

共生関係への移行に伴う遺伝子代謝ネットワークの再編成

「協調と制御」領域 四方哲也

要旨

目的

過去に全く遭遇したことのない2種生物の共生系形成の初期過程は、1つの生物にとって、未知の生物が環境に突然現れることから始まる。その際、細胞は遺伝子代謝ネットワークを変化させて、他の生物という新しい環境に柔軟に適應する必要がある。この環境変化は過去に経験したことがないので、それに対応する遺伝的プログラム、または、分子認識機構をあらかじめ用意することは出来ない。このプロジェクトは、新しい共生系形成過程の解析から、生物の非線形ネットワークの示す柔軟な環境適應性の基礎的知見を得ることを目的とした。

結果

- 1) 大腸菌-粘菌共生系の形成過程を解析して、その形態変化と遺伝子代謝ネットワークの再編成を明らかにした。
- 2) 遺伝子代謝ネットワークの再編成（進化、分化、環境適應）で保存される規則として、同じ傾きをもつべき乗則が見つかった。
- 3) 競争関係にある大腸菌を一定環境で進化させると、細胞間相互作用によって共生関係へ移行することが分かった
- 4) 以上の実験をもとに、非線形ネットワークがしめす環境応答機構として、「アトラクター選択による適應応答」が提案され、そのネットワークをもった大腸菌を用いて、実験的に証明された。

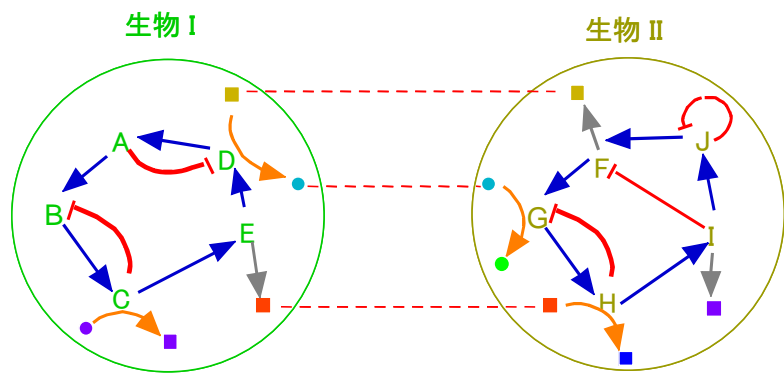
展望

このプロジェクトに立ち上げた人工共生系を用いて、その発達の詳細な時系列解析を進めている。その解析の中で、提唱された「アトラクター選択による適應応答」が天然のネットワークでも用いられていることを証明する。さらに、「アトラクター選択による適應応答」を示す大腸菌の細胞間相互作用を制御することによって、多細胞性、同所的種分化などの生物学上の問題に取り組む。また、if then else 型ではないこの新しい制御機構を情報科学への応用を試みる。

1. 研究のねらい

現代社会には、様々な要素が絡み合った動的なネットワークが存在している。例えば、それぞれの地域社会のコミュニティー、インターネット中のメーリングリストでつながったグループ、ある小さな地域の生態系、生物個体の中の遺伝子や酵素反応のネットワークなどである。それらのネットワークは独立に存在しているわけではなく、周りのネットワークと緩やかに結合している。つまり、それぞれのネットワークは結合し、1つ上の階層のネットワークを形成しているのである。小さなネットワークがそれぞれの独自性を保ちながら、如何に融合して、より大きなネットワークを形成するのであろうか？

ネットワークの融合過程の具体例として、2種類の生物ネットワークの共生形成過程を考える。共生が成立するまでは、生物1と生物2は別々に進化してきたので、互いに相手がいない環境に対して遺伝子代謝ネットワークを最適化



「独立に発達したネットワーク間に多点干渉が起こる」

している。そして、共生が成立するには、そのような独立に最適化されているネットワークが出会う。このとき、生物ネットワークでは多くの物質を共通に使っているので、様々な相互作用が受動的に生じる。この相互作用のいくつかはそれぞれのネットワークの安定性や増殖を増すが、多くの相互作用は、阻害的に働く。なぜならば、独立に最適化されたネットワークの境界条件が無作為に変動することになるからである。よって、ほとんどの共生系形成の過程は失敗に終わる。

動的ネットワークの融合と共生は難しいとは言え不可能ではない。現に自然界では多くの共生関係がある。このような自然界に存在する共生系の解析は重要であるが、すでに融合し共生関係が成立してから長い進化時間が経っているので、多くの信号系が発達し、融合直後の情報の多くが失われている。よって、どの信号系の変化が、独立した複数のネットワークの共生系形成に重要であったかがわからない。

この研究プロジェクトでは、独立に進化してきたネットワークをもつ2種の生物を使って共生関係を研究室で構成し、その過程で起こる遺伝子代謝ネットワークの再編成を調べる。また、共生に必要な相互作用についても、解析する。その基礎的な情報を元に、

一般的な非線形ネットワークが示す柔軟な適応性をつかさどる論理を提唱することを試みる。以下、4つの項目に分けて、研究成果を示す。

2. 研究成果

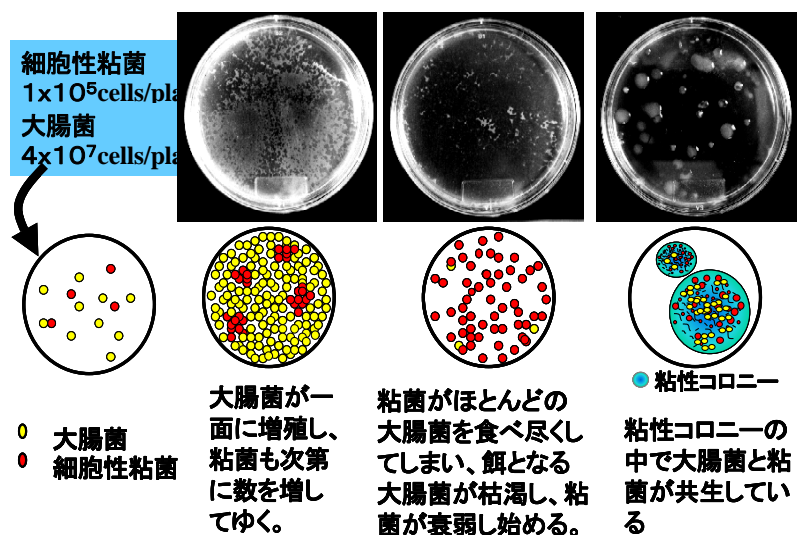
2-1) 粘菌-大腸菌共生系形成過程での遺伝子代謝ネットワークの再編成

1967年にクワン・ジオンらが、外部からの混入した未同定の細菌が粘菌に細胞内共生しているのを発見した。残念ながら、この共生系は未同定の細菌の偶発的な混入による出来事であったため、再現性に乏しく、共生系の遺伝子代謝ネットワークの変化を記述するには至っていない。そこで、実験室内共生系に用いる生物として、ゲノムプロジェクトが完了した2種類の生物、細胞粘菌と大腸菌を用いた(図)。細胞性粘菌は森の木陰で、大腸菌は哺乳類の腸

内で独立に進化してきたこの2種類の生物を同じ貧栄養固体培地で培養すると、はじめに大腸菌が少し増え、それを粘菌が食べて成長する。この時点では2種の生物は捕食関係にある。ここで、個々の粘菌細胞としては、究極の選択に迫られる。大腸菌を捕食しなければ死

んでしまうのだが、すべての大腸菌を食べ尽くせば、餌がなくなって集団全体が絶滅してしまう。実際に、2週間程度の期間、大腸菌も粘菌も、見かけ上ほとんど絶滅、または仮死状態になる。しかしながら、次に大変興味深い現象が現れる。絶滅が起きたと思われた貧栄養固体培地の上に、くずあん状の盛り上がった粘性のあるコロニーが数個現れる。その粘性コロニーを詳しく調べてみると、その中では、大腸菌が培地にはない必須栄養素を粘菌から貰い成長し、成長してきた大腸菌を粘菌が食べて、共に増殖しながら共生しているのである。

このくずあん状の粘性コロニーを分析すると、それぞれの細胞を単独で培養した時には見られない多糖類を大量に合成していることがわかった。また、粘菌と大腸菌の細胞はその大きさを半分程度まで縮めていた。このことは、それぞれの細胞は、共生系形成



大腸菌と細胞性粘菌の共生粘性コロニーの生成過程

過程でその遺伝子代謝ネットワークを再編成して、形態を変化させたことを示している。

遺伝子代謝ネットワークは多くの非線形な制御系が埋め込まれている。そのため、非線形ネットワークの一般的性質として、アトラクター、つまり、遺伝子発現状態は複数存在していることが知られている。上の共生系形成過程の遺伝子代謝ネットワーク再編成は、1つのアトラクターから別のアトラクターへの転移と解釈できる。実際、アトラクター転移の転移として、履歴現象が観察された。共生系形成過程はほぼ1ヶ月程度の時間が必要であったが、出来上がった共生体を同じ培地に植え継ぐと1週間程度で元の大きさに成長した。このことは、大腸菌の遺伝子代謝ネットワークの通常アトラクターから共生系を示すアトラクターへの転移には多くの時間が必要であるが、一旦転移が起こってしまえば、共生系は比較的速やかに形成されることを示している。

さて、共生系形成過程でのアトラクター転移が示唆されたが、具体的にどのような遺伝子代謝ネットワークの再編成が起こったのであろうか？

共生系形成前後の大腸菌から、全遺伝子のmRNAを取り出し、アフィメトリックス社のジーンチップを用いて、各遺伝子の発現量を測定した。その際、発現量推定のための新しいアルゴリズムを開発し、アフィメトリックス社の解析ソフトに比べて、2桁程度高感度の測定を可能にした。その結果、かなり多くの遺伝子の発現量変化を検出できた。共生系形成過程で、ゲノム全体の21%の遺伝子が増加させていた。増加していた遺伝子が比較集中していたのは、嫌気性代謝系、糖透過—多糖類合成系（これは粘性物質を作ることに関連していそう）、トランスポゾンであった。減少していた遺伝子はゲノム中の15.6%で、解毒系、DNA—RNA合成系、ストレス対応系であった。大まかには、共生によって、エネルギーや物質生産を抑えて共生状態になっていた。また、興味深いのは、共生状態になることによって、ストレスから開放されて、より安定な状態に変化しているようであった。

以上の結果より、共生系形成過程での遺伝子代謝ネットワークの再編成が実験的に示唆された。

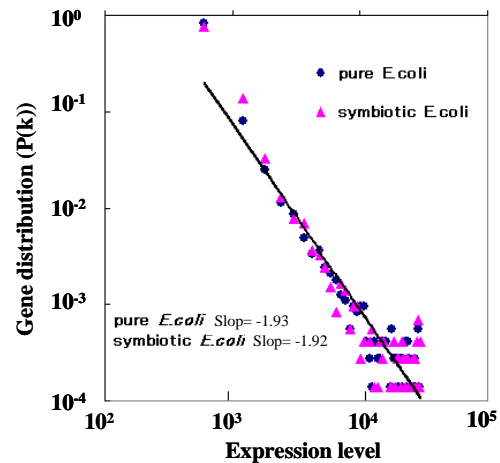
2-2) 遺伝子代謝ネットワークの再編成で保存されるべき乗則

遺伝子代謝ネットワークに存在しているアトラクター間の転移現象が共生系形成過程で重要な働きを示していることが示唆されたが、その転移現象には何らかの法則が無いのであろうか？

生物はその環境条件が許す範囲で最大限増殖する。そして、えさの欠乏などからその増殖が抑えられる。言い換えると、自ら力学によって、まさに系が崩れる手前で安定性

を保っている。これは、多くの要素が連結した系の臨界点近傍で状況と似ている。そこで、そのような臨界点近傍で見られるべき乗則について解析してみた。

図は大腸菌ネットワークの各遺伝子の発現量 (mRNA 量) とそのような発現量を示す遺伝子頻度の両対数グラフである。負の傾きは発現量の大きい遺伝子はあまり多くないことを示している。傾きはほぼ -2 で、これは多くの臨界点現象で見られるものと共通であった。ここで特出すべきは、共生系形成過程前後で 30% 以上の遺伝子の発現量が変化しているにもかかわらず、同じ傾き -2 をもったべき乗則が観測された点である。つまり、共生系形成過程で保存されるルールのひとつとしてべき乗則が見つかったことになる。



Conservation of power-law during the development of symbiosis

さて、べき乗則が遺伝子代謝ネットワークの再編成で保存されることは普遍的なものであろうか？そこで、大腸菌だけでなく、酵母、シロイナズナ、線虫、マウス、人などで調べてみると、ほぼ -2 のべき乗則が見つかった。人やマウスでさらに検討していると、細胞分化やサーカディアン変動の中でも保存されていることがわかった。

このようなべき乗側は、遺伝子代謝ネットワークだけでなく、ほかにも多くの報告があるが、その生成機構については統一的な理解はない。そこで、詳細な機構にとらわれないモデルを考えるために、解析を進めた。まず、図 4 の x 軸にくる量 k の示す要素の頻度 $P(k, t)$ がわかっているので、再編成での k の変化の絶対値の平均 $\langle |k_2 - k_1| \rangle$ を計算

した。いうまでもなく、各遺伝子の発現量変化はそれぞれの制御機構によって決まっているが、その変化量を同じ程度の発現量を示している遺伝子の中で平均した。すると、下の式の S がほぼ 1 となる線形一次の関係が得られた。

$$\langle |k_2 - k_1| \rangle = a(k_1 + b)^S$$

$$(1 \gg b > 0, a > 0)$$

これは、発現量 k の大きい遺伝子ほどその変化も大きい傾向があるを意味している。ここで、遺伝子発現変化は微視的には拡散過程であると考えられる。

$$\frac{\partial P(k,t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial k}(\langle dk \rangle P(k,t)) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial k^2}(\langle |dk|^2 \rangle P(k,t))$$

ここで、拡散法的式の変化量の平均は0、分散は $\langle |k_2 - k_1| \rangle$ の2乗を代入して、定常状態を解くと、 $P(k) \propto (k+b)^{-2s} \approx k^{-2}$ つまり、-2のべき乗則が得られた。この機構は詳細な機構によらないので、共生形成過程、細胞分化、進化過程での遺伝子代謝ネットワークの再編成だけでなく、他のネットワークでも成立する可能性がある。

以上、ネットワーク再編成で保存されるべき乗則の簡単な生成機構が提案された。

2-3) 大腸菌進化実験系による共存機構の解明

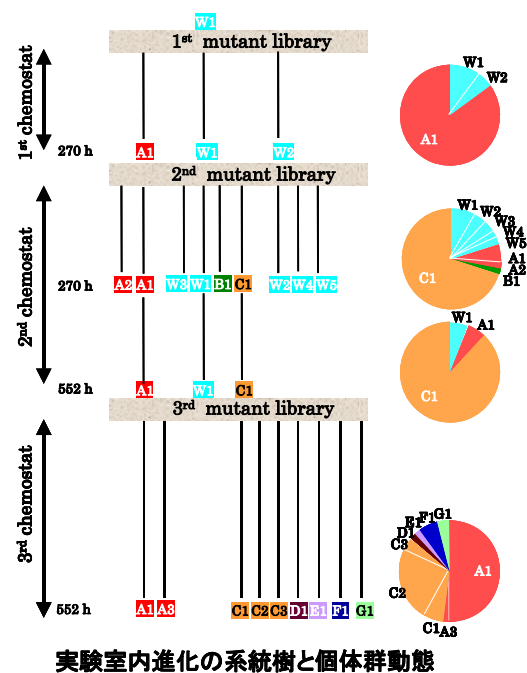
共生系形成過程でのネットワーク再編成とその際に保存されるルールは明らかになった。一方で、共生形成に重要な役割を果たすであろう粘菌と大腸菌の相互作用はまだ明らかになっていない。それは、相互作用が複雑かつ複数であるため、解析が困難である。そこで、簡単な系として、大腸菌同士の競争から共存への移行過程を検討した。

グルタミン合成酵素遺伝子にランダム変異を加えながら大腸菌を混合培養する。栄養は一定速度で培養槽に流入し、増殖した大腸菌を含めて培養液を一定速度で流出する。培養槽は常によく攪拌して均一系に保つ。グルタミン合成酵素に淘汰圧がかかるように、グルタミン合成反応の基質であるグルタミン酸を単一窒素源として用いる。これら的大腸菌は、同じえさを食べ、同じ空間をしめるので互いに強い競争関係にある。

一定環境で競争している大腸菌集団から細胞をサンプリングして、DNA配列を決定して、分子系統樹を作製し、個体群動態を得た(図)。

突然変異で数多くの変異型グルタミン合成酵素をもった大腸菌が現れている。それらのうち多くは培養中に観測されなくなってしまふ。しかしながら、強い選択条件下でも1種類になってしまう事はない。グルタミン合成酵素活性の少し違う大腸菌が共存している。

どのようにして、競争関係から共存へ移行したのかを調べるために、数多くの競争実験を行い、その詳細な解析を行った。その結果、グルタミン合成酵素活性の強い菌から、



合成されたグルタミンが漏れ、それがもう一方の菌の増殖に影響を与えていることがわかった。つまり、漏れ出した栄養によって細胞が相互作用していたのである。

生物個体は自己複製する単体なので、その内部のパラメータ変化は増殖を通して、結果的に利己的に見える。しかしながら、内部パラメータの変化は個体の増殖だけに影響するわけではない。むしろ、やわらかい生体膜を通して栄養が漏れ出したり、死亡破裂して内容物を外部に漏らしたりするので、他個体とも受動的に相互作用してしまう。つまり、完全に利己的であることは不可能なのである。以上の実験結果は、このような不可避的な生物間相互作用が共生に重要な役割を果たしていることを示している。

2-4) 「アトラクター選択による適応応答」の発見

過去に全く遭遇したことの無い2種生物の共生系形成の初期過程は、1つの生物にとって、生物が環境に突然現れることから始まる。そして、他の生物という新しい環境に柔軟に適応する必要がある。環境変化、たとえば化学物質濃度変化を認識しそれを遺伝子制御系に伝える分子機構はよく研究されているが、それらは過去の経験を通して進化した産物であり、この分子機構は新しい環境変化には使えない。それでは、環境変化をDNAに伝える分子認識機構無しに、どのように遺伝ネットワークの再編が起こるのだろうか？

ここまでで、共存系成立には遺伝子代謝ネットワークの再編成によるアトラクター間転移と化学物質（栄養など）による細胞間相互作用が重要であることがわかった。このことをふまえて、新しい機構、「アトラクター選択による適応応答」を理論と実験の両面より提案する。

複雑な遺伝子代謝ネットワークを単純化した2重フィードバックループをもったモデルを考える。

$$\frac{d}{dt} m_1 = \frac{\text{syn}(\text{act})}{1+m_2^2} - \text{deg}(\text{act}) \times m_1 + \eta_1 \quad (1)$$

$$\frac{d}{dt} m_2 = \frac{\text{syn}(\text{act})}{1+m_1^2} - \text{deg}(\text{act}) \times m_2 + \eta_2 \quad (2)$$

m_1 と m_2 はオペロン1とオペロン2から作られるmRNA濃度。syn, deg は合成と分解の係数で以下のように細胞の活性をあらわす act による。

$$\text{syn}(\text{act}) = \frac{6\text{act}}{2+\text{act}}; \text{deg}(\text{act}) = \text{act};$$

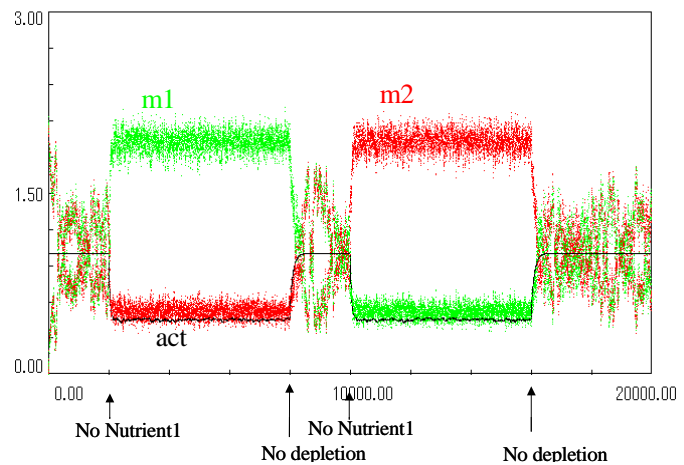
第三項はノイズである。活性 act は以下の力学によるとした。

$$\frac{d}{dt} act = \frac{pro}{\left(\left(\frac{Nut_thread_1}{m1 + Nutrient1}\right)^{n_1} + 1\right) \times \left(\left(\frac{Nut_thread_2}{m2 + Nutrient2}\right)^{n_2} + 1\right)} - cons \times act$$

Nutrient1, Nutrient2, Nut_thread₁, Nutthread₂ は栄養 1 と栄養 2 の外部からの供給濃度とその閾値である。栄養 1 と栄養 2 はオペロン 1 とオペロン 2 からコードされた酵素によっても補われる。pro と cons は栄養を使った活性の生産と消費の係数である。

外部環境をかえて、この 2 重フィードバックループの応答を調べた

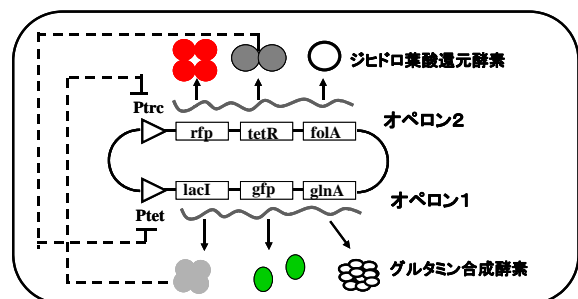
(図)。外部からの栄養の供給 Nutrient1, Nutrient2 がある環境では、互いをオペロンを抑えたアトラクターになっており、mRNA の発現の合計は最小になっている。次に、ひとつの栄養の外部供給を断つと、その欠乏を補うアトラクターが選択されている。この環境では、吸収領域がおなじ 2 つのアトラクター（どちらか一方の mRNA が選択的に発現）が存在するが、



適応的なアトラクターだけが選ばれるのである。これは、環境が悪くなって、活性が減ると、式 1、2 の決定論的項が小さくなり、第三項目のノイズによる揺らぎが大きくなる。そして、適応的なアトラクターに近づくと、再び活性を回復して、そのアトラクターに吸収されるのである。これが、アトラクター選択による環境適応である。

このモデルを実験的に証明するために 2

重フィードバックループをもつ遺伝子代謝ネットワークをつくった (図)。アトラクターによる選択が検出できるように、この遺伝子代謝ネットワークは 6 個のたんぱく質の遺伝子を持っている。オペロン 1 にはその発現を可視化するための緑色蛍光たんぱく質、



ッサー、グルタミン合成酵素がコードされている。オペロン 2 にその発現を可視化するため赤色蛍光たんぱく質、オペロン 1 を抑制するテットーリプレッサー、ジヒドロ葉酸還元酵素がコードされている。

この遺伝子代謝ネットワークを埋め込んだ大腸菌を3つの環境で培養した(図)。2つの栄養が豊富で要求性のない環境では、大腸菌は赤色蛍光たんぱく質と緑色蛍光たんぱく質を少量発現している。これは、二つのオペロンが互いに抑制しあって、必要のない酵素の発現を最小にしている。グルタミンが欠乏した環境を変化させると、オペロン1がコードしているグルタミン合成酵素が増殖に必須になる。すると、オペロン1が発現して、緑色の蛍光を発している。逆にテトラヒドロ葉酸が欠乏する環境になると、ジヒドロ葉酸還元酵素を発現することができるオペロン2が選択的に働き、赤色蛍光を示している。これらの実験結果は、細胞内のエネルギーを基準にしたアトラクター選択によって、遺伝子発現制御が起こり、環境変化への適応という生物の重要な性質が説明されることを示している。今回用いたネットワーク内には、環境変化をネットワーク内の制御領域 DNA に伝える if then 型分子情報伝達機構を含んでいない。この意味で、オペロン説と並列関係にある新しい遺伝子制御機構であるといえる。

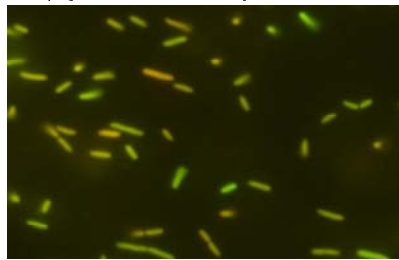
ゲノムにコードされている遺伝子代謝ネットワークは非線形で数多くのアトラクターが存在している。共生形成過程で観察されたアトラクター間の転移が、細胞の活性に基づいたアトラクター選択によって、起こりうる可能性が示唆された。出会ったことのない生物という新しい環境に適応するには、前もってプログラムする必要がないアトラクター選択が働いているのである。

3. 展望

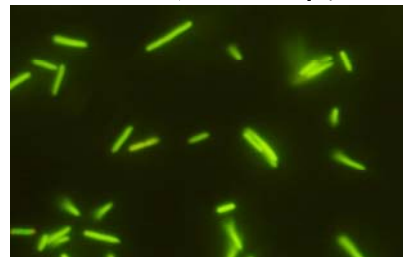
当初の目的であった共生系形成過程でのネットワークの再編成は定量され、その機構としてアトラクター選択が新しい概念として提出され、実験的に証明された。しかしながら、その詳細な時系列の解析は現在進行中である。共生状態を示すアトラクターの安定性を様々なパラメータで探索し、共生系形成過程でのアトラクター選択の原理を一般化するには、共生系形成過程の時系列解析が今後とも重要である。

オペロン説の提唱以来、分子の結合解離に基づいた if then 型の分子情報伝達を中心に

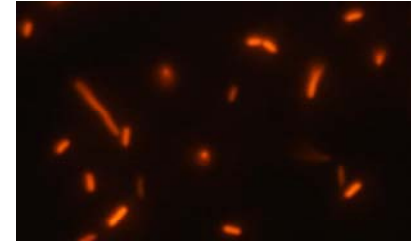
栄養欠乏のない環境



グルタミンが欠乏した環境



テトラヒドロ葉酸が欠乏した環境



して、生物の機械的側面が多く解明されてきた。一方で、ノイズに対する頑強性や新規環境への柔軟な適応能力などの生物らしさは未探求のまま残されている。今回提案されたアトラクター選択は、生物のノイズに対する頑強さと環境変化に対する柔軟性を同時に満たす。よって、アトラクター選択を他の生物学の分野、特に細胞分化過程などでの細胞間コミュニケーションへ適応すれば、新しい潮流を創出すると期待される。

基礎生物学としての貢献以外に、アトラクター選択は、環境変動に強い生物、新しい共生系、新しい細胞ネットワークの創出にもつながる。また、生物学の範囲に収まらず、ノイズに強く、予期できない条件変動などに適応する計算論理の実装につながる可能性がある。

4. 発表リスト

論文

1. Sato K., Ito Y., Yomo T., Kaneko K. (2003) On the Relation between Fluctuation and Response in Biological Systems. Proc. Nati. Acad. Sci. USA, (in press)
2. Ito Y., Kawama T., Urabe I., Yomo T. (2003) Evolution of an arbitrary sequence in solubility. J. Mol. Evol. (in press)
3. Tokuriki N., Kinjo M., Negi S., Hoshino M., Goto Y., Urabe I., Yomo T. (2003) Protein Folding by the Effects of Macromolecular Crowding. Protein Science, (in press)
4. Hayashi Y., Sakata H., Makino Y., Urabe I., Yomo T. (2003) Can an arbitrary sequence evolve towards acquiring a biological function? J. Mol. Evol., 56 (2): 162-168
5. Todoriki M., Oki S., Matsuyama S.-I., Urabe I., Yomo T. (2002) Unique colony housing the coexisting escherichia coli and dictyostelium discoideum. J. Biol. Phys., 28(4): 793-797.
6. Yomo T. (2002) Molecular evolution in static and dynamical landscapes. J. Biol. Phys., 28(3): 471-482.
7. Terada T. P., Sasai M., Yomo T. (2002) Conformational change of the actomyosin complex drives the multiple stepping movement. Proc. Nati. Acad. Sci. USA, 99(14): 9202-9206.
8. Kaneko K., Yomo T. (2002) Symbiotic sympatric speciation through interaction-driven phenotype differentiation. Evol. Ecol. Res., 4(3): 317-350.

9. Kaneko K., Yomo T. (2002) On a kinetic origin of heredity: minority control in a replicating system with mutually catalytic molecules. *J. Theor. Biol.*, 214: 563-576.
10. Yamauchi A., Nakashima T., Tokuriki N., Hosokawa M., Nogami H., Arioka S., Urabe I., Yomo T. (2002) Evolvability of random polypeptides through functional selection within a small library. *Protein Eng.*, 15(7): 619-626.
11. Matsuura T., Yamaguchi M., Ko-Mitamura E. P., Shima Y., Urabe I., Yomo T. (2002) Importance of compartment formation for a self-encoding system. *PNAS, USA*, 99(11): 7514-7517.
12. Todoriki M., Oki S., Matsuyama S., Ko-Mitamura E. P., Urabe I., Yomo T. (2002) An observation of the initial stage towards a symbiotic relationship. *BioSystems.*, 65:105-112.
13. Nakaishi T., Iio K., Yamamoto K., Urabe I., Yomo T. (2002) Kinetic properties of Q β replicase, an RNA dependent RNA polymerase. *J. Biosci. Bioeng.*, 93: 322-327.
14. Yu, W. Sato K., Wakabayashi M., Nakaishi T., Ko-Mitamura E. P., Shima Y., Urabe I., Yomo T. (2001) Synthesis of functional protein in liposome. *J. Biosci. Bioeng.*, 92: 590-593.
15. Tokuriki, N., Sakamoto, K., Waluyo, D., Makino, Y., Ogasahara, K., Yutani, K., Urabe, I., Yomo, T. (2001) Effects of amino acid substitution on the physicochemical properties of artificial proteins with random sequences. *J. Biosci. Bioeng.*, 92: 167-172.
16. Kashiwagi A., Noumachi W., Katsuno M., Alam T. M., Urabe I., Yomo T. (2001) Plasticity of fitness and diversification process during an experimental molecular evolution. *J. Mol. Evol.*, 52: 502-509.

招待講演

1. “Experimental molecular evolutions with and without cellular interaction”, *Experimental approaches of evolution* (2003)
2. ”Analysis of Symbiosis Networks Development”、文部科学省 21 世紀 COE プログラム・第 1 回 “ネットワーク共生環境を築く情報技術の創出” に関するシンポジウム(2003)
3. “Experimental molecular evolution from random sequences”, *The 2002 COE*

Conference of IMS on Dynamical Structures and Molecular Design of Metalloprotein(2002)

4. “ポリペプチドの可溶性を指向した実験”,第 75 回日本生化学会大会 (2002)
 5. “ Experimental molecular evolution from random sequences”,Assembly, Modulation and Optimization of Biological Function in Time and Space(2002)
 6. “ランダム配列から機能をつくる” ,日本進化学会第 4 回大会 (2002)
 7. ” 実験室で創る微生物進化 “, 日本微生物資源学会 第 9 回大会 (2002)
 8. “Plasticity of fitness and diversification process during an experimental molecular evolution”, Molecular Evolution / Evolution, Genomics, Bioinformatics (2002)
 9. “ランダム配列からの機能性タンパク質の創出 “ 第 24 回日本分子生物学会年会 (2001)
 10. “創ってわかる生命複雑系 “ 日本生物物理学会 第 39 回年会 (2001)
 11. “A synthetic approach to development of genetic information” Search for Logic of Life as Complex Systems: Constructive, Dynamics and Developmental Approach (2001)
 12. “Molecular evolution in a static and dynamical landscape” The 4th International Conference on Biological Physics (2001)
 13. “Development of genetic information” The Second RIES-Hokudai Symposium “揺[Yoh]” (2001)
 14. “生物進化のダイナミズム” 日経サイエンティフィックライブ・サピエンス (2000)
- 受賞
1. Journal of Molecular Evolution, Zuckerkandl Prize (2001)
 2. 日本生物工学会 論文賞 (2001)
 3. 日本進化学会 研究奨励賞 (2003. 8.1) 「進化工学の実験的及び理論的研究」