

適応・分化・進化の生物物理学



若本祐一教授

若本祐一 教授 Yuichi Wakamoto, Prof.

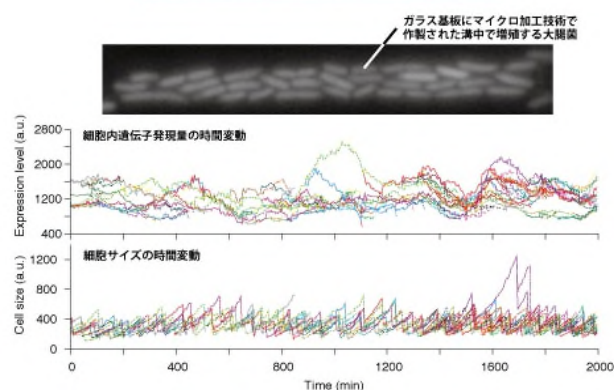
生物は栄養飢餓やストレス物質、放射線への曝露など、生命の維持が脅かされるような環境においても、しぶとく適応し生きつづけるという、驚くべき柔軟性とレジリエンスを備えています。そもそも、生物はなぜ適応できるのでしょうか？例えば生体内の化学反応を微分方程式で単純に書き出しても、ほとんどの場合、実際の生物に観察されるような様々な内的・外的摂動に対する恒常性は実現しません。しかし、現に我々の目の前の細胞は恒常性を示します。つまりここにはまだ我々が理解していない適応と恒常性維持の原理があるはずです。我々は、微細加工技術、顕微観察技術、統計物理、機械学習、高次元データ解析、分子生物学、遺伝学、進化学などの分野横断的な専門知識、技術をフル活用しながら、生と死のはざままで起こる、細胞の状態変化、ふるまい、生存競争（自然選択）、共生関係の進化などの背景原理の解明を目指した研究をおこなっています。

パーシスタンス現象と細胞の表現型適応原理

バクテリアのクローン集団を、抗生物質などの致死的なストレスにさらすと、大多数の細胞がすみやかに殺される一方で、一部の細胞が長い期間生き残り続ける「パーシスタンス」という現象が一般的に観察されます。この現象では生き残る細胞と死ぬ細胞のあいだには遺伝情報の差がないことが分か



抗生物質イソニアジドに対する生存に際する細胞内酵素 KatG を確率的に発現するマイコバクテリア



っています。遺伝的に均質な細胞集団内になぜこのような生存能の差が生じるのでしょうか？

この問題に対して我々は、あるバクテリアのパーシスタンス現象では、細胞内の遺伝子の発現が確率的に起こることで、細胞の生死運命に差を生じさせていることを明らかにしました(Wakamoto, et al. Science 2013)。細胞内の遺伝子発現には一般的にゆらぎがあります。このような遺伝子発現のゆらぎは、パーシスタンス現象の普遍性と深く関係しているのではないかと我々は考えています。

またパーシスタンス現象は、抗ガン剤を投与されたガン細胞集団でも起こることが分かってきています。実際我々の研究でも、白血球系ガン細胞集団の中に、分裂頻度がことなる細胞系列が現れ、好環境であり分裂しない細胞系列は、逆に抗ガン剤投与下で長期間生き残りつづけることを見出しています(Seita, et al. PLoS One 2021)。本来致死的な薬剤に対してバクテリアやがん細胞が適応し耐性を獲得する生物種を越えた共通メカニズムについて、遺伝子発現の揺らぎや、表現型多様性との関係を軸に調べています。

細胞の表現型揺らぎと進化

<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/wakamoto-lab/>

連絡先

教授 若本祐一 駒場キャンパス 16号館 330
cwaka (at) mail.ecc.u-tokyo.ac.jp

細胞集団内の個々の細胞は、たとえ同じ遺伝情報をもっていても、遺伝子発現状態や代謝状態に差があります。そしてこのような状態差は、ときに細胞の成長速度や死にやすさに影響を与え、その個体が残せる子孫細胞数の差を生み、結果として集団内で「自然選択(Selection)」が起きます。

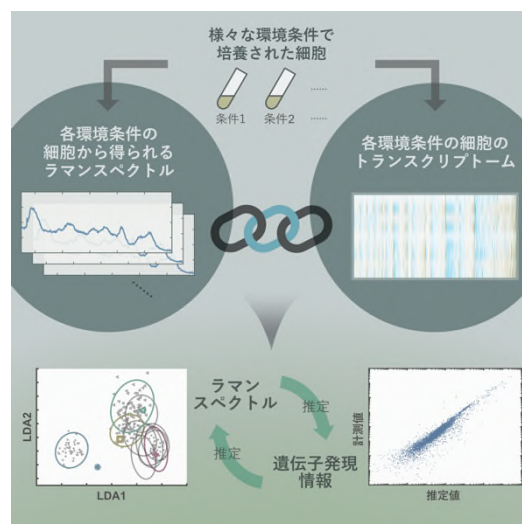
我々の研究室では1細胞レベルの様々な表現型形質のダイナミクスを精密に計測できる独自の1細胞観察技術を持っており、これを駆使して、細胞表現型揺らぎの適応・進化における役割を明らかにする研究を進めています。

例えば細胞の増殖能の揺らぎが、細胞集団の増殖を加速させることを明らかにするとともに(Hashimoto, et al. PNAS 2016)、昆虫に共生できるように進化した大腸菌システム(Koga, et al. Nat Microbiol 2022)を用いて、進化過程で細胞の増殖揺らぎがどのように変化するか探索しています。さらに、実験で取得できる細胞の系譜情報から任意の表現型の適応度地形と選択強度を定量する統計理論・解析フレームワークも構築しています(Nozoe, et al. PLoS Genet 2017, Yamauchi, et al. eLife 2022)。

生きた細胞内のグローバルな発現状態の動態をとらえる

細胞を過酷な環境におくと、内部の遺伝子発現はグローバルに変化します。つまり、細胞の適応は、一部の特定分子の機能のみで実現されるわけではなく、細胞内の多数の分子の量がリモデリングされることで実現すると考えられます。

いることで生きた細胞内でも定量できます。しかし、多数の遺伝子の発現量の時間変動を生細胞内で同時に定量することは難しく、1生細胞内での大規模な発現変動を捉えることは従来のオミクス計測技術では不可能です。



この問題に対し我々は最近、細胞ラマンスペクトルから、細胞内の網羅的な遺伝子発現情報であるトランスクリプトームやプロテオーム情報を、細胞を破壊することなく取得できることを明らかにしました(Kobayashi-Kirschvink, et al. Cell Systems 2018; Kamei, et al, eLife 2015)。我々は現在この手法を拡張することで、生きた細胞内の網羅的分子情報の時間変化を測定する「ライブセル・オミクス技術」の開発に取り組んでいます。これを用いることで、適応過程で起こる高次元空間内での細胞状態の変遷をとらえ、そこにかかる拘束や法則を明らかにしたいと考えています。

その他にも、各ラボメンバーが独自の研究テーマを進めています。興味のある方はぜひ研究室にお越しください。

主な原著論文

- 1) Revealing global stoichiometry conservation architecture in cells from Raman spectral patterns. eLife 14 (2025)
- 2) A unified framework for measuring selection on cellular lineages and traits. eLife, 11, e72299 (2022)
- 3) Single mutation makes *Escherichia coli* an insect mutualist. Nat Microbiol, 7, 1141–1150 (2022)
- 4) History-Dependent Physiological Adaptation to Lethal Genetic Modification under Antibiotic Exposure. eLife.11:e74486 (2022)
- 5) Intrinsic growth heterogeneity of mouse leukemia cells underlies differential susceptibility to a growth-inhibiting anticancer drug. PLoS ONE. 16(2): e0236534 (2021)
- 6) Linear Regression Links Transcriptomic Data and Cellular Raman Spectra. Cell Systems, 7, 104–117.E4 (2018)
- 7) Aging, mortality, and the fast growth trade-off of *Schizosaccharomyces pombe*. PLoS Biology 15, e2001109 (2017)
- 8) Inferring fitness landscapes and selection on phenotypic states from single-cell genealogical data. PLoS Genetics. 13(3): e1006653 (2017)
- 9) Noise-driven growth rate gain in clonal cellular populations. PNAS, 113, 3251–3256 (2016)
- 10) Single-cell dynamics of the chromosome replication and cell division cycles in mycobacteria. Nature Communications. 4:2470 (2013)
- 11) Dynamic persistence of antibiotic-stressed mycobacteria. Science 339: 91–95 (2013)

学生へ一言

我々の研究室は、物理や生物、工学などいろいろなバックグラウンドを持ったメンバーで構成されています。それぞれ得意なことは違いますが、お互いに教え、教えられということが日常的に行われています。各自が自分の名刺代わりになる独自性の高い研究成果を持って巣立っていけるようにと考えています。

現在の研究室の構成

若本祐一(教授)、野添嵩(助教)、博士研究員2名、博士課程学生2名、修士課程学生2名、学部4年生2名、研究補助1名