

2004年5月20日
独立行政法人 理化学研究所

ヤツメウナギの *Hox* 遺伝子が教える顎(アゴ)の進化についてのヒント

独立行政法人理化学研究所(野依良治理事長)は、顎を持たないヤツメウナギにも、顎を作るための基本的な発生機構が共有されていることを明らかにしました。理研発生・再生科学総合研究センター(竹市雅俊センター長)形態進化研究チームの倉谷滋チームリーダー、瀧尾陽子研究員およびFilippo M. Rijli研究室(仏・ストラスブール)による研究成果です。

動物の器官発生期に発現する *Hox* 遺伝子群は、動物の体作りにおいて「どこに何をもちたらか」を決めているマスターコントロール遺伝子です。発生中同じ形を持った原基^{*1}のそれぞれが、身体の各部に異なった組み合わせの *Hox* 遺伝子を発現することで、異なった形を持った構造へと変化するのです。

形態進化研究チームは、日本産ヤツメウナギから11の *Hox* 遺伝子メンバーを得ました。それらの発生上での発現を観察した結果、いずれも第1咽頭弓^{*2}には発現しませんでした。加えて、*Hox2* 遺伝子が第2咽頭弓以降、*Hox3* 遺伝子が第3咽頭弓以降に発現するなど、驚くほど我々顎口類(がくこうるい)と共通する発現パターンを持っていることもわかりました。

ヤツメウナギと顎口類の共通祖先においては、すでに胚の第1から第3咽頭弓へかけて、基本的な *Hox* コードがすでに成立していたようです。言い換えれば、顎になっただけで、顎が無かろうが、第1咽頭弓は昔から「*Hox* コードの初期設定値」として発生し続けてきた可能性があるのです。

この成果は英国の科学雑誌『Nature』のウェブサイト上のアドバンス・オンライン・パブリケーション(AOP・5月19日付、日本時間5月20日)に発表されます。

1. 背景

古典的な解釈によれば、原始的な脊椎動物の祖先には顎が無く、ものを捕獲し、咀嚼(そしゃく)することができませんでした。今でも生きているヤツメウナギ^{*3}やメクラウナギなど(顎がないために無顎類(むがくるい)と呼ばれる)は当時の生き残りであるとされることが多く、このような原始的な動物には、口から喉にかけて一連りのエラがあり、そのどれもが同じような形状をしていたと考えられました。そして、そのようなエラの一つ一つが場所に応じて次第に形を変え、形態的にも機能的にも複雑化していったと説明されます。

顎も前方に存在していたエラのひとつが大型化し、上下に関節することによってできたと考えられたのです(図1)。

発生学的にはたしかに、顎の起源を咽頭弓に求めることは理にかなっています。というのも、顎を持った脊椎動物(これを顎口類という)の喉には一連のエラのような構造(これを咽頭弓と呼ぶ)があり、最初は互いによく似た単純な形をした咽頭弓が、発生上、次第に独特の形を獲得してゆくからです。このとき機能するのが、*Hox* 遺伝子です。

Hox 遺伝子群は、動物の体作りにおいて「どこに何をもたらすか」を決めているマスターコントロール遺伝子です。発生初期には同じ形を持った構造が、それぞれ異なった組み合わせの *Hox* 遺伝子を発現することで、異なった形を持った構造へと変化していきます。つまり、咽頭弓のそれぞれに異なった組み合わせの *Hox* 遺伝子が発現することで、それぞれの咽頭弓が別のものへと発生すると考えられているのです (図 2)。このような *Hox* 遺伝子の発現パターンを *Hox* コードといい、それが実際に機能することについては、いくつかの実験を通じてすでに証明されています。重要なのは、顎口類の顎を作ることになる第 1 咽頭弓には、発現する *Hox* 遺伝子が存在しないことです。いわば、この咽頭弓は「*Hox* コードの初期設定値」として作られると考えられるわけです。実際に、この咽頭弓に *Hox* 遺伝子を発現させると、顎はできなくなります。では、無顎類の発生中の咽頭弓には、どのようなパターンで *Hox* 遺伝子が発現しているのでしょうか？

2. 研究成果

2002 年の *Nature* 誌上で英国レディング大学の Cohn は、ヤツメウナギ胚の咽頭弓全体にわたって *Hox6* 遺伝子が発現していると報告しました。つまり、この動物の第 1 咽頭弓には *Hox* 遺伝子が発現してしまっているから、顎を作ろうにも作ることができない (顎の分化が抑制されている) というのです (図 3)。

しかし、ヤツメウナギといえども、決して未分化な第 1 咽頭弓を持っているわけではなく、そこからは縁膜*4 と呼ばれる特殊化した形態が派生します。すなわち、ヤツメウナギにもまた、第 1 咽頭弓を何か特別な構造へと分化させるシステムがあるはずなのです。そこで我々は、日本産ヤツメウナギから出来る限りの *Hox* 遺伝子群を単離し、その発生上での発現を観察しました。その結果、塩基配列から Cohn の報告した *Hox6* 遺伝子の相同物と思われるものを含め (図 4)、11 の遺伝子を得ましたが、そのいずれも第 1 咽頭弓には発現しませんでした (図 5)。また、*Hox2* 遺伝子は第 2 咽頭弓以降、*Hox3* 遺伝子は第 3 咽頭弓以降に発現するという、顎口類に共通の発現パターンも確認できました (図 5, 6)。

なぜ今回の我々のデータが Cohn のものと異なっていたのかよく分かっていません。種の違いが関係するのかもしれませんが、少なくとも「*Hox* 遺伝子が第 1 咽頭弓に発現するから顎がない」ということではなさそうです。どうやらヤツメウナギと顎口類の共通祖先においては、すでに胚の第 1 から第 3 咽頭弓へかけて、基本的な *Hox* コードが成立していたようです。言い換えれば、顎になっていようが、顎が無かろうが、第 1 咽頭弓は昔から「*Hox* コードの初期設定値」として発生し続けてきた可能性があります。そして、この状態の上に、顎として分化するか、縁膜を作り出すかという、動物系統ごとの発生プロセスの進化が生じたのでしょう。

3. 今後の展開

我々はすでに、ヤツメウナギの口器と顎口類の顎の発生にきわめて類似した分子機構が関わることを *Science* 誌上 (2002 年 5 月 17 日プレスリリース「脊椎動物の顎が発生・進化するメカニズムの証拠を世界で初めて発見」) に発表しています。今回の発見はこれときわめて統合的な結果であり、顎の進化の理解にまた一歩近づいたと考えています。しかし、顎を作るか作らないかを決めている肝心の違いにつ

いてはまだ謎が多く残されています。この問題は、鼻の軟骨や、下垂体の発生ともかかわる、複雑なものとなりそうです。顎の進化は、進化を通じて発生プログラムや、そこに関わる遺伝子ネットワークがどのように変化してきたのかを探る、興味深い研究対象でありつつけるでしょう。それはまた、ゲノムと動物の形の関係の理解についても、多くのヒントを与えてゆくはずです。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所 神戸研究所
発生・再生科学総合研究センター
形態進化研究チーム

チームリーダー 倉谷 滋

Tel : 078-306-3064 / Fax : 078-306-3067

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室

Tel : 048-467-9271 / Fax : 048-462-4715

Mail : koho@riken.jp

<補足説明>

※1 原基

将来体の様々な部分を作り出す胚の構造を一般的に原基という。「腕の原基」、「消化管原基」など。

※2 第1咽頭弓

顎口類の胚においてのちに顎を作る構造。咽頭弓は、本来的に魚類の鰓と同等のものと考えられている。

※3 ヤツメウナギ

ヤツメウナギは、脊椎動物の進化の初期において顎口類（がくこうるい：サメやヒトのようないわゆる「顎を持った普通の脊椎動物」）とは別の方向に進化した動物、つまり無顎類（むがくるい）に属する。グループ名が示すように、顎が無く、我々が失ってしまった古い形質を残していたり、我々が獲得した新しい形質を持っていなかったりと、脊椎動物の古い歴史を知るにはうってつけの動物である。

※4 縁膜

ヤツメウナギの口腔と喉の境目において、水の取り入れに機能しているポンプのような構造。

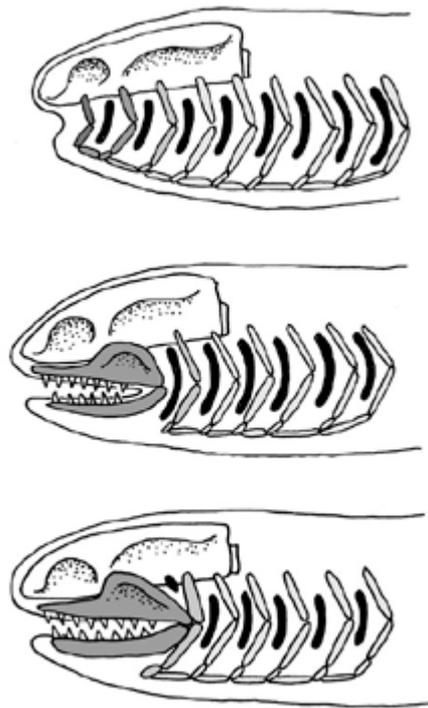


図1 顎の進化についての古典的考え方

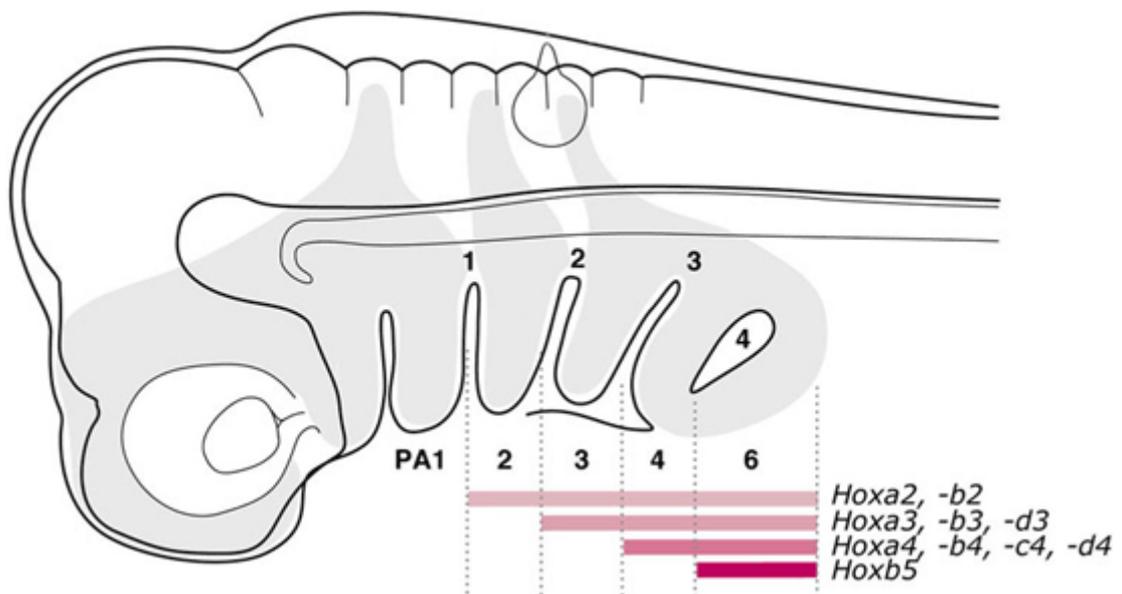


図2 顎口類胚の咽頭弓における Hox コード

※ 「PA」は喉頭弓を意味する

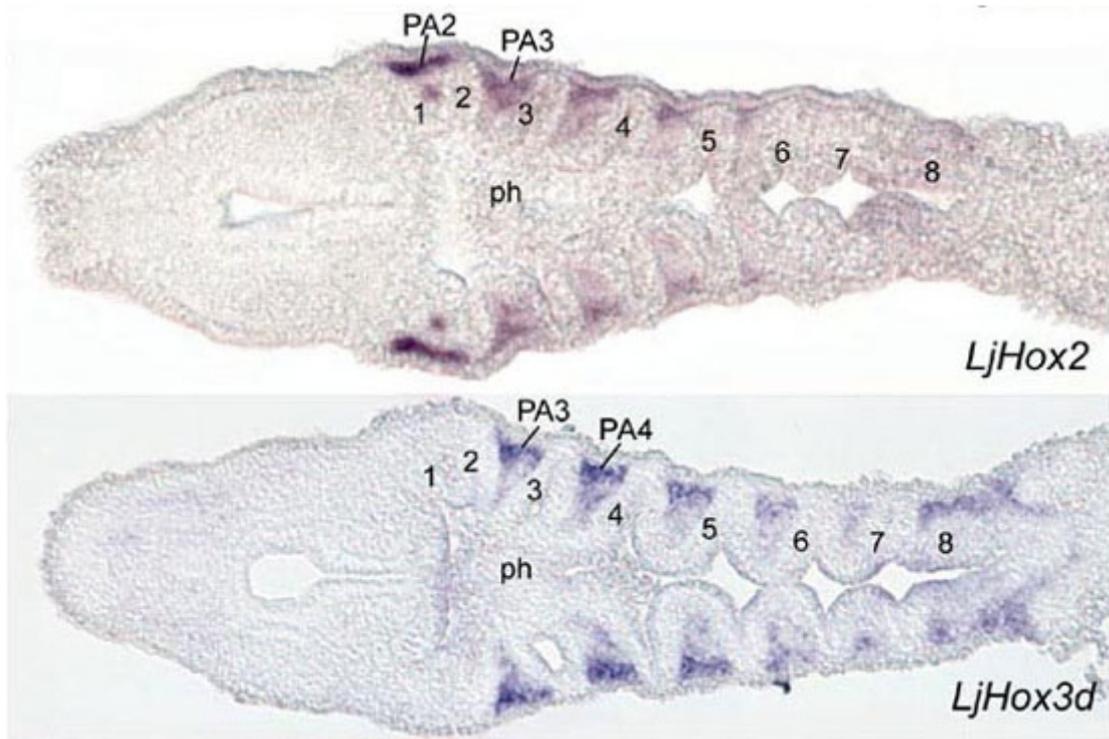


図6 顎口類と共通した発現パターン