

昆虫の模様形成研究の現在とこれから

誌名	蚕糸・昆虫バイオテック = Sanshi-konchu biotec
ISSN	18810551
著者名	福富,雄一 越川,滋行
発行元	日本蚕糸学会
巻/号	87巻2号
巻号補足	
掲載ページ	p. 95-102
発行年月	2018年8月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター

Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



特集「ポストゲノム時代の形態進化研究」

昆虫の模様形成研究の現在とこれから

福富 雄一^{1,2}・越川 滋行^{1,3,*}

¹ 北海道大学大学院環境科学院

² 日本学術振興会特別研究員

³ 北海道大学大学院地球環境科学研究院

1. はじめに

昆虫の体表の模様には様々なパターンが存在している。それらのパターンには警告色や擬態、天敵に対する威嚇といった重要な機能を持つものがある (Cott, 1940)。例えば、ハチの黄色と黒色の縞模様やナナホシテントウの翅の模様は、捕食者に対して危険である、または有毒であることを示して捕食を避ける警告色としての機能があると考えられている。また、スズメバチやアシナガバチで模様が似たパターンになっていたり、南米のドクチョウ属 (*Heliconius* 属) では毒のあるチョウ同士の翅の模様が類似したりしており、これらはミュー型擬態としての機能があると考えられている。さらに、毒を持っていないトラカミキリがスズメバチに似た体表の模様を持っていたり、毒のないシロオビアゲハのある型では毒のあるベニモンアゲハと同じ翅の模様を持っていたりしており、これらはベイツ型擬態としての機能を持つと考えられている。チョウやカマキリをはじめ、様々な分類群の昆虫に見られる翅の眼状紋は、天敵を威嚇する機能があるという説もある (藤原, 2007; Ruxton *et al.*, 2004)。

これらの多様なパターンはどのように進化してきたのだろうか。これまでに様々な昆虫を用いて模様形成メカニズムの研究がなされてきた。その背景には、模様という形質が平面上に展開されていて表現型の解析がしやすいという利点がある。そのため、昆虫の模様は形態進化

の至近要因を研究する上で中心的な題材のひとつとなった。ショウジョウバエの腹部と翅の模様や、チョウの翅の模様などをはじめとして、様々な材料を用いた研究が行われてきた。その結果、模様形成をコントロールする遺伝子として、転写因子やシグナルリガンド (分泌因子) をコードする遺伝子が同定されてきた。また、それらの遺伝子の *cis* 制御領域の解析が進められ、その領域における変異が模様の多様性を生み出すのではないかと考えられた。現在、模様が形成される場所や範囲、領域がどのように決定されるかについてのモデルが複数提唱されている。今後は模様が形成される場所や範囲、領域が決定される分子メカニズムを実験的に明らかにするべきであろう。

本稿では、模様形成研究の現在までとこれからについて述べていきたい。昆虫の模様形成の仕組みを大きく二つのステップ、すなわち制御関係の上流にあたるパターン形成と、下流にあたる着色の形成に分けて考えると、本稿では主に上流にあたるパターン形成に重点を置くことになる。着色の形成については、二橋・二橋 (2015) に詳しく解説されている。また、本誌の 2013 年 82 巻 1 号の特集: 「昆虫の色素・紋様形成」において、本稿では詳しく紹介しきれなかった点も多く紹介されているので参照されたい (藤原, 2013; 二橋美瑞子, 2013; 山口, 2013; 安藤, 2013; 二橋亮, 2013)。

2. ショウジョウバエの模様のパターンをコントロールする遺伝子

ショウジョウバエ科の昆虫 (4000 種以上を含む) は翅や腹部に多様な模様を持ち、そのうちの何種かでは、遺伝子のノックアウトやノックダウン、過剰発現や、蛍

*〒060-0810 札幌市北区北 10 条西 5 丁目
北海道大学大学院 地球環境科学研究院 生態遺伝学分野
E-mail: koshi@ees.hokudai.ac.jp
Tel: 011-706-2236

光タンパク質によりエンハンサー活性を可視化する蛍光レポーターアッセイを行うことが可能で、模様をコントロールする遺伝子を研究する上で有用なモデル生物である (Wittkopp *et al.*, 2003; Koshikawa *et al.*, 2017)。ショウジョウバエの1種で、生物学の実験に最もよく使われているキイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) では、オスとメスに共通して腹部背側に黒い縞模様があり、オスのみにおいて腹部背側の先端側が黒く着色している (図 1A)。オスとメスで共通の縞模様は転写因子をコードする *optomotor-blind* (*omb*) という遺伝子によってコントロールされていることが分かった。*omb* の機能喪失性変異体では、オスとメスに共通の縞模様は形成されない。また、オス特有の着色部位については *Hox* 遺伝子の *Abdominal-B* (*Abd-B*) が着色を正に制御し、転写因子をコードする *bric-à-brac* (*bab*) という遺伝子が着色を阻害している。*Abd-B* をオスにおいて着色が生じない部分で発現させると、異所的な着色が生じる。また、オス特有の着色が生じる部分で *Abd-B* が働かない変異体では、オス特有の着色が消失する。*bab* はメスでは腹部背側全体で発現しているが、オスではオス特有の着色が生じる部分で *bab* の発現が見られない。オスで、*bab* をオス特有の着色が生じる場所に発現させると、オス特有の着色が消失する (Kopp *et al.*, 2000)。このように、キイロショウジョウバエの腹部においては、節ごとの着色と、節特異的な着色が、それぞれ別の転写因子によって制御されている。

Drosophila biarmipes ではオスのみで翅の前側の先端部に黒いメラニンによる模様がある (図 1B)。メラニン合成に必要な Yellow タンパク質が模様のできる場所に発現しており、模様のできない部分でメラニンの合成を抑制する Ebony タンパク質が発現している (Wittkopp *et al.*, 2002; Gompel *et al.*, 2005)。この模様をコントロールする遺伝子の同定は、RNAi (RNA 干渉) スクリーニングによってなされた。ここでは、*D. biarmipes* の *yellow* エンハンサーと蛍光タンパク質をコードする遺伝子を繋げたものを、キイロショウジョウバエに導入した系統が用いられ、転写因子の RNAi スクリーニングをした結果、*Distal-less* (*Dll*) 遺伝子がコントロール因子の候補として浮上した。この模様ができる部分では *Dll* が特に強く発現しており、異所的に *Dll* を発現させると、その場で *yellow* 遺伝子の発現を促し、*ebony* 遺伝子の発現を抑える。*Dll* をノックダウンすると、模様のできる領域での *yellow* 遺伝子の発現が抑えられ、*ebony* 遺伝子の発現が見られる。また、*Distal-less* タンパク質が *yellow* エンハンサーに直接に結合していることも明らかになった。さ

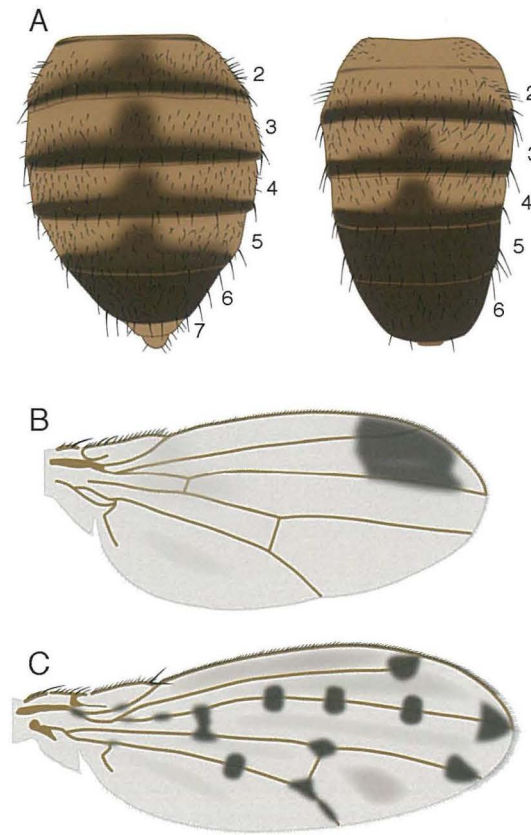


図 1. A. キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) の成虫の腹部

番号は腹部背板を示す。メス (左) はそれぞれの腹部背板後方が黒く (もしくは暗褐色に) 着色する。メスの第 6 背板は系統や環境の違いにより、黒くなる場合もある。オス (右) は、メスが持つ腹部背板後方の着色に加え、第 5、第 6 背板が常に黒く着色する。

B. *Drosophila biarmipes* のオスの翅

メスの翅にはあまり着色がない。

C. ミズタマショウジョウバエ (*Drosophila guttifera*) の翅
本種では、雌雄で模様はほとんど違いがない。斑紋は、翅脈の終点と交点、機械感覚器である鐘状感覚子の周辺に形成される。

らに、他の 3 種のショウジョウバエ、*Drosophila pulchrella*, *Drosophila elegans*, *Drosophila prolongata* においても *Dll* タンパク質が翅の模様ができる場所に発現していることから、*Dll* の発現パターンの変化によって翅の模様が多様化しているのではないかと考えられた (Arnoult *et al.*, 2013)。このように、ショウジョウバエの翅の模様の形成では、腹部の模様と比較して、着色を担うメラニン合成系の遺伝子の少なくとも一部は共通しているものの、模様ができる領域を制御する転写因子は異なっている。

ミズタマショウジョウバエ (*Drosophila guttifera*) では翅に水玉模様状のメラニンによる模様がある (図 1C)。この模様ができる場所に Yellow タンパク質が発現していて、模様のできない場所に Ebony タンパク質が

発現している (Gompel *et al.*, 2005)。この模様をコントロールする遺伝子の同定には、ミズタマシヨウジョウバエの *yellow* エンハンサーに *eGFP* (緑色蛍光タンパク質の遺伝子) を繋げてキイロシヨウジョウバエに導入された系統が用いられた。翅における EGFP の発現パターンが *wingless* 遺伝子 (*Wingless* という分泌性シグナルリガンドをコードする遺伝子) の発現パターンに似ていたため、*wingless* が模様のコントロール因子ではないかと推定された。*wingless* の翅での発現パターンは将来の翅の模様に相関している。鐘状感覚子にも *wingless* が発現していて、将来、鐘状感覚子の周りに着色ができる。また、過剰に着色を持つミズタマシヨウジョウバエの *shwarz-vier* 系統では、過剰に着色が生じる部分にも *wingless* の発現が見られる。そこで、*wingless* の異所的発現が試みられ、異所的に *wingless* が発現する場所に着色が生じたことから、ミズタマシヨウジョウバエの模様は *wingless* によってコントロールされると結論付けられた (Werner *et al.*, 2010)。今後、より詳細な比較をする必要があるが、翅に模様を持つシヨウジョウバエの中でも、*D. biarmipes* とその近縁種の場合と、ミズタマシヨウジョウバエとその近縁種の場合では、模様が作られる領域が異なった遺伝子と仕組みによって制御されているようである (両者は、シヨウジョウバエ属の中で、やや系統的に離れている)。ミズタマシヨウジョウバエでは、*Wingless* シグナリングの下流には *yellow* などのメラニン合成を担う遺伝子群が働いていると考えられる。実際の模様が現れ始めるのは蛹の後期ごろであり、成虫になってしばらくは着色が進行する (Fukutomi *et al.*, 2017, 2018)。別のシヨウジョウバエの種では、翅脈を通じた前駆体の輸送が、模様の範囲の決定に関わっているという説もあり (True *et al.*, 1999)、模様の形・範囲・濃さなどの理解には、分泌因子や転写因子だけでなく、メラニンの合成や前駆体の輸送も包含した総合的なモデルを作る必要がある。

ここまでで紹介した模様形成の分子メカニズムが、どのように進化してきたのかについては、まだ分かっていないことが多いが、本稿の第4節で、遺伝子の制御領域の変化が重要な役割を果たしている可能性について述べる。

3. チョウの模様研究の進展

チョウの模様に関連している遺伝子の同定は、90年代から盛んに行われ始めた。アメリカカタテハモドキ (*Junonia coenia*) やジャノメチョウの一種 (*Bicyclus anynana*, 図2A) を用いて、*Distal-less*, *wingless*, *hedgehog*, *engrailed/invented*, *patched*, *cubitus interruptus* などの遺伝

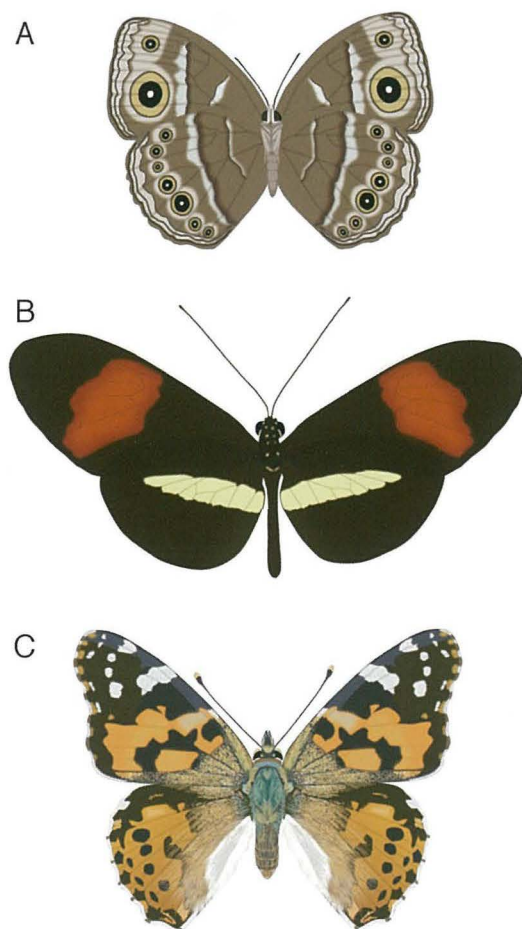


図2. A. ジャノメチョウの一種 (*Bicyclus anynana*)
図は腹側を示す。翅の眼状紋の研究に用いられてきた (Marcus *et al.*, 2004; Brunetti *et al.*, 2001)。眼状紋が作られる領域では、多くの転写因子やシグナル伝達因子が発現することが知られている。

B. エラートドクチョウ (*Heliconius erato*)
ミューラー型擬態の研究に用いられてきた。中南米に分布するが、地域により様々な模様を持ち、それぞれがその地域の他種のドクチョウに擬態しあっている。近年、ゲノミクスの進展により、模様を制御する遺伝子が次々に同定された (Joron *et al.*, 2006; Reed *et al.*, 2011)。

C. ヒメアカタテハ (*Vanessa cardui*)
模様の一部はシグナル伝達因子をコードする *WntA* によって制御されている (Mazo-Vargas *et al.*, 2017)。

子が、将来模様がでできる場所の近傍で発現することが示された (Carroll *et al.*, 1994; Keys *et al.*, 1999)。さらに、季節多型や突然変異などで模様が異なる場合にも、遺伝子発現と模様の相関が維持されたことから、これらの遺伝子が実際に模様のパターンニングに関与していると推定されてきた (Brunetti *et al.*, 2001)。かつて、チョウでは遺伝子の機能解析が難しく、抗体染色や *in situ* hybridization のような発現解析で模様形成に関係する遺伝子を探ることが中心であったが、近年、ゲノム解析等の技術が大きく進歩したことにより、次々に新しい成果が得られるようになった。ドクチョウ属 (*Heliconius* 属) のチョ

ウ (図 2B) では、翅の赤い部分が *optix* という転写因子によってコントロールされていることが、AFLP マーカーによるマッピングとタイリングアレイによる遺伝子発現量の解析の組み合わせにより明らかになった (Reed *et al.*, 2011)。また、ドクチョウ属のチョウの翅の黒い部分の一部は、*WntA* というシグナルリガンドをコードする遺伝子 (*wingless/Wnt1* とは同じファミリーに属するパラログ) によってコントロールされていることが、RAD マッピングと精密な連鎖解析、*in situ* ハイブリダイゼーションによる発現解析により明らかになった (Martin *et al.*, 2012)。シロオビアゲハ (*Papilio polytes*) のメスでは、非擬態型と、毒を持つベニモンアゲハにベイツ型擬態した型が知られているが、この多型をコントロールする遺伝子についても連鎖解析と機能解析により明らかにされた。擬態型・非擬態型を決定するのは、染色体逆位によって変異が蓄積された構造 (超遺伝子) の中に位置する *doublesex (dsx)* という遺伝子で、この遺伝子は従来は様々な動物の性決定での役割が有名なものであった (Kunte *et al.*, 2014; Nishikawa *et al.*, 2015; 西川・藤原, 2016)。チョウだけでなく、カイコ (*Bombyx mori*) の模様についてもそれをコントロールする遺伝子が同定されている。カイコの背側にある半月紋と星状紋、および褐円という系統が体節に一つずつ持つ斑紋は、*Wnt1* (*wingless* のホモログ) 遺伝子によってコントロールされていることが、連鎖解析と機能解析により明らかになっている (Yamaguchi *et al.*, 2013; 山口, 2013)。

また、転写因子やシグナルリガンド以外にも、模様のパターンをコントロールするのではないかと考えられている遺伝子がある。ドクチョウ属のチョウでは様々なタイプの模様の多型の原因となる遺伝子座が *cortex* 遺伝子の周辺にマッピングされた。この遺伝子は、細胞周期を制御する因子として知られている遺伝子ファミリーに属する。さらに、ジャノメチョウの一種 (*B. anynana*) の翅の眼状紋が大きくなる変異体や、工業暗化で有名なオオシモフリエダシャク (*Biston betularia*) の多型の原因も、*cortex* 遺伝子の近傍にマッピングされることから、この遺伝子が鱗翅類の様々な模様・着色の制御に関わっていると推定されている (Nadeau *et al.*, 2016)。

さらに、より近年になって、ゲノム編集技術の開発が進展したことによりチョウにおける模様のコントロール因子の機能が簡便に証明できるようになった。特に CRISPR/Cas9 法を用いて、卵に RNA を注入した当該世代 (G0 世代) で、モザイク状にノックアウト表現型が現れる実験方法により成果が得られつつある (Zhang *et al.*, 2017)。アメリカタテハモドキ、キマダラジャノメ

(*Pararge aegeria*)、ヒメアカタテハ (*Vanessa cardui*, 図 2C) などにおいて、中央対称系と呼ばれる帯状の模様要素が *WntA* 遺伝子によって制御されていることが明らかになった (Mazo-Vargas *et al.*, 2017)。さらに、翅の眼状紋の形成に関与する遺伝子も調べられており、ヒメアカタテハやアメリカタテハモドキを用いた実験の結果、転写因子をコードする *spalt* という遺伝子が眼状紋形成を促進し、*Distal-less* が抑制するということが分かった (Zhang and Reed, 2016)。

4. 模様のパターンをコントロールする遺伝子の制御領域

昆虫の模様の多様なパターンが進化してきた至近要因を説明するため、転写因子やシグナルリガンドの *cis* 制御領域の同定とその解析が行われてきた。キイロショウジョウバエのオス特有の腹部背側の着色については、*bab* 遺伝子座の *cis* 制御領域が解析された (*bab* 遺伝子座には重複した遺伝子として *bab1* と *bab2* が存在するが、発現領域と機能も重複していると考えられている)。その結果、雌雄で明確に異なった発現を駆動する配列として *dimorphic element* が同定された。*dimorphic element* には転写因子である *Doublesex (Dsx)* と *Abd-B* が結合することが分かった。また、オスでは *Dsx* のオス特異的アイソフォームと *Abd-B* が結合することで腹部背側の先端側で *bab* の発現が抑えられ、メスでは *Dsx* のメス特異的アイソフォームと *Abd-B* が結合して *bab* の発現が促進される。さらに、オス特有の腹部背側の着色がない *Drosophila willistoni* の *dimorphic element* とキイロショウジョウバエの *dimorphic element* を比較することで、*bab* の *dimorphic element* における転写因子結合サイトの向きや間隔などの複合的な変化が、オス特有の着色の進化に関与していると考えられた (Williams *et al.*, 2008)。この研究の結果は、キイロショウジョウバエの性特異的な腹部の着色の制御メカニズムを明らかにしただけでなく、性的二型が進化したメカニズムを、転写因子が結合する遺伝子制御領域の塩基配列のレベルで明らかにしたという意味で画期的な成果であった。

ミズタマショウジョウバエの翅の模様をコントロールする *wingless* 遺伝子についても、その *cis* 制御領域の同定と解析が行われた。鐘状感覚子の周りに着色を持つ模様のパターンは、*Drosophila* 属ではミズタマショウジョウバエのみにみられ、*wingless* が鐘状感覚子を構成する細胞に発現する仕組みがわかれば、ミズタマショウジョウバエ (厳密には、共通祖先から別れた後の、ミズタマショウジョウバエに至る系統のどこか) において新奇な

模様のパターンが進化した至近要因を理解できる。そこで、*wingless* の *cis* 制御領域が解析され、鐘状感覚子での *wingless* の発現を活性化するエンハンサーが新しく獲得されていることが分かった (Koshikawa *et al.*, 2015)。この結果は、模様を制御する因子が新しいエンハンサーを獲得することで新しい模様が進化しうることを示した。

模様をコントロールする遺伝子の *cis* 制御領域の同定は、チョウの翅の模様のコントロール因子についてもなされている。エラートドクチョウ (*Heliconius erato*) の亜種や、亜種同士のハイブリッドのゲノムをシークエンスし、表現型と相関のある変異領域を調べたところ、*optix*、*WntA* や *cortex* の周辺に存在することが分かった。それらの領域が *cis* 制御領域として *optix*、*WntA* や *cortex* の発現をコントロールしており、それらの領域の変異によってエラートドクチョウの亜種間の翅の模様の多様性が生じるのではないかと考えられた (Van Belleghem *et al.*, 2017)。また、ドクチョウ属の様々な種のゲノムがシークエンスされ、種間比較から翅の模様と相関のある SNPs が特定された。その結果、*optix* の *cis* 制御領域であると推定される領域が、異なる系統間 (*Heliconius elevatus*, *Heliconius melpomene*, *Heliconius timareta*) でシャッフルされていることが分かった。この enhancer shuffling と呼ばれる現象によって、ドクチョウ属の異種間で模様が同じになるミューラー型擬態が生じたと考えられている (Wallbank *et al.*, 2016)。

以上のように、模様の進化を引き起こす至近要因として、模様の形成を制御するパターンニング因子の *cis* 制御領域の変化が重要な役割をしていることが示されている。これは、転写因子やシグナル伝達因子は模様だけでなく様々な組織の発生に使われることが多いために、遺伝子の本体 (コーディング領域) の変化は個体発生に有害な影響をもたらす可能性がある一方、*cis* 制御領域はモジュール状で、特定の機能ユニットが消失したり付加されたりしても、模様の制御以外の機能に影響を及ぼしにくいからかもしれない (Carroll, 2008; Koshikawa, 2015)。

5. 昆虫の模様のパターン形成の理論モデル

昆虫の模様形成メカニズム研究においては、実験を用いた研究だけでなく、数理モデルなどを用いた理論的研究も進展してきた。また、理論モデルは、実験の結果や観察された事実との整合性を取りながら構築され、発展してきた。この理論モデルは模様が形成される場所や範囲、領域の決定について説明することを目指している。理論モデルを構築する題材として主にチョウの翅の眼状紋が用いられてきた。チョウの翅の眼状紋の形成は、2

つのプロセスからなると考えられている。1 つめが、焦点と呼ばれる形成体 (何らかのシグナルを発する中心) の位置を決定するプロセスであり、2 つめが、形成体からシグナルが発信されて色素を配置するパターンが決定されるプロセスである。

まず、焦点の位置決定プロセスにおいては、拡散する活性化因子と、より長距離に拡散する抑制因子を想定した数理モデルである反応拡散モデル (Turing, 1952) を用いた説明が試みられた。このモデルでは、定常状態 (何も起きていない状態) で翅脈から少量の活性化因子 (パターンの元となる仮想の因子) が仮想の平面上に置かれることでプロセスがスタートする。結果として、翅脈間の正中線上で安定的な点状のパターンが形成され、焦点の位置が決定される。このモデルは、翅の眼状紋で発現する *Distal-less* 遺伝子の発現パターンの変化をほぼ正確に予想した (Nijhout, 1990)。しかし、このモデルは領域のサイズに影響を受けやすく、異なる領域では大きく異なるパターンが形成されてしまう。また、遺伝的変動や環境的変動で生じるパラメーターや領域のサイズの変動に対して生物学的システムがロバスト (robust, 頑健) であること (Nijhout, 2002) と照らし合わせると、このモデルは非現実的なモデルである。

より堅牢でかつ単純なモデルが模索され、グラスファイアモデルというものが考案された。このモデルでは、最初に領域内に「燃料」となる分子が広く分布していることを想定している。ここでは、「燃料」を基質にした反応によって生成物 P1 を生み出し、P1 を基質にした反応で生成物 P2 を生み出す。その後、同様の反応が繰り返され、グラスファイア (燎原の火) のようにプロセスが進行することが想定されている。このモデルでは、領域のある場所に P1 が導入されることによって全体のプロセスが開始される。また、すべての化学物質が高濃度から低濃度の領域に拡散可能であることが仮定されている。グラスファイアモデルを用いて、P1 と P2 の分布が発生時間に沿って変化し、そのある時点で、それぞれの位置の情報が読み出されると仮定すれば、焦点の位置決定プロセスを説明することができる (Nijhout, 2017)。「燃料」、P1、P2 の分子実態はまだ明らかでないが、P1、P2 の分布のパターンの推移はそれぞれ、翅の眼状紋で発現する Notch タンパク質と *Distal-less* タンパク質の発現パターン実際の発生過程における推移に似ている (Reed and Serfas, 2004; Zhang and Reed, 2016; Nijhout, 2017)。

次に、焦点からシグナルが発信されて色素の配置パターンが決定されるプロセスでは、従来は焦点からモルフogenが拡散し、その濃度勾配によって翅の眼状紋の

パターンが形成されていると考えられてきた (Nijhout, 1980)。実際に、一点から拡散して模様のパターンを決定するモルフォゲンとしてチョウやショウジョウバエで Wingless が想定されている。ジャノメチョウの一種 (*B. anynana*) で、焦点から拡散して翅の眼状紋のパターンを形成すると考えられており (Özsu *et al.*, 2017), ミズタマショウジョウバエでは、鐘状感覚子から拡散して鐘状感覚子の周りの水玉模様の形成領域を決定していると考えられている (Werner *et al.*, 2010)。しかし、Wingless の拡散によって形態のパターンが形成されるということは、発生生物学では長らく標準的な考え方であったものの、近年の実験によって疑問視され始めている。キイロショウジョウバエを用いた研究で、従来は翅の形の形成には Wingless の拡散が必要だと考えられてきたが、細胞膜に係留されて膜から離れて拡散できないようにした Wingless しか持たない系統でも、翅の形が正常に形成されるからである (Alexandre *et al.*, 2014)。そのため、チョウにおいても、焦点からモルフォゲンが発信され、その濃度勾配で色素の配置パターンが決定されるというモデルが本当に妥当なのか考え直す必要がある。事実、モルフォゲンの拡散に基づくモデルは、チョウの翅の模様の詳細な観察の結果と合わない部分があるとの指摘がある (Otaki, 2011)。

一方、色素の配置パターンの決定プロセスは、前述のグラスファイアモデルで説明可能である。反応の開始点を焦点にすることで、様々な翅の眼状紋の形状が形成されることだけでなく、様々な形状の傍焦点要素 (翅の眼状紋の外側に付随する模様) の形状の形成も説明できる。このことは、眼状紋と傍焦点要素の両方が焦点から形成されることを示唆している (Nijhout, 2017)。

色素配置パターンの決定プロセスの説明には、誘導モデルというものも提唱されている。誘導モデルは、上皮の歪みによる物理的な力、カルシウム波による情報伝達などの役割を取り込んだモデルである。このモデルでは、以下の 5 つの段階が想定されている (Otaki, 2017)。

1. 翅の眼状紋の焦点の位置が決定した後、その場の細胞が倍数化を引き起こし、細胞のサイズが増加する。
2. 細胞サイズ増加の結果、上皮が物理的な歪みを引き起こし、この歪みが連続的な波として広がる。
3. カルシウム波が活性化シグナルとして発信され、正のフィードバックによって、自己強化される。
4. カルシウム波の辺縁で未知の阻害シグナルが生産され、負のフィードバックによって翅の眼状紋の黒色リングができる領域が決定される。
5. 模様形成遺伝子の発現が誘導される。

このモデルで述べられた細胞サイズの増加、カルシウム波、焦点における組織の歪みは実際に観察されている (Ohno and Otaki, 2015; Iwata and Otaki, 2016; Taira and Otaki, 2016)。このユニークなモデルが、これから明らかになるであろう実際のメカニズムの詳細とどこまで整合的であるのか、検証が待たれる。

6. 昆虫の模様形成研究のこれから

現在までに、昆虫の模様をコントロールする遺伝子が同定され、その *cis* 制御領域の同定や解析がなされてきた。この結果、昆虫の模様の多様なパターンがどのように進化してきたかの至近要因を、主に *cis* 制御領域に生じた変異に帰すことができた。しかし、模様をコントロールする遺伝子とその *cis* 制御領域の同定は、模様形成メカニズムを解明する上で重要な情報を提供するものであるが、それでもって模様形成メカニズムの全体像を明らかにするものではない。現在、模様形成メカニズムで未解明な部分は、将来模様が形成できる領域がどのように決定されているかということである。前述した通り、領域が決定されるメカニズムについては、チョウの翅の眼状紋について理論モデルが複数立てられている。この中のどれが正しいかを実験的に証明するとともに、より合理的な説明ができる新しいモデルを構築する方向へと昆虫の模様形成研究は向かっていくであろう。それによって、多様な模様のパターンが生じてきた至近要因について新しく分かることがあるだろう。しかし、チョウの眼状紋形成だけの研究で模様の領域決定の統一的な理解を行うことはできない。他の昆虫の模様でも領域決定のモデル構築や実験的証明が行われるべきである。そのためには、チョウの眼状紋において模様形成プロセスが遺伝子発現パターンの推移を含めて解析された上でモデルが構築された (Nijhout, 2017) ように、チョウ以外の昆虫でも模様の形成プロセスを解析する必要がある。

本稿では、昆虫の模様形成の仕組みを大きく二つのステップ、すなわち制御関係の上流にあたるパターン形成と、下流にあたる着色の形成に分けて考え、そのうちの主にパターン形成について概観した。しかし、この分け方は便宜的なものであって、模様形成に様々な形に関わるタンパク質や、着色の前駆体となる物質の合成や輸送など、実際には様々な要因が関係する複雑な系となっている。パターン形成のモデルに基づいたトップダウンの考え方と、模様形成のプロセスの観察に基づいたボトムアップの考え方の両方を用いることで、模様形成の総合的な理解を目指すべきである。

本稿を執筆する機会を与えてくださり、内容についてコメントをくださった富田秀一郎博士に御礼申し上げます。福富は日本学術振興会特別研究員制度の支援を受けています。執筆の一部は科研費（17K19427）および武田科学振興財団の支援により行なわれました。

引用文献

- Alexandre, C., Baena-Lopez, A. and Vincent, J.P. (2014) Patterning and growth control by membrane-tethered Wingless. *Nature*, 505, 180-185.
- 安藤俊哉 (2013) *in vivo* エレクトロポレーションと体細胞トランスジェネシスを利用した昆虫における簡便な遺伝子導入法. 蚕糸・昆虫バイオテック, 82, 19-23.
- Arnoult, L., Su, K.F.Y., Manoel, D., Minervino, C., Magriña, J., Gompel, N. and Prud'homme, B. (2013) Emergence and diversification of fly pigmentation through evolution of a gene regulatory module. *Science*, 339, 1423-1426.
- Brunetti, C.R., Selegue, J.E., Monteiro, A., French, V., Brakefield, P.M. and Carroll, S.B. (2001) The generation and diversification of butterfly eyespot color patterns. *Curr. Biol.*, 11, 1578-1585.
- Carroll, S.B. (2008) Evo-devo and an expanding evolutionary synthesis: a genetic theory of morphological evolution. *Cell*, 134, 25-36.
- Carroll, S.B., Gates, J., Keys, D.N., Paddock, S.W., Panganiban, G.E., Selegue, J.E. and Williams, J.A. (1994) Pattern formation and eyespot determination in butterfly wings. *Science*, 265, 109-114.
- Cott, H.B. (1940) Adaptive coloration in animals. p. 508, Methuen, London.
- 藤原晴彦 (2007) 似せてだます擬態の不思議な世界, p.204, 化学同人, 京都.
- 藤原晴彦 (2013) 昆虫の色素・紋様形成: 特集にあたって. 蚕糸・昆虫バイオテック, 82, 3-4.
- Fukutomi, Y., Matsumoto, K., Agata, K., Funayama, N. and Koshikawa, S. (2017) Pupal development and pigmentation process of a polka-dotted fruit fly, *Drosophila guttifera* (Insecta, Diptera). *Dev. Genes Evol.*, 227, 171-180.
- Fukutomi, Y., Matsumoto, K., Funayama, N. and Koshikawa, S. (2018) Methods for staging pupal periods and measurement of wing pigmentation of *Drosophila guttifera*. *J. Vis. Exp.*, 131, e56935.
- 二橋美瑞子 (2013) 昆虫のオモクローム系色素に関する最新の知見. 蚕糸・昆虫バイオテック, 82, 5-12.
- 二橋美瑞子・二橋亮 (2015) 昆虫の色素合成と紋様形成. 色素細胞 第2版 (伊藤祥輔・柴原茂樹・錦織千佳子 監修) 慶應義塾大学出版会, 東京, pp.172-191.
- 二橋亮 (2013) トンボの体色変化と体色多型. 蚕糸・昆虫バイオテック, 82, 25-29.
- Gompel, N., Prud'homme, B., Wittkopp, P.J., Kassner, V.A. and Carroll, S.B. (2005) Chance caught on the wing: *cis*-regulatory evolution and the origin of pigment patterns in *Drosophila*. *Nature*, 433, 481-487.
- Iwata, M. and Otaki, J.M. (2016) Spatial patterns of correlated scale size and scale color in relation to color pattern elements in butterfly wings. *J. Insect Physiol.*, 85, 32-45.
- Joron, M., Papa, R., Beltrán, M., Chamberlain, N., Mavárez, J., Baxter, S., Abanto, M., Bermingham, E., Humphray, S.J., Rogers, J. and Beasley, H. (2006) A conserved supergene locus controls colour pattern diversity in *Heliconius* butterflies. *PLoS Biol.*, 4, e303.
- Keys, D.N., Lewis, D.L., Selegue, J.E., Pearson, B.J., Goodrich, L.V., Johnson, R.L., Gates, J., Scott, M.P. and Carroll, S.B. (1999) Recruitment of a hedgehog regulatory circuit in butterfly eyespot evolution. *Science*, 283, 532-534.
- Koshikawa, S. (2015) Enhancer modularity and the evolution of new traits. *Fly (Austin)*, 9, 155-159.
- Koshikawa, S., Giorgianni, M.W., Vaccaro, K., Kassner, V.A., Yoder, J.H., Werner, T. and Carroll, S.B. (2015) Gain of *cis*-regulatory activities underlies novel domains of *wingless* gene expression in *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 112, 7524-7529.
- Koshikawa, S., Matsumoto, K. and Fukutomi, Y. (2017) *Drosophila guttifera* as a model system for unraveling color pattern formation. In: Diversity and Evolution of Butterfly Wing Patterns (eds. Sekimura, T., Nijhout, H.F.), pp. 287-301. Springer, Singapore.
- Kopp, A., Duncun, I. and Carroll, S.B. (2000) Genetic control and evolution of sexually dimorphic characters in *Drosophila*. *Nature* 408, 553-559.
- Kunte, K., Zhang, W., Tenger-Trolander, A., Palmer, D.H., Martin, A., Reed, R.D., Mullen, S.P. and Kronforst, M.R. (2014) *doublesex* is a mimicry supergene. *Nature*, 507, 229-232.
- Marcus, J.M., Ramos, D.M. and Monteiro, A. (2004) Germline transformation of the butterfly *Bicyclus anynana*. *Proc. R. Soc. Lond. B*, 271, S263-S265.
- Martin, A., Papa, R., Nadeau, N.J., Hill, R.I., Counterman, B.A., Halder, G., Jiggins, C.D., Kronforst, M.R., Long, A.D., McMillan, W.O. and Reed, R.D. (2012) Diversification of complex butterfly wing patterns by repeated regulatory evolution of a *Wnt* ligand. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109, 12632-12637.
- Mazo-Vargas, A., Concha, C., Livraghi, L., Massardo, D., Wallbank, R.W.R., Zhang, L., Papador, J.D., Martinez-Najera, D., Jiggins, C.D., Kronforst, M.R., Breuker, C.J., Reed, R.D., Patel, N.H., McMillan, W.O. and Martin, A. (2017) Macroevolutionary shifts of *WntA* function potentiate butterfly wing-pattern diversity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 114, 10701-10706.
- Nadeau, N.J., Pardo-Diaz, C., Whibley, A., Supple, M.A., Saenko, S.V., Wallbank, R.W., Wu, G.C., Maroja, L., Ferguson, L., Hanly, J.J., Hines, H., Salazar, C., Merrill, R.M., Dowling, A.J., French-Constant, R.H., Llaurens, V., Joron, M., McMillan, W.O. and Jiggins, C.D. (2016) The gene *cortex* controls mimicry and cryptic in butterflies and moths. *Nature*, 534, 106-110.
- Nijhout, H.F. (1980) Pattern formation on lepidopteran wings: determination of an eyespot. *Dev. Biol.*, 80, 267-274.
- Nijhout, H.F. (1990) A comprehensive model for colour pattern formation in butterflies. *Proc. R. Soc. London B*, 239, 81-113.
- Nijhout, H.F. (2002) The nature of robustness in development. *BioEssays*, 24, 553-563.
- Nijhout, H.F. (2017) The common developmental origin of eyespots and parafocal elements and a new model mechanism for color pattern formation. In: Diversity and Evolution of Butterfly Wing Patterns (eds. Sekimura, T., Nijhout, H.F.), pp. 3-9. Springer.

- er, Singapore.
- Nishikawa, H., Iijima, T., Kajitani, R., Yamaguchi, J., Ando, T., Suzuki, Y., Sugano, S., Fujiyama, A., Kosugi, S., Hirakawa, H., Tabata, S., Ozaki, K., Morimoto, H., Ihara, K., Obara, M., Hori, H., Itoh, T. and Fujiwara, H. (2015) A genetic mechanism for female-limited Batesian mimicry in *Papilio* butterfly. *Nat. Genet.*, 47, 405-409.
- 西川英輝・藤原晴彦 (2016) シロオビアゲハのベイツ型擬態を司る分子基盤の解明. 蚕糸・昆虫バイオテック, 85, 5-12.
- Ohno, Y. and Otaki, J.M. (2015) Spontaneous long-range calcium waves in developing butterfly wings. *BMC Dev. Biol.*, 15, 17.
- Otaki, J.M. (2011) Color-pattern analysis of eyespots in butterfly wings: a critical examination of morphogen gradient models. *Zool. Sci.*, 28, 403-413.
- Otaki, J.M. (2017) Self-similarity, distortion waves, and the essence of morphogenesis: A generalized view of color pattern formation in butterfly wings. In: Diversity and Evolution of Butterfly Wing Patterns (eds. Sekimura, T., Nijhout, H.F.), pp. 119-152. Springer, Singapore.
- Özsu, N., Chan, Q.Y., Chen, B., Gupta, M.D. and Monteiro, A. (2017) *Wingless* is a positive regulator of eyespot color patterns in *Bicyclus anynana* butterflies. *Dev. Biol.*, 429, 177-185.
- Reed, R.D., Papa, R., Martin, A., Hines, H.M., Counterman, B.A., Pardo-Diaz, C., Jiggins, C.D., Chamberlain, N.L., Kronforst, M.R., Chen, R., Halder, G., Nijhout, H.F. and McMillan, W.O. (2011) *optix* drives the repeated convergent evolution of butterfly wing pattern mimicry. *Science*, 333, 1137-1141.
- Reed, R.D. and Serfas, M.S. (2004) Butterfly wing pattern evolution is associated with changes in a Notch/Distal-less temporal pattern formation process. *Curr. Biol.*, 14, 1159-1166.
- Ruxton, G.D., Sherratt, T.N. and Speed, M.P. (2004). Avoiding attack: the evolutionary ecology of crypsis, warning signals and mimicry. p. 249. Oxford University Press, Oxford.
- Taira, W. and Otaki, J.M. (2016) Butterfly wings are three-dimensional: pupal cuticle focal spots and their associated structures in *Junonia* butterflies. *PLoS One*, 11, e0146348.
- True, J.R., Edwards, K.A., Yamamoto, D. and Carroll, S.B. (1999). *Drosophila* wing melanin patterns form by vein-dependent elaboration of enzymatic prepatterns. *Curr. Biol.*, 9, 1382-1391.
- Turing, A.M. (1952) The chemical basis of morphogenesis. *Phil. Trans. R. Soc. London B.*, 237, 37-72.
- Van Belleghem, S.M., Rastas, P., Papanicolaou, A., Martin, S.H., Arias, C.F., Supple, M.A., Hanly, J.J., Mallet, J., Lewis, J.J., Hines, H.M., Ruiz, M., Salazar, C., Linares, M., Moreira, G.R.P., Jiggins, C.D., Counterman, B.A., McMillan, W.O. and Papa, R. (2017) Complex modular architecture around a simple toolkit of wing pattern genes. *Nat. Ecol. Evol.*, 1, 52.
- Wallbank, R.W., Baxter, S.W., Pardo-Diaz, C., Hanly, J.J., Martin, S.H., Mallet, J., Dasmahapatra, K.K., Salazar, C., Joron, M., Nadeau, N., McMillan, W.O. and Jiggins, C.D. (2016) Evolutionary novelty in a butterfly wing pattern through enhancer shuffling. *PLoS Biol.*, 14, e1002353.
- Werner, T., Koshikawa, S., Williams, T.M. and Carroll, S.B. (2010) Generation of a novel wing colour pattern by the *Wingless* morphogen. *Nature*, 464, 1143-1148.
- Williams, T.M., Selegue, J.E., Werner, T., Gompel, N., Kopp, A. and Carroll, S.B. (2008) The regulation and evolution of a genetic switch controlling sexually dimorphic traits in *Drosophila*. *Cell*, 134, 610-623.
- Wittkopp, P.J., True, J.R. and Carroll, S.B. (2002) Reciprocal functions of the *Drosophila* Yellow and Ebony proteins in the development and evolution of pigment patterns. *Development*, 129, 1849-1858.
- Wittkopp, P.J., Carroll, S.B. and Kopp, A. (2003) Evolution in black and white: genetic control of pigment patterns in *Drosophila*. *Trends Genet.*, 19, 495-504.
- 山口淳一 (2013) カイコの突然変異体「褐円」から明らかに なった *Wnt1* の新しい機能的側面. 蚕糸・昆虫バイオテック, 82, 13-17.
- Yamaguchi, J., Banno, Y., Mita, K., Yamamoto, K., Ando, T. and Fujiwara, H. (2013) Periodic *Wnt1* expression in response to ecdysteroid generates twin-spot markings on caterpillars. *Nat. Commun.*, 4, 1857.
- Zhang, L., Mazo-Vargas, A. and Reed, R.D. (2017) Single master regulatory gene coordinates the evolution and development of butterfly color and iridescence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 114, 10707-10712.
- Zhang, L. and Reed, R.D. (2016) Genome editing in butterflies reveals that *spalt* promotes and *Distal-less* represses eyespot colour patterns. *Nat. Commun.*, 15, 11769.