

平成24年5月15日

筑波研究学園都市記者会 御中

筑波大学

耳の形成に関与する遺伝子に関する新発見と 動物の進化におけるその意味の解明

発表者 筑波大学 生命環境系（下田臨海実験センター勤務）
准教授 笹倉 靖徳

このたび、筑波大学生命環境系・下田臨海実験センターの研究グループ（研究代表者：笹倉 靖徳）は、高知大学教育研究部自然科学系理学部門の藤原滋樹教授と沖縄科学技術大学院大学・マリンゲノミクスユニットの佐藤矩行教授との共同研究により、ホヤが脊椎動物の耳に相当する器官（相同器官）を形成する際に、表皮において Hox1 遺伝子を必要とすることを初めて発見しました。

[研究のポイント]

今回の発見は、以下の2点が特に評価されています。

- (1) 耳の形成に Hox1 遺伝子が表皮側で必要とされていることを初めて示した点。
- (2) 脊椎動物の耳の進化について貴重な示唆をもたらした点。

脊椎動物の耳は主に外部から音などの刺激を中枢神経系（脳）へと伝える器官です。耳の形成のされ方については、発生の過程で皮膚（表皮）と中枢神経系（脳）とのコミュニケーションにより形成されることが分かっていました。脳が表皮に対して耳の構造を作れという指令を送り、その指令を受け取った表皮の一部の領域が耳を形成するのです。脳から発せられる指令情報を司る分子についてはすでに解明されてきましたが、表皮側が脳からの情報をどのように受け取るのかについての理解は十分ではありませんでした。

今回の研究では、脊椎動物に最も近い無脊椎動物であるホヤを用いて、ホメオボックス遺伝子の1つである Hox1 がその表皮側の因子であることを突き止めました。つまり **Hox1 遺伝子が表皮で発現して機能することが、脳からの情報の受け取りに必要であることを発見しました。** Hox1 が脊椎動物の脳の形成に重要であることはこれまでも知られていましたが、表皮でこのような機能を持つことは知られていませんでした。本論文は、ホヤと同様の仕組みが脊椎動物でも働いている可能性を示唆するものです。さらに、耳の形成にあたって Hox1 が表皮で働くという仕組みが、ホヤと脊椎動物の共通の祖先の段階、つまり両者が進化の過程で分かれる前から既に獲得されていたことまで物語っています。

なお、これらの研究成果は5月9日付で英国科学誌 Development（デベロップメント）の電子版に掲載されました。

[研究の背景]

海産の無脊椎動物の1グループであるホヤ類は脊索動物門、尾索類に属します。ホヤの幼生は典型的な「オタマジャクシ型」で、魚などの脊椎動物と類似した形態をとり活発に遊泳します。またホヤ幼生は脊索や背側に中枢神経系を持つなど、組織学的にも脊椎動物と相同の構造を有しています。最近のゲノム解析の結果からも尾索類は脊椎動物に最も近縁のグループであることが支持されています(図2)。

脊椎動物の耳は外観では表皮・皮膚の一部が変形した構造であることはよく知られています。耳はその内部で神経細胞を介して脳へとつながっており、外部からの音などの刺激を脳へと伝える役割を果たしています。ホヤのオタマジャクシ型幼生の表皮には、左右1対の耳によく似た構造があることが知られています(図3AとB)。この構造は最近の研究から、脊椎動物の耳原器(未熟な耳)に相当する構造であることが支持されています(*1)。

脊椎動物で耳が発生する過程についてはよく知られています。まず脳から表皮に耳の形成を誘導する物質を放出し、その誘導シグナルを受け取った表皮の領域が形態変化を起こして耳原器が形成され、それがさらに変化して耳となります。この際に、脳から出る誘導物質は増殖因子と呼ばれる物質の1種であるなど、多くことが知られています。しかしその一方で、表皮が脳からの誘導物質を受け取るためにはどのような準備が必要なのか、あるいはそのような準備は不要なのかについてはこれまで分かっていませんでした。

Hox1という遺伝子は多くの種類の動物がもつ重要な遺伝子で、体作りに必須の役割を果たすことが知られているホメオボックス遺伝子の1つです。脊椎動物ではHox1は主に中枢神経系で働き(発現し)、その構築に深く関わっていることが知られています。このことはHox1の機能を喪失した個体では、中枢神経系に異常が生じることから分かります。またHox1の機能を喪失した個体は、耳原器の形成にも異常を示すことが報告されています。その理由は、Hox1が脳の中の耳原器誘導物質を放出する部分に異常を生じるためであると説明されてきました。つまり脳が異常になることで、耳原器の形成不全が二次的に生じるとされてきたのです。

Hox1遺伝子はホヤにもあり、Hox1は中枢神経系だけでなく表皮でも強い発現を示すことが知られています。但しこれまでHox1がホヤではどのような機能をもっているかは分かっておらず、それを明らかにすることが動物の発生及び進化を理解する上で重要とされてきました。

[研究の内容]

本研究の材料には遺伝子解析の様々な技術が利用できるホヤの1種カタユレイボヤを利用しました。我々の研究グループは、カタユレイボヤで突然変異を誘発する技術を開発してきました。その技術を用いて、Hox1の機能を失った個体を得ることに成功しました。その個体を観察したところ、耳相同器官が消失していることが分かりました(図3C)。また、Hox1を別の方法で働かないようにしても同様の結果が得られました。

カタユレイボヤのHox1は、表皮、中枢神経系など、多くの領域で発現していることが分かっています。そこで、耳相同器官の形成にはどの組織でのHox1の発現が関わっているのかを追求しました。具体的には、Hox1の機能を喪失した個体を用い、一部の組織でHox1の機能を特異的に回復させることで、耳の形成が復帰するかどうかを観察しました。その結果、Hox1の機能を表皮で回復すると耳の形成が復帰することが分かりました。逆にHox1の機能を中枢神経系で復活させても、耳の形成は復帰しませんでした。つまり、Hox1が表皮で発現することが耳の形成において必要とされていることが示されたのです。

[今後の展望]

今回の研究は、ホヤを材料にして得られた新発見です。ホヤは無脊椎動物としては脊椎動物に最も近いグループであり、Hox1をはじめとして多くの遺伝子が脊椎動物と同じ機能を有していることが予想されます。つまり本論文は、我々脊椎動物においても Hox1 が表皮で働いて耳の形成に関与している可能性を示唆するもので、脊椎動物での Hox1 の機能の今後の解析が待たれます。また、Hox1 は動物の進化を解き明かすための鍵となる遺伝子の 1 つであり、その遺伝子が耳の形成にこのような形で関わっていることは大変重要な発見です。本研究から、耳の進化、ひいては脊椎動物が進化してきた仕組みとその筋道の解明が進むことが期待されます。

[論文の更なる理解のための情報]

今回の論文では上記の研究に加えてもう 1 つ重要な発見が報告されています。レチノイン酸（ビタミン A の 1 種）は、Hox1 の発現を誘導する化学物質として知られています。脊椎動物では、中枢神経系における Hox1 の発現はレチノイン酸によって誘導されます。またホヤでは、レチノイン酸が表皮での Hox1 の発現を誘導することが示されてきました。レチノイン酸が体内で働いている生物は、これまで知られている限りでは脊索動物（ホヤ、ナメクジウオ、脊椎動物を合わせたグループ）だけであり、これらの動物が共通の祖先から進化したことを示す特徴の 1 つであると同時に、脊索動物を他の動物グループと区別する重要な形質であるとされています。

今回の論文では、レチノイン酸にも着目して研究をしています。Hox1 が表皮で耳の形成に関与しているのであれば、Hox1 の発現を促すレチノイン酸も耳の形成に関与しているはずですが、そこでレチノイン酸が働かないホヤを作製し、耳原器の形成を観察したところ、確かに耳原器は形成されませんでした。つまり表皮における耳の形成においては、Hox1 が単独で働いているのではなく、レチノイン酸→Hox1 という脊索動物を代表する遺伝子発現の仕組みそのものが関与していることが明らかにされたわけです。したがって、ホヤと脊椎動物の共通祖先（*2）がまずレチノイン酸→Hox1 という遺伝子発現の機構を獲得したことで、その後、脊椎動物の耳が進化する道が開かれたと主張できます。

[謝辞]

本研究は、文部科学省・日本学術振興会の科学研究費補助金、ナショナルバイオリソースプロジェクト、マリンバイオ共同推進機構、国立遺伝学研究所共同研究、の支援によって行われました。本研究で利用されたカタユウレイボヤ系統はナショナルバイオリソースプロジェクトに寄託されています。

[論文名等]

掲載紙 Development

論文名 Retinoic acid-driven *Hox1* is required in the epidermis for forming the otic/atrial placodes during ascidian metamorphosis

掲載紙 URL : <http://dev.biologists.org/>

[用語解説と注釈]

- * 1 本文中では耳と表現していますが、正確には内耳になります。またホヤの耳がいわゆる耳としての機能を持つことは分かっていません。ホヤの耳に相当する領域は「出水口」と呼ばれ、体外へと海水などをはき出す部分に相当します。
- * 2 共通祖先とは、これらの動物が分かれる前の段階の動物のこと。

本文章中には、わかりやすさを追求した関係で一部科学的には使われることのあまりない表現があります。できる限り一般的な用語に近づけたためとご理解ください。

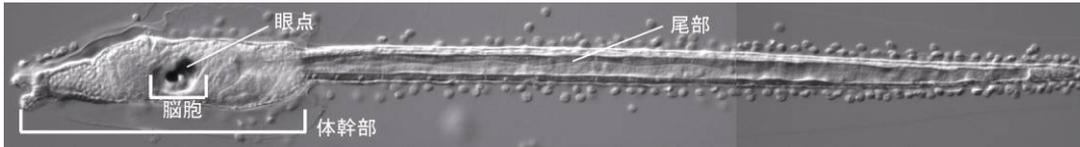


図1 ホヤの一種カタユレイボヤの幼生。ホヤの幼生は一般的にオタマジクシ型の形態をしており、活発に遊泳する。背側に中枢神経系(図では脳胞)を有すること、脊索を持つことなど、脊椎動物と共通の体制を備えている。

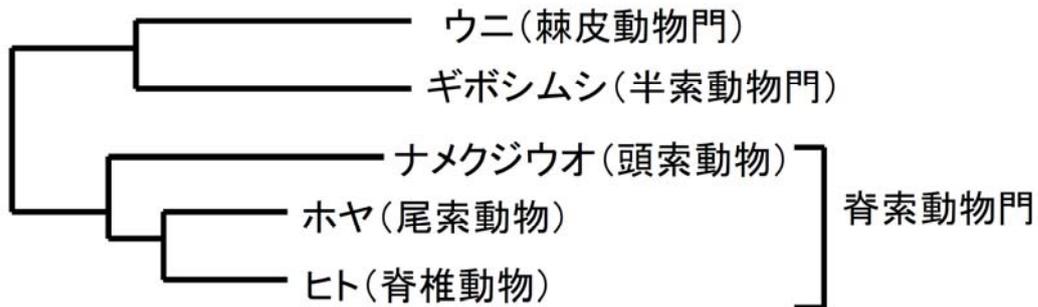


図2 ホヤ、脊椎動物とその近縁の動物の系統関係を表した系統樹。それぞれの動物グループの代表的なものをカタカナで示している。ホヤは尾索動物の一群である。尾索動物は脊椎動物と同じ脊索動物門に属しており、両者は極めて近縁な動物である。

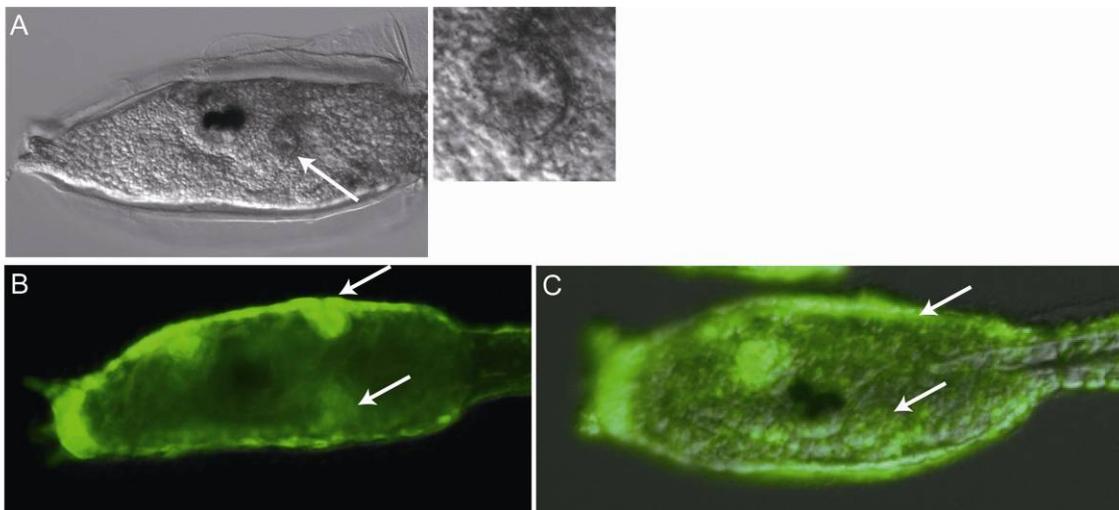


図3 ホヤ幼生の耳相同器官。A. ホヤ幼生の耳原器の構造。矢印のところに丸い構造が認められるが、これが耳原器に相同な構造とされている。右はその領域の拡大図。B. 遺伝子組換え技術によりホヤ幼生の表皮を光らせ、耳原器をわかりやすくした図。耳原器を矢印で示す。上の矢印の部分では耳原器は体の内部に入り込んだ構造であることが分かる。反対側でわかりにくいですが、耳原器は左右に1対2つ存在する。C. *Hox1* の機能を欠損させた個体。耳原器があるべき場所(矢印)に耳原器が形成されていない。