

脊椎動物の「頭」の起源に迫る  
～ホヤから脊椎動物への進化の一端を解明～

研究成果のポイント

1. 原始的な脊索動物であるホヤにおいて、脊椎動物の頭部を特徴づける神経提細胞<sup>※1</sup>と頭部プラコード<sup>※2</sup>の原始的な性質を備えた細胞の発生プログラムを解明しました。
2. ホヤにおいて頭部プラコード、神経堤細胞由来の感覚神経細胞はお互いに運命が変換することが可能な良く似た性質を備えていることが明らかになりました。
3. 脊椎動物の頭部プラコードと神経堤細胞は共通の進化的な起源を有しており、それはホヤと脊椎動物の共通祖先にさかのぼる可能性を示しました。
4. ホヤから脊椎動物への進化の一端を解明する研究です。

国立大学法人筑波大学 生命環境系 堀江健生助教(国際テニュアトラック助教)らの研究グループは、米国プリンストン大学との共同研究により、脊椎動物の頭部感覚器を生み出す頭部プラコード、神経堤細胞の進化的な起源とその発生プログラムを明らかにしました。

脳と感覚器を備えた頭部は、脊椎動物の一大特徴です。それらの頭部感覚器は、神経板と表皮の境界領域(神経板境界領域)から生じる頭部プラコードと神経堤細胞から作られます。発生過程において、頭部プラコード、神経堤細胞が形成される区画は、それぞれで特異的に発現する遺伝子によって明確に決定されています。すなわち、頭部プラコードは神経板境界領域の前方から、神経堤細胞は神経板境界領域の後方から発生します。頭部プラコードと神経堤細胞は、脊椎動物に特有の組織であると考えられていましたが、最近になって、脊椎動物に最も近縁な無脊椎動物であるホヤにおいて、頭部プラコードと神経堤細胞の原始的な性質を備えた感覚細胞が存在することが報告されていました。しかしながら、頭部プラコードと神経堤細胞が、ホヤの仲間から脊椎動物への進化の過程においてどのように獲得されたのかは不明でした。

本研究では、ホヤにおいて頭部プラコードと神経堤細胞の起源にあたる性質を備えた細胞の発生プログラムについて、細胞系譜追跡実験、遺伝子機能阻害実験、単一細胞トランスクリプトームなどの手法を組み合わせた包括的な解析を行いました。その結果、①神経板境界領域は、*Foxc*, *Six1/2*, *Msx* という遺伝子によって区画化されており、これらの遺伝子による区画化のパターンはホヤと脊椎動物の間で保存されていること、②各遺伝子で区画化された領域から、頭部プラコード、神経堤細胞の性質を備えた感覚神経細胞が産み出されること、③頭部プラコードと神経堤細胞はお互いに運命を変換することが可能な似た性質を備えていることを示しました。

これらの結果から、神経板境界領域の区画化は脊椎動物以前に確立されていることが示されました。また脊椎動物以前の神経板境界領域は頭部プラコードと神経堤細胞の両方の起源となり、頭部プラコードと神経堤細胞は共通の進化的な起源から派生した可能性が示されました。これは、脊椎動物の進化を解明する上で重要な発見です。

本研究の成果は、2018年8月1日(日本時間2日午前2時)付けで英国科学誌「Nature」でオンライン公開されます。

\* 本研究は、日本学術振興会の科学研究費補助金、筑波大学戦略イニシアティブ推進機構プレ戦略イニシアティブ研究プロジェクト提案型の支援により実施されました。

## 研究の背景

脊椎動物の大きな特徴の一つは、発達した脳や、眼、鼻、耳などの感覚器官を備えた頭部構造をもつことです。脊椎動物の頭部を構成する脳や脊髄などの中枢神経系は神経板から作られ、頭部感覚器やそれを構成する感覚神経細胞は頭部ブラコードおよび神経堤細胞という構造から作られます(図1)。脊椎動物の進化における頭部ブラコードと神経堤細胞の唐突に見える出現は、長らく謎とされてきました。

これまで、頭部ブラコードや神経堤細胞は脊椎動物に特有の構造と考えられていました。しかし、最近になって、脊椎動物に最も近縁な無脊椎動物であるホヤにおいて、頭部ブラコード・神経堤細胞の原始的な性質を備えた細胞が存在することが報告されていました(Abituna *et al*/Nature 2015; Stolfi *et al*/Nature 2015)。しかし依然として、脊椎動物への進化の過程において、頭部ブラコードと神経堤細胞がどのように獲得されたのか(例えば、頭部ブラコードと神経堤細胞は進化的に共通の起源をもつのか、それとも別々の起源をもつのか)は不明でした。そこで本研究グループは、ホヤを用いて、頭部ブラコード・神経堤細胞の発生プログラムについて詳細な研究を行うことでこの問題に取り組みました。

## 研究内容と成果

脊椎動物が発生する過程で頭部ブラコードと神経堤細胞が作られる区画は、それぞれ特異的に発現する遺伝子によって明確に決められており、神経板と表皮の前方の境界領域には頭部ブラコードが、神経板と表皮の後方の側方の境界領域には神経堤細胞が作られます。上述したように、頭部ブラコードからは感覚器や頭部の感覚神経細胞が、神経堤細胞からは末梢神経系に分布する感覚神経細胞や頭部の骨組織や色素細胞が作られます。

一方、ホヤには神経板境界領域から派生する感覚神経細胞が4種類存在しており、前方からPSCs、aATENs、pATENs、BTNsと名前が付けられています。(図2, 3)。このうち、PSC、aATENsには頭部ブラコードの原始的な性質があることを(Abituna *et al*/Nature 2015)、BTNsには神経堤細胞との類似性があることが報告されています(Stolfi *et al*/Nature 2015)。

本研究グループは、各感覚神経細胞が発生過程において、どの割球から分化してくるのかを明らかにし、それぞれ別々の割球から発生することを確認しました。次に、頭部ブラコードや神経堤細胞の特異的形成において重要な働きをする遺伝子の神経板境界領域における発現パターン(図3)を調べたところ、脊椎動物とホヤでは非常に似ていることを明らかにしました。すなわち、ホヤにおけるこれらの遺伝子の前後軸に沿った発現パターンが、頭部ブラコード由来の感覚神経細胞、神経堤細胞由来の感覚神経細胞が分化してくる位置と対応していることを明らかにしました(図2, 3)。次に、頭部ブラコードや神経堤細胞を区画化している遺伝子の機能を阻害する実験、本来なら頭部ブラコードで発現する遺伝子を神経堤細胞で異所的に発現させる実験、体を構成する全ての細胞一つひとつの遺伝子の発現を単一細胞トランスクリプトームという最新の手法を用いて一挙に明らかにする実験を行うことにより、頭部ブラコードと神経堤細胞の発生運命が互いに変換可能な良く似た性質を備えていることを明らかにしました(図4)。これらの結果から、神経板境界領域の区画化は、脊椎動物が登場する以前に確立されていたこと、脊椎動物以前の神経板境界領域は頭部ブラコードと神経堤細胞両方の起源を可能とし、頭部ブラコードと神経堤細胞は共通の源、おそらくホヤと脊椎動物の共通祖先から進化的に派生した可能性が示されました。

今後の展開

今回の研究は、脊椎動物を特徴づける組織である頭部プラコードや神経堤細胞が脊椎動物の進化の過程においてどのように獲得されたのかについて、ホヤを用いて新たなモデルを提唱した研究です。今後とも、ホヤや様々な動物の研究を通して、脊椎動物への進化の過程を詳しく研究していきたいと思いをします。

参考図

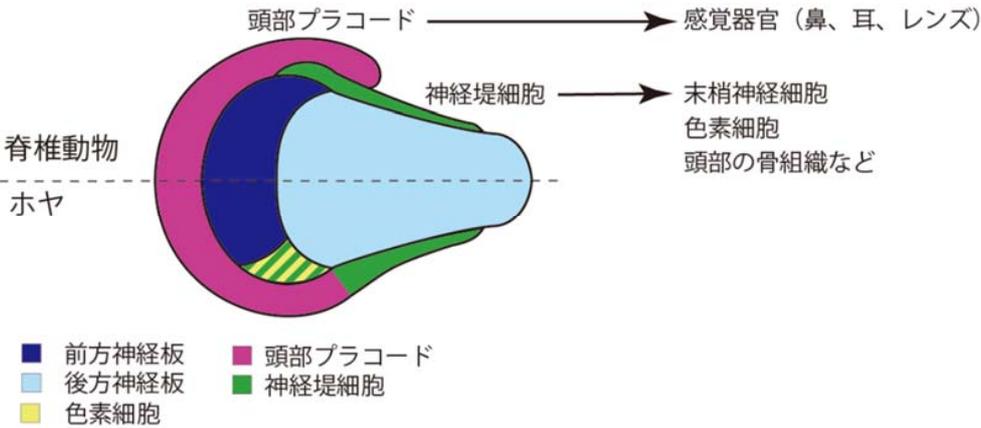


図 1. 脊椎動物とホヤの神経板境界領域の模式図

図の上半分は脊椎動物の神経板境界領域を、下半分はホヤの神経板境界領域を示している。赤紫色がプラコード、緑色が神経堤細胞、水色と紺色が神経板を表している。頭部プラコードは神経板の前方に、神経堤細胞は神経板の側方の後方に位置している。頭部プラコードからは耳や鼻などの感覚器官が、神経堤細胞からは末梢神経細胞や色素細胞、頭部の骨組織などが分化する。頭部プラコード、神経堤細胞の位置関係は、脊椎動物とホヤで良く似ている。

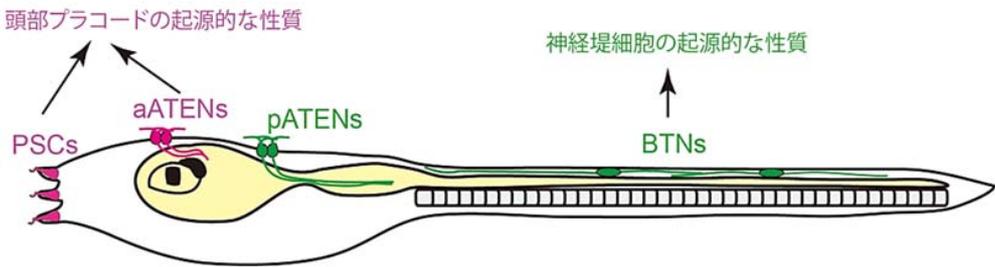


図 2. 神経板境界領域から派生する各感覚神経細胞の幼生における分布

前方から、PSCs、aATENS、pATENS、BTNs が存在する。PSCs、aATENS は頭部プラコードの起源的な性質を、BTNs は神経堤細胞の起源的な性質を有していることが報告されている。これらの感覚神経細胞はお互いに運命変換が可能な良く似た性質を備えていることが示された。

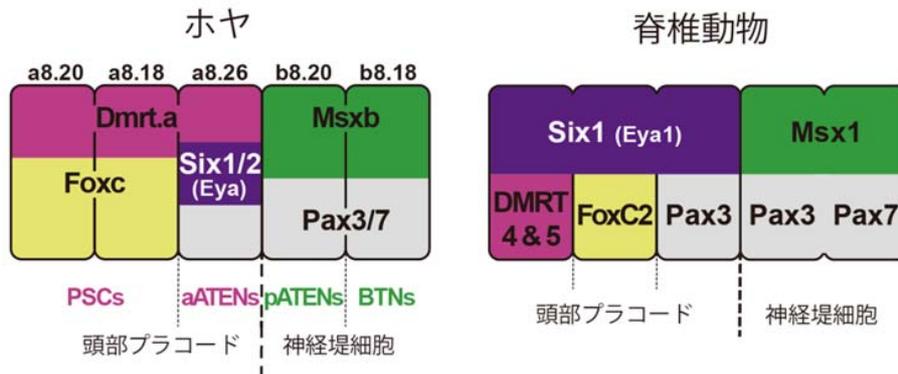


図 3. ホヤの神経板境界領域と脊椎動物の神経板境界領域における遺伝子発現パターンの比較  
 左はホヤ、右は脊椎動物の神経板境界領域の模式図。頭部プラコードでは、*DMRT*、*FoxC*、*Six1* 遺伝子が、神経提細胞では *Msx* 遺伝子が発現している。*Pax3*、*Pax7* 遺伝子は頭部プラコードと神経提細胞の両方に発現している。この発現パターンはホヤ、脊椎動物で保存されている。また、各遺伝子で区画化された領域から、それぞれの感覚神経細胞は分化する。

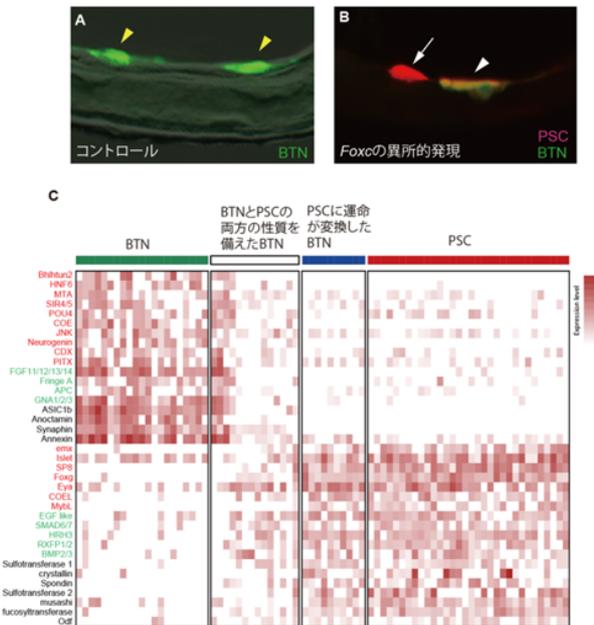


図 4 感覚神経細胞の運命変換の例  
 本来なら頭部プラコードの前端で発現する *Foxc* 遺伝子を神経提細胞で異所的に発現させる実験を行った。  
 A: コントロール。緑色はBTNのマーカー遺伝子の発現。黄色の矢印はBTN細胞を示して得ている。  
 B: *Foxc* 遺伝子を神経提細胞で異所的に発現させたホヤ。緑色がBTNのマーカー遺伝子の発現を、赤色がPSC遺伝子の発現を示している。*Foxc*の異所的な発現により、PSCのマーカー遺伝子の発現が誘導されている（白の矢印と矢頭）。一部の細胞はBTNとPSCの両方の性質を備えている（白の矢頭）。  
 C: *Foxc* 遺伝子を神経提細胞で異所的に発現させたホヤについて、単一細胞トランスクリプトームを行った結果。BTN、BTNとPSCの両方の性質を備えたBTN、PSCに運命が変換したBTN、PSCの結果を支援している。赤色は左に示しているマーカー遺伝子発現の強さを示している。縦の1列が1細胞における遺伝子発現を示している。BTNとPSCの両方の性質を備えた細胞は、PSCとBTNの両方のマーカーを発現している。PSCに運命が変換したBTNはPSC様の遺伝子発現を示す。この結果から、BTNはPSCに運命が変換可能であることが示された。

