見を受け、領域運営の不断の改善に努めます。

【国際イニシアティブ形成】

共進化表現型創発、すなわち“Co-evolutionary Emergence of Extended Phenotypes (CEEP)” の概念と研究内容を世界に発信するため、領域内に「国際イニシアティブ形成」を設置します。この組織では、CEEP に関する第一線の/注目すべき/国際的に著名な海外研究者による国際セミナーの実施、国際学会における CEEP 国際シンポジウムの企画、国際学会や関連海外研究室への CEEP 若手研究者派遣などの事業を推進します。

【若手ネットワーキング機構】

次世代育成は本領域で最も重視する目標の1つです。そこで、「若手ネットワーキング機構」を実装し、領域若手メンバー、博士研究員、大学院生、そして公募班メンバーによる CEEP 若手の会を組織して、各種支援を行います。

【広報アウトリーチ推進】

情報発信については、CEEP ウェブサイト(<https://www.extended-phenotype.org/>)、X(旧 Twitter; https://twitter.com/extended_pheno; 下図)、さらには CEEP Newsletters(年 8 号 + α)の編集および発行などを通じて、一般社会や次世代へのアウトリーチ活動を推進します。



領域 X アカウントのトップ画面。この X では、領域活動はもちろんのこと、関連研究の最新情報を投稿していく予定です。ぜひフォローをお願いいたします。

領域ウェブサイトについて

平野 朋子(京都府立大学)、陰山 大輔(農研機構)、沓掛 磨也子(産総研)

本領域のウェブサイトでは、各プロジェクトの紹介のほか、研究成果、講演、セミナー、動画などの各種情報を随時更新していきます。ぜひアクセスしてご覧頂きますようお願いいたします。

CEEP ウェブサイト <https://www.extended-phenotype.org>

ホーム
お知らせ
研究組織
プロジェクト
研究成果
講演・セミナー
画像・動画



プロジェクト概要

従来の生物学は、細胞でのセントラルドグマに基づく表現型、すなわち、個体が自らの遺伝子で表現型を作り出すという個体内のプロセスとして理解するものでした。一方、自然界を見渡すと、ある生物の遺伝情報が、その生物自身に適応的でありながら、他種の生物の表現型として発現していると解釈される劇的な現象が、多様な生物間相互作用、特に寄生や内部共生といった近接的な生物間相互作用において普遍的にみられます。例えば、ハリガネムシに感染したカマキリが水に飛び込んだり、バキュロウイルスに感染したチョウ目昆虫の幼虫が木の上に登ることが知られていますが、これらは寄生虫やウイルスといった内生生物（エンドバイオント）が自己の繁殖や伝播のために宿主（ホスト）の行動を操作している現象であると考えられています。このような現象は、リチャード・ドーキンスによって提唱された「延長された表現型」(extended phenotype) の典型例であり、ウイルスや微生物から動物や植物に至る、細胞内共生から体内寄生といった多階層にわたる近接的な生物間相互作用において認められます。しかし、その具体的な分子機構についてはほとんど理解が進んでいない状況です。

本研究領域では、多種多様な生物間相互作用に潜む「延長された表現型の分子機構」に焦点をあて、従来の生命科学研究からは到達しがたい、精妙かつ多様な表現型の制御機構や新規表現型の創出機構を解明します。その理解を通じて、「共進化分子発生生態学」という、ミクロからマクロまでを包括する新たな学問領域の確立を目指します。

代表メッセージ

領域代表

勝間 進（東京大学大学院 農学生命科学研究科）

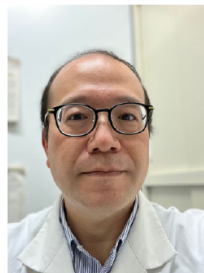
「延長された表現型」は、研究者のみならず一般の人々の耳目を集める興味深い現象であり、古くから多くの自然史的研究が蓄積されています。しかし、これらの現象の大部分が非モデル生物間の相互作用であるため、近年まで分子レベルの解析が困難な状況でした。最近になり、次世代シーケンサーや質量分析装置の発展、あるいはゲノム編集技術の高度化により、非モデル生物における分子生物学・生化学に着手することが可能になり、延長された表現型に関して世界をリードする研究成果が、日本から次々と出てくるようになりました。

本領域では、これを日本発の学術潮流とすべく、様々な生物間相互作用を通じて、単一生物からなる生物個体としては説明できない現象を分子レベルで解明し、そこに存在する共通性や相違点を見出していきます。内生生物による宿主の延長された表現型に関する研究について、内生生物のエフェクターの同定、それらが介入する宿主シグナル経路の同定、そして表現型創発に至るプロセスの解明を行います。

実際には、研究項目として「A01行動操作」、「A02生殖操作」、「A03形態操作」、「A04発生操作」、そして「A05表現型変容」の5つに分けて実施しますが、そのうちA01-A04は寄生的関係、A05は相利共生的関係となっています。一方、「延長された表現型」には、厳密にはこの5つ範疇に入らないものも多く存在するため、それらは公募研究として参画していただくことを考えております。

いずれにしても、本領域では、すべての計画班、公募班が一丸となって、内生生物がエフェクターを介して宿主の表現型を創出するメカニズムを徹底的に解明することで「生物個体を越えた階層に拡張した生物学」を推進し、自然界の多様性を、既存の生物学の主対象であった個体の範疇を超えて理解する学問領域の創出を目指します。できるだけ多くの方に、何らかのかたちで本領域に関わっていただき、新しい生物学の創出にご協力いただければと考えております。

これから5年間、どうぞよろしくお願いいたします。

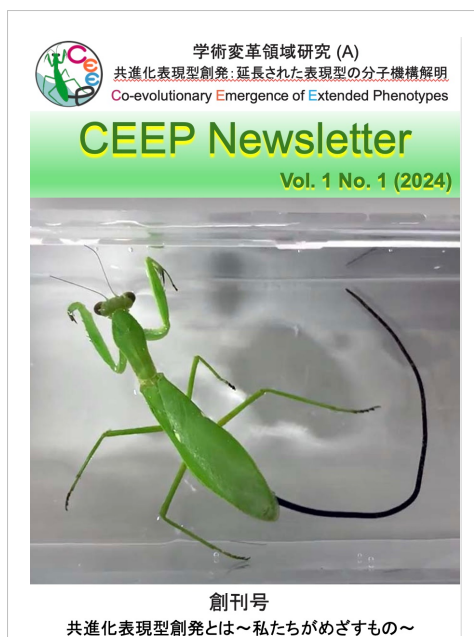


領域ニュースレターについて

深津 武馬(産総研)

本領域ではニュースレター “Coevolutionary Emergence of Extended Phenotypes (CEEP) Newsletter” を発行します。本誌が創刊号 Vol. 1 No. 1 です。領域活動の詳細を報告し、記録し、共有することを目的とします。毎年度の研究組織および研究計画、領域会議報告、毎年度の研究成果報告、国際学会や国内学会あるいは領域独自で開催するシンポジウム等の報告、総括班活動報告、国際イニシアティブ活動報告、若手ネットワーキング活動報告などについて、年間 8 号程度を発行予定です。また、特筆すべき成果(プレス発表案件など)が出た場合には、随時号外を発行します。すべてのバックナンバーは領域ウェブサイトで公開し、領域の活動と成果を広く学术界および社会に還元いたします。

URL: <https://www.extended-phenotype.org/newsletter/>



領域ロゴについて

春本 敏之(京都大学)

水に飛び込んだカマキリから、ハリガネムシが飛び出す様子をメインのモチーフにしました。本領域を代表するのにふさわしい、強烈なインパクトを放つ表現型だと感じます。カマキリのイラストは、佐藤さんより拝借した実物写真(表紙)をトレースして作成、若干のアレンジを加えました。共進化表現型創発 “Co-evolutionary Emergence of Extended Phenotypes” のアクリム “CEEP” を配置し、延長された表現型の多様性をその多彩な色で表現しようとしています。最後に深津さんのアイデアで複眼に黒をさし、まさに画竜点睛となりました。プロがデザインする数多の美ロゴを目にするにつけ、少々きまり悪くはありますが、研究者自らロゴを作成して領域の意志を示すのも、領域運営の一興ではないでしょうか。



計画研究 A01-1

ウイルスによる宿主行動操作の分子機構解明

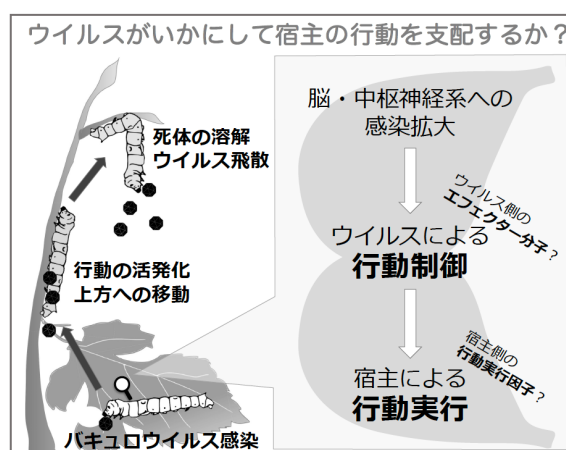
研究代表者 勝間 進(東京大学)

研究分担者 足田弘之(京都大学)

昆虫に感染、あるいは寄生する微生物の中には、行動や生殖など宿主の表現型を大きく操作するものが存在する。チョウ目昆虫を宿主とするバキュロウイルスはその一つであり、宿主の行動を操作するウイルスとして古くから生物学者の興味の対象となっている。バキュロウイルスは環状 2 本鎖 DNA をゲノムとして持つ大型の DNA ウイルスであり、感染後期にウイルス粒子を含む封入体(アルファバキュロウイルスの場合は多角体と呼ばれる)を感染細胞核内に大量に形成する。ウイルスゲノム上には 100 個以上のタンパク質コード遺伝子が存在し、自身の増殖、複製に必須な遺伝子に加えて、多くの補助遺伝子を持つことが明らかになっている。例えば、エクジソン UDP グルコース転移酵素遺伝子は、昆虫の脱皮ホルモンであるエクジソンにグルコースを付加する酵素をコードし、エクジソンを不活化することによって昆虫の脱皮・変態を阻害する。また、バキュロウイルスに感染した宿主昆虫は死後ドロドロに溶解されるが、この現象もウイルスが持つカテプシンやキチナーゼによって積極的に引き起こされている。さらに、バキュロウイルスは感染末期に宿主幼虫の行動を活発にし、寄主植物の上方に移動させたのちに致死させる。これは「*Wipfelkrankheit* (梢頭病)」と呼ばれ、鳥などによる捕食やウイルス(多角体)の死体からの飛散が促進されることで、結果として次代が広範囲に伝播する現象である。このように、バキュロウイルスは宿主の脱皮・変態の阻害により宿主内環境を増殖に最適化し、異常行動や死後の宿主溶解を誘導することで子孫ウイルスを効率的に自然界に拡散できるように進化した、宿主を高度に制御できるウイルスであり、「延長された表現型」の代表例といえる。

私たちは、順遺伝学、および逆遺伝学的な手法を用いて、この「延長された表現型」の分子機構解明に取り組み、ウイルスゲノムにコードされる「行動制御」遺伝子候補の同定に成功した。それらの機能解析から、ウイルスが昆虫の脳・中枢神経系に対して適切な時期に、適切な量で感染することが、ウイルスによる「行動制御」に必要であることが示唆されている。

一方、感染昆虫の「行動実行」に関わる宿主因子の機能解析には至っていない。本研究では、ウイルスによる「行動制御」と感染宿主の「行動実行」のメカニズムに迫ることで、ウイルスが宿主の行動を操作する分子基盤を解明する。



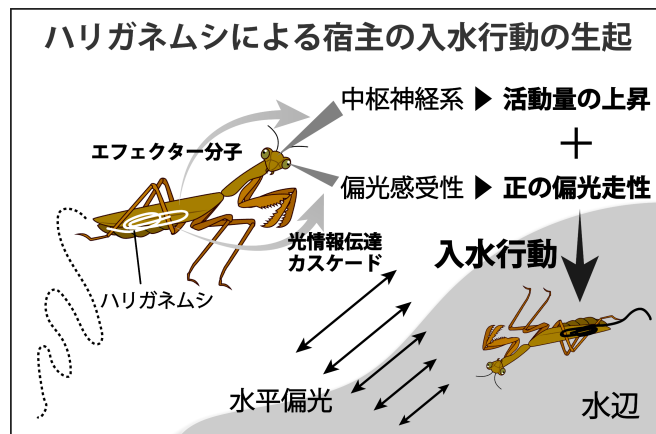
計画研究 A01-2

寄生虫による宿主行動操作の分子機構解明

研究代表者 佐藤 拓哉(京都大学)

研究分担者 三品達平(九州大学)、岩谷 靖(近畿大学)、入谷亮介(理化学研究所)、佐倉 緑(神戸大学)

行動操作の顕著な例として、ハリガネムシ類は、森林や草原で暮らす宿主(カマキリや直翅類等)の体内で成虫になると、自らが繁殖をする水辺に戻るために、宿主を操って入水させる。近年我々は、ハリガネムシとその終宿主であるカマキリ目の昆虫において、宿主の入水行動に際して、顕著な活動量の上昇がみられることと、水面からの反射光に含まれる偏



光への走性が強く関与することを示した。これらの事実は、「活動量」と「偏光走性」に注目することで、陸生昆虫の入水行動という劇的な行動操作が達成される分子機構の解明に迫れることを示唆する。さらに、我々の最新の研究から、ハリガネムシ類が宿主カマキリからの大規模な遺伝子水平伝播を受けており、それらの遺伝子を行動操作に際して顕著に発現上昇させていることが明らかになってきた。このように、宿主の行動変化の至近要因が特定されており、またそれへの寄生生物側の遺伝子の関与が見出されている例はほとんどない。したがって、ハリガネムシとカマキリの寄生生物－宿主系は、行動操作の分子機構解明に迫れる稀有な研究対象になりつつある。

本研究では、「ハリガネムシは、自らの遺伝子によって、どのようなエフェクター分子を産生し、宿主のどのシグナルカスケードに介入することで、陸生宿主の入水行動を生起しているのか」を解明する。これまで、行動操作の分子機構解明に着手されている寄生生物は、ウイルスや真菌、原虫といった単細胞生物がほとんどであるのに対して、ハリガネムシ類は多細胞生物である。宿主の細胞内に入り込む単細胞生物(ウイルス・原虫)による行動操作機構と、宿主の体内に留まる多細胞生物(ハリガネムシ)による行動操作機構を比較検証することで、多様な生物系統の寄生生物による「延長された表現型」の分子機構の共通性・多様性・制約を包括的に理解することを目指す。

計画研究 A01-3

トキソプラズマ原虫による宿主行動操作の分子機構解明

研究代表者 西川 義文(帯広畜産大学)

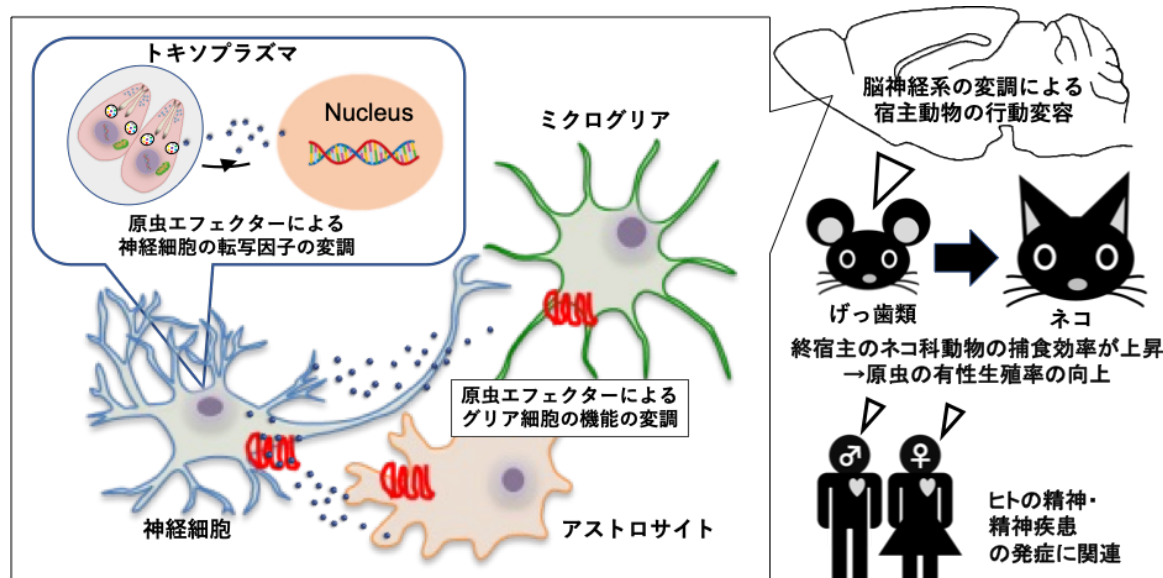
研究分担者 渡邊(潮) 奈々子(帯広畜産大学)

トキソプラズマは哺乳類や鳥類を中間宿主とし、ネコ科動物を終宿主とする偏性細胞内寄生原虫である。本原虫は宿主の脳や筋肉にシストを形成し、慢性感染する。近年の研究により、本原虫の感染はげっ歯類やヒトの行動変容、精神・神経疾患の発症リスクを高めることが報告され、動物やヒトの神経機能に様々な影響を及ぼすことが報告されている。また、トキソプラズマの感染した野生動物が大型ネコ科動物に捕食されやすくなる調査研究もあり、生態系においても本原虫が自身の生存・繁殖に有利なように宿主の行動を操作している可能性が示唆される。この現象は、エンドビオント(原虫)による「宿主の延長された表現型」と捉えることができ、トキソプラズマの感染拡大にとって有利に作用すると考えられる。

我々は、トキソプラズマの感染活動期には宿主免疫反応が関与するうつ様症状の発現、感染慢性期には中枢神経系の神経伝達物質の変調による記憶能力の低下を明らかにしている。これらの解析から、宿主動物の中枢神経系がトキソプラズマ由来のエフェクターにより影響を受けることが推測されるが、その正体は明らかになっていない。

そこで本研究では、トキソプラズマによる宿主行動操作の分子機構の解明を目指し、以下の2つの課題の解決に取り組む。

- ①トキソプラズマが神経細胞やグリア細胞を制御するエフェクターを同定し、その作用機序を解明する。
- ②エフェクターの脳特異的トランスジェニックマウス、関連遺伝子欠損原虫の感染マウスなどを用いて、動物行動学、感染病理学的にトキソプラズマの“宿主操作”を証明する。



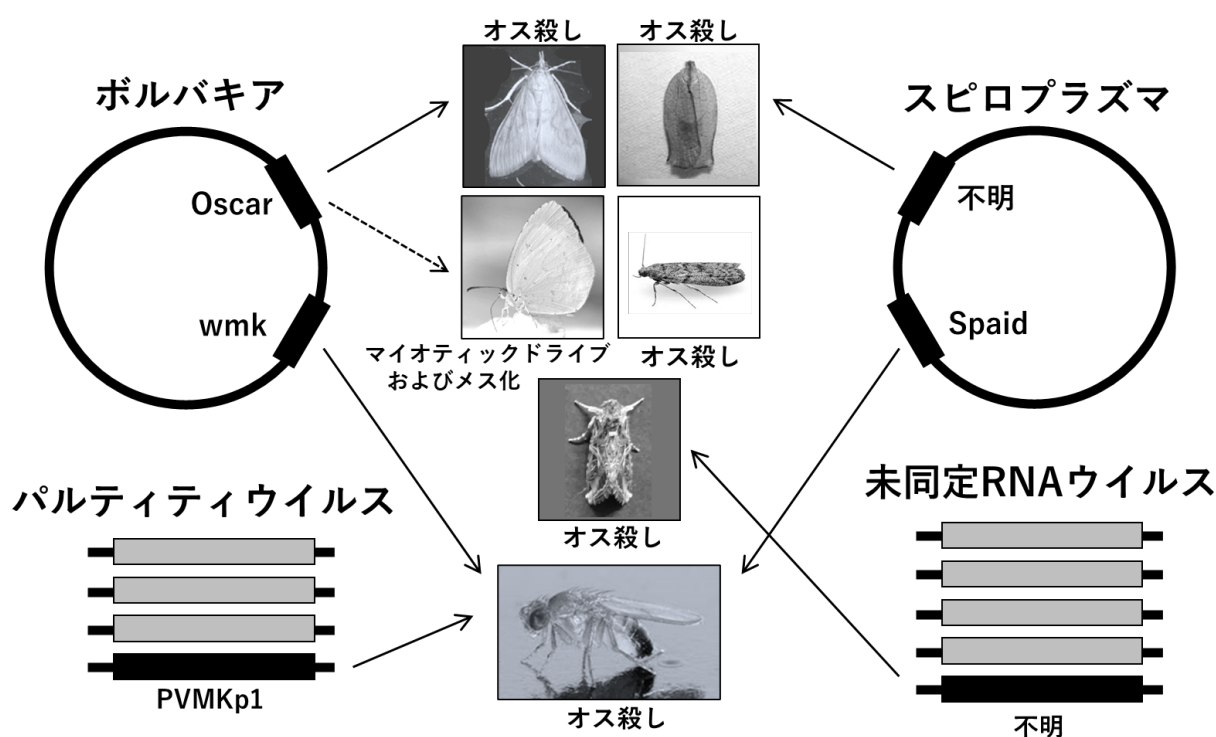
計画研究 A02-4

細胞内共生体による昆虫の性操作—その多様性と機能の基盤解明

研究代表者 陰山 大輔(農研機構生物研)

研究分担者 大鷲 友多(農研機構生物研)、林 正幸(農研機構植防研)

微生物は地球上のあらゆる環境に生息しているが、その生活史も多種多様である。特に、我々が着目する、宿主の細胞内でしか生きられない微生物、いわゆる細胞内共生微生物は、様々な昆虫類を宿主としており、母から子に世代を越えて受け継がれながら生き延びている。ところが、これらの微生物がオスに伝播した場合、それ以降の世代に伝播することができず、宿主が死するのを待つのみとなる。このような背景から、宿主昆虫の生殖を操作することによって自身の存続や繁殖をより確実にするようなものが、過去に様々な分類群の微生物において、繰り返し出現したことが分かってきている。このような、微生物による宿主操作の背後には、驚くほど多彩なメカニズムが存在することが分かってきたが、宿主側も微生物の影響を受け続けるだけではなく、抵抗性の進化が見られることが示唆されている。しかしながら、関連する微生物側の遺伝子やその宿主側のターゲットについては限られた系でしか明らかになっておらず、断片的な情報となっているため、進化的な枠組みでの一貫した議論が困難となっている。本研究計画では、チョウ目昆虫、ショウジョウバエ、クサカゲロウなどの昆虫や培養細胞系を用いて、これらのシステムを詳細に解析し、その普遍原理や進化的意義を追求する。これにより、延長された表現型の包括的理解に貢献することを目指す。



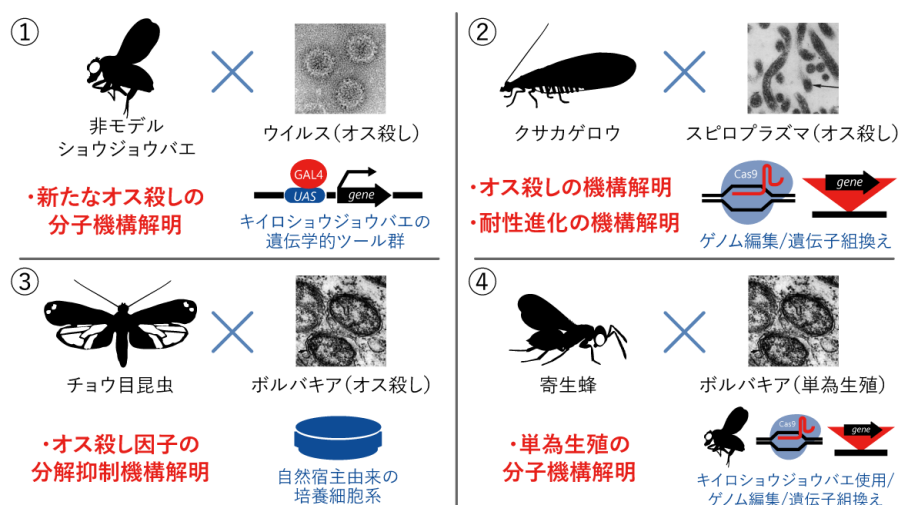
昆虫共生体による性操作—その多彩な分子基盤の解明

研究代表者 春本 敏之(京都大学)

昆虫に共生する微生物の中には、宿主の生殖を自身に都合よく操作するものがある。共生微生物は、主にメスを介して次世代に伝わることから、様々な手法で宿主集団内のメスの割合を増やそうとする。これら「オス殺し」や「単為生殖」といった多彩な生殖操作は、ハエ目、チョウ目、甲虫目、ハチ目からカメムシ目に至るまで、広範な昆虫種で確認されている。原因となる共生微生物としては、ボルバキアやスピロプラズマをはじめ少なくとも6つの細菌群が知られてきた。そして近年、ウイルスにも生殖操作を引き起こすものが報告され始めている。

その表現型のユニークさ、生物種の組み合わせの多彩さは、まさに「延長された表現型」の宝庫と言えるが、分子機構の解明や共生微生物側の原因因子の追究はごく一部の事例にとどまっている。生命の根幹である生殖を自在に操る非自己因子の実体は何で、どう作用するのか、またどう進化してきたのか、多くは手付かずのまま残されているのである。分子レベルの理解が進んでいる事例では、どれも次世代シーケンシングや質量分析といったオミックス手法を活用しており、微生物側の原因因子を絞り込むための有力な手段となってきた。しかし、そこから本当の因子を決定し、作用機序を真に理解するには、宿主昆虫の個体内で機能解析を実施することが必須である。

そこで本研究計画では、モデル・非モデル昆虫を問わず手付かずの生殖操作現象を研究対象に据え、昆虫－微生物共生系に応じて、モデル昆虫の高度な分子遺伝学的手法を転用する、あるいは、当該非モデル昆虫にゲノム編集・遺伝子組換え技術を本格適用し、個体レベルの機能解析を実現することで、生殖操作機構の全容解明に突破口を開く。



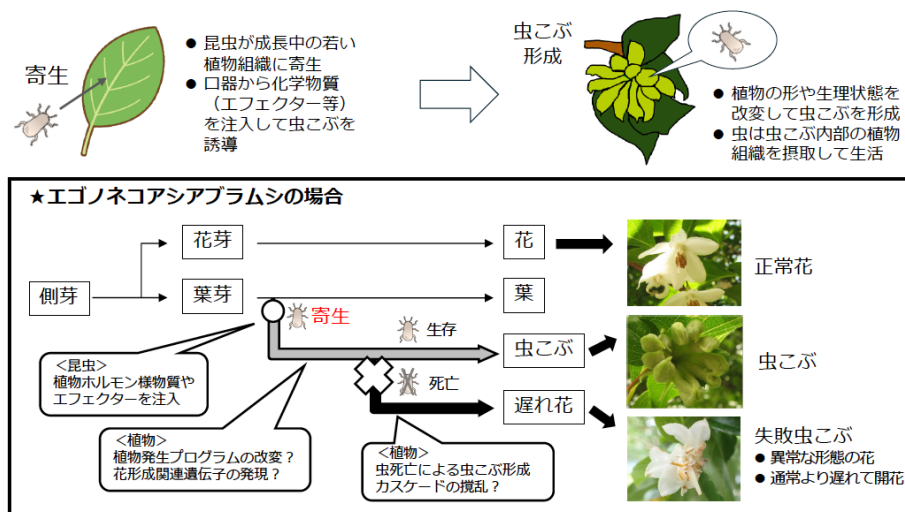
昆虫による植物形態操作および花形成誘導の機構解明

研究代表者 沓掛 磨也子(産総研)

研究分担者 植松 圭吾(慶應義塾大)

虫こぶは、昆虫が植物の形や性質を自分に都合の良いように改変し、その結果生じた植物の特殊な構造物である。昆虫にとって巣であり食物供給源である虫こぶの形態は、興味深いことに、それをつくる昆虫によって多種多様だが、同じ昆虫がつくる虫こぶは、形が厳密に決まっている。つまり虫こぶは、昆虫が植物の発生プログラムを操作改変することによって作り出した植物の形態であり、昆虫側の遺伝子発現の結果が植物上に形として現れた「延長された表現型」とみなすことができる。しかしながら、どのような昆虫由来因子が、どのように植物の発生や機能を改変し、通常では見られない精妙な虫こぶ形態を再現的に作りあげているかという問いに対しては、まだ十分な答えが得られていない。本研究では、この謎に迫るため、エゴネコシアブラムシを主な対象として研究を推進する。本種は、エゴノキという落葉樹にバナナ房状の虫こぶを形成して生活するアブラムシである。非常に興味深いことに、虫が途中で死亡してしまった失敗虫こぶから、構成器官の数や発生運命が異常になった花が咲くことが知られており、通常の花より遅れて咲くことから「遅れ花」と呼ばれている。これは虫こぶ形成に花の器官形成メカニズムが利用されていることを強く支持する現象であり、本研究ではこの独自モデル系を用いて、虫こぶ形成の分子基盤を昆虫・植物の両面から明らかにする。具体的には、ゲノム解析、各種オミクス解析、化学分析等を通じて、虫こぶ形成メカニズムの遺伝子・代謝基盤について具体的に解明するとともに、虫こぶ形成過程における花器官分化関連遺伝子の時空間的発現パターンと遅れ花表現型の解析から、花器官形成メカニズムを利用した虫こぶ形成機構について解明する。

虫こぶ形成：昆虫による植物の形態操作の分子機構の解明へ



計画研究 A03-7

モデル植物実験系を駆使した昆虫による植物形態操作の分子機構解明

研究代表者 平野 朋子(京都府立大学)

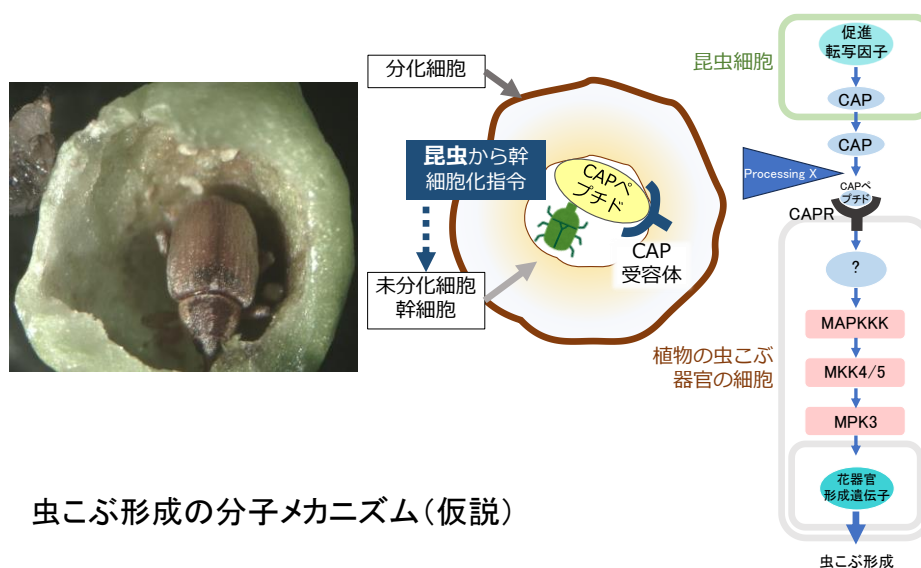
研究分担者 佐藤 雅彦(京都府立大学)

異種の生物を操作して共生や寄生する例のうち、昆虫が自身の住居や餌場獲得のために植物につくらせる『虫こぶ』は、通常の植物の生活環では形成されない特殊器官である。虫こぶ形成昆虫は、一度分化した組織・器官である葉に潜り込み、その葉を脱分化後、再分化させて、果実に似た『虫こぶ』を創生する。

研究代表者らは、『虫こぶ』は、①最外層にリグニン化した堅い二次細胞壁、②内側に幹細胞、③これらの間を維管束が張り巡らせ、④中央に昆虫の住む空洞がある、という4つの特徴的な共通構造をもっており(図2)、葉を幹細胞に脱分化させた後、花器官と果実形成の遺伝子をカスタマイズして形成されることを細胞分子生物学的に証明した(Hirano T et al., Front Plant Sci. (2020))。これにより、虫こぶは、虫こぶ形成昆虫が、植物の幹細胞の維持と分化のシステムをハイジャックし操作することで生じることが証明された。

研究代表者は、虫こぶ形成因子として、昆虫が分泌する昆虫 CAP ペプチドを発見し、植物側の CAP ペプチド受容体も同定している。

従って、本研究では、昆虫の植物形態操作法「植物形態形成の肝である幹細胞化と再生の操作」の全貌を解明する。すなわち、昆虫 CAP ペプチドの完全同定と生成過程を明らかにするとともに、植物体内で、CAP ペプチドがどのようなシグナル経路により、花器官と果実形成の遺伝子発現を動かしているのか追究する。



虫こぶ形成の分子メカニズム(仮説)

飼い殺し型寄生蜂の毒による巧みな発生操作の分子基盤

研究代表者 丹羽 隆介(筑波大学)

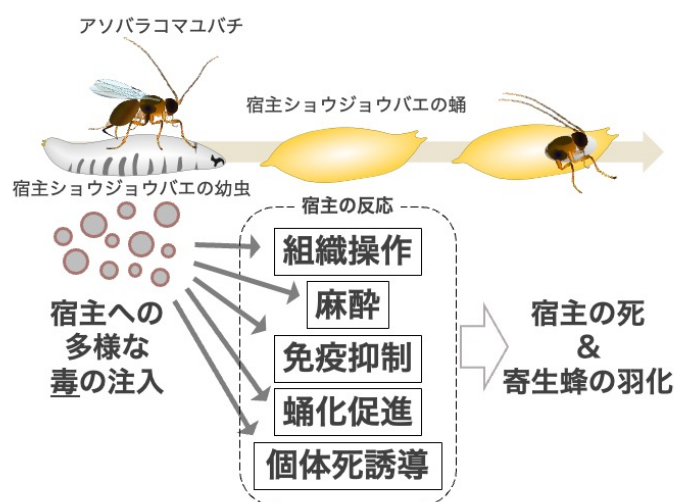
研究分担者 島田 裕子(筑波大学)、上山 拓己(筑波大学)

ハチ目昆虫である寄生蜂は、現在最も多くの種が記載されている昆虫類の中でも全種数の約 20%を占める多様性に富んだグループである。中でも、「内部寄生蜂 endoparasitoid wasps」のグループでは、母バチが宿主の体内に産卵し、宿主(寄主とも呼ぶ)の体内で幼虫(子)が発育する。そのために、母バチは、宿主体内で子が健やかに成長できるように様々な天然生理活性物質を含む毒液(毒カクテル)を、卵と一緒に注入する。特に、産卵後直ちに宿主を殺すのではなく、寄生蜂の幼虫が宿主と共に成長した挙句、己に都合が良いタイミングで宿主を捕食する寄生のタイプを「飼い殺し koinobiont」と呼ぶ。

飼い殺し型寄生蜂による宿主の発生過程や表現型の巧みな操作の理解には、寄生蜂毒の実態と宿主に対する近接的作用の分子メカニズムを明らかにする必要があるが、それらは多くの部分で不明である。また、それぞれの寄生蜂は特有の宿主特異性を有し、生態学的・進化学的に古くから多くの研究者の関心を惹いてきたが、寄生蜂種ごとの宿主／非宿主の別を毒と毒の作用の多様性から理解することも大きく立ち遅れている。

そこで本研究では、飼い殺し型寄生蜂である *Asobara* 属コマユバチとその宿主である *Drosophila* 属ショウジョウバエを主な研究対象として、以下の 2 つの課題の解決に取り組む。

- ① キイロショウジョウバエ *D. melanogaster* とニホンアソバラコマユバチ *A. japonica* をモデルとした多様な寄生蜂毒の同定と宿主に対する作用機序の解明
- ② 比較オミクス解析による各種 *Asobara* 属寄生蜂における毒成分の進化と、各種ショウジョウバエにおける作用の多様性の機能解析



計画研究 A05-9

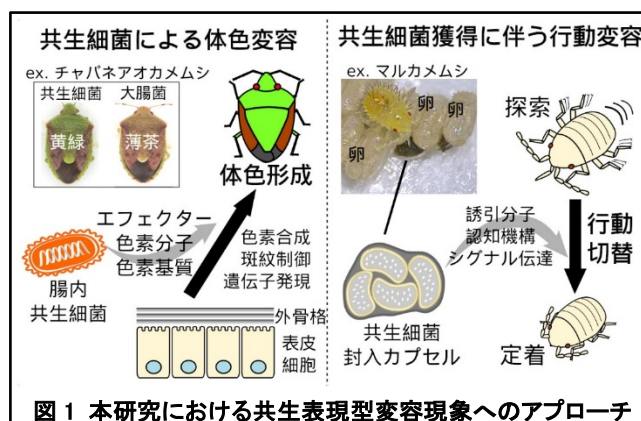
共生細菌による宿主表現型変容の分子基盤の解明

研究代表者 深津 武馬(産総研)

研究分担者 森山 実(産総研)、古賀 隆一(産総研)、二橋 亮(産総研)、二河 成男(放送大学)

寄生、共生などの近接的な生物間相互作用においてさまざまな形で現れる「延長された表現型」は、研究者のみならず一般の人々の関心も惹きつける劇的な生命現象である。その大部分は非モデル生物間の相互作用によるものであり、分子機構へのアプローチは困難であったが、近年の技術革新により「共進化分子生態発生学」という新たな学術領域の確立および展開をめざすべき時機が到来した。このような背景のもと、本計画研究においては特に、昆虫類とその生存に必須な微生物の間でみられる「相利的な共生表現型変容」に焦点をあてる。宿主と共生者が互いに不可欠な関係において、「延長された表現型」はどのような相互作用、分子機構、進化過程を通じてあらわれるのか、それは寄生的な関係における場合とどこまで共通でどう異なるのか、といった問いに具体的な回答を与えることをめざす。

従来、近接的な生物間相互作用による表現型変容としての「延長された表現型」は、「寄生」的な関係における文脈のなかで論じられてきた。一方、「相利」的な共生関係においては、対抗進化ではなく協調進化の帰結として表現型変容が生じたはずである。本計画研究では、生存に必須な共生細菌が宿主の外見や行動に適応的な変容をもたらすカメムシ腸内共生系をモデルにその分子機構を解明する。具体的には、①保護色である緑の体色が共生細菌と宿主カメムシの相互作用で形成される共生体色変容(図1左)および②生存に必須な共生細菌を垂直伝達するための宿主昆虫の行動が両者の相互作用で制御される共生行動変容(図1右)に関わる機構の解明に取り組む。寄生関係における「対抗的な表現型操作」と相利関係における「協調的な表現型変容」の分子機構の比較解析により、生物間相互作用における表現型共進化の本質の理解をめざす。



キックオフミーティングおよび公募研究の募集について(予告)

勝間 進(東京大学)

本学術変革領域研究のキックオフミーティングは、2024 年 8 月 6 日 (火)に東京大学農学部、弥生講堂一条ホールで行う予定です。その際に公募研究の募集についての説明会も開催します。本領域の公募研究の内容に関しては、7 月以降に文科省から発表がありますので、それまでお待ちください。

領域主催シンポジウム等の開催について(予定)

深津 武馬(産総研)

本領域では以下の学会において主催シンポジウム等を開催予定です。詳細については追って領域ウェブサイトやニュースレター等でお知らせいたします。

Janelia Conference “**Mechanisms of Inter-Organismal Extended Phenotypes**”

2024 年 6 月 2～5 日 Janelia Research Campus, Ashburn, Virginia, USA

招待講演 深津武馬、佐藤雅彦 他

<https://www.janelia.org/you-janelia/conferences/mechanisms-of-inter-organismal-extended-phenotypes>

International Congress of Entomology 2024 (ICE2024) Kyoto

2024 年 8 月 26 日 京都国際会館(京都)

Symposium 10-7 “**Extended phenotypes emerging across insects, plants and microbes**”

オーガナイザー 佐藤拓哉、勝間進、深津武馬、Carolyn Elya

<https://ice2024.org/list-of-accepted-symposia/>

第 47 回日本分子生物学会年会

2024 年 11 月 27 日 福岡国際会議場(福岡)

シンポジウム「**異種生物同士の相互作用がもたらす「延長された表現型」研究の最前線**」

オーガナイザー 丹羽隆介、勝間進

<https://www.aeplan.jp/mbsj2024/index.html>

The 12th *Wolbachia* Conference

2025 年 4 月 13～19 日 沖縄科学技術大学院大学(OIST)(沖縄)

Session (J) “**Extended phenotypes**”

オーガナイザー 勝間進

<https://web.tuat.ac.jp/~insect/wolbachia2025/>

CEEP Newsletter Vol. 1 No. 1

発 行:2024 年 4 月 30 日

発行者:学術変革領域(A)「共進化表現型創発:延長された表現型の分子機構解明」

(領域代表者 勝間 進)

編 集:CEEP Newsletter 編集委員会(編集責任者 深津 武馬)

領域 URL: <https://www.extended-phenotype.org/>