

脊椎動物らしさをつくる細胞群の進化的起源

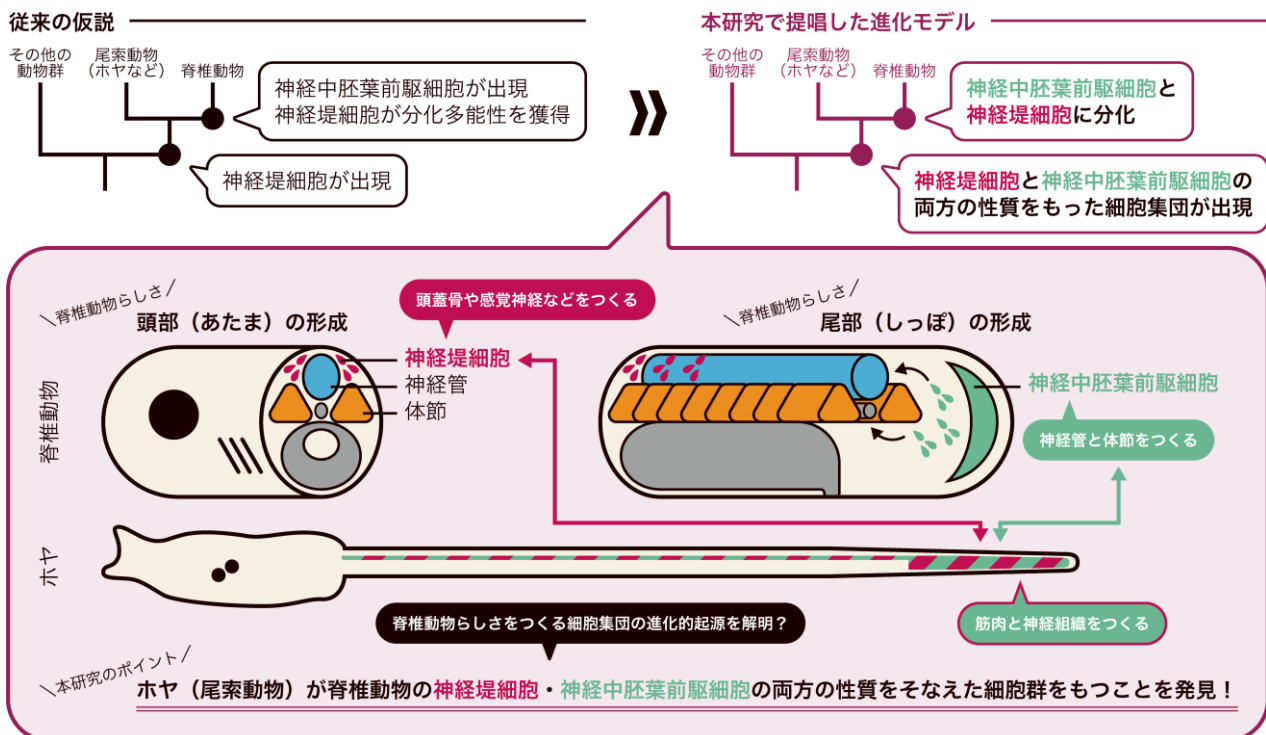
—脊椎動物にもっとも近縁なホヤから探る—

概要

私たちヒトを含む脊椎動物は、脳や目・鼻などの感覚器官が集中した「頭部（あたま）」と肛門より後方に位置する「尾部（しっぽ）」をもちます。この頭部と尾部はともに、脊椎動物の進化の過程で獲得されましたが、これは、それぞれ「神経堤細胞」と「神経中胚葉前駆細胞」と呼ばれる細胞集団の出現と深く関係していると考えられています。神経堤細胞と神経中胚葉前駆細胞がどのように出現し、どのような過程を経て進化してきたのかを知ることは、脊椎動物の起源と進化を理解するうえで重要です。

京都大学大学院理学研究科 石田祐 博士課程学生と佐藤ゆたか同准教授は、脊椎動物にもっとも近縁な無脊椎動物であるホヤの胚が、脊椎動物の神経堤細胞と神経中胚葉前駆細胞の両方の性質をそなえた細胞をもつことを見出しました。本研究成果は、頭部をつくり出す神経堤細胞と尾部をつくり出す神経中胚葉前駆細胞が進化的にはもともと一つの細胞集団であり、脊椎動物の系統において神経堤細胞と神経中胚葉前駆細胞へと分化した可能性を示しています。

本研究成果は、2024年4月2日（現地時刻）に英国の国際学術誌「*Nature Ecology & Evolution*」にオンライン掲載されました。



本研究の概要 神経堤細胞と神経中胚葉前駆細胞は胚発生中に生じる「脊椎動物らしさ」を作り出すために重要な細胞群である。本研究成果は、これら細胞群が脊椎動物の誕生以前にすでに一つの細胞群として存在していた可能性が高いことを示す。

1. 背景

私たちヒトを含む脊椎動物 (*1) は、脳や目・鼻などの感覚器官が集中した「頭部」をもっています。頭部は、脊椎動物に特有の構造であり、脊椎動物の進化において獲得されたと考えられています。発生生物学的には、頭部の構造の多くは「神経堤」 (*2) と呼ばれる細胞集団からつくられ、この神経堤細胞は脊椎動物に特有の細胞集団であると考えられていることから、神経堤細胞の獲得が頭部の進化をもたらした大きな要因となったと考えられています。

「尾部」も脊椎動物（より正確には脊索動物 (*3)) がもつ特徴の一つです。尾芽と呼ばれる胚後方先端に位置する神経中胚葉前駆細胞 (*4) が尾部形成の中心的役割を果たします。

一般的に、動物の発生では、受精卵が細胞分裂を繰り返し、細胞はまず外胚葉・中胚葉・内胚葉という異なる三つの系譜のいずれかへと特殊化されます。その後、胚葉ごとに特定の種類の細胞・組織が分化します。たとえば、外胚葉からは神経や表皮が、中胚葉からは筋肉や骨が生じます。しかし、神経堤細胞と神経中胚葉前駆細胞は、胚内のほぼすべての細胞が三つの胚葉に特殊化された後も、外胚葉性と中胚葉性の組織をつくる能力（胚葉を越えた分化多能性）をもち続けるという点で特殊です。

脊椎動物にもっとも近縁な無脊椎動物であるホヤ (*5) の胚には、脊椎動物の神経堤細胞とよく似た細胞が存在することが知られていますが、このホヤ胚の細胞は、神経など外胚葉性の細胞しかつくりません。すなわち、脊椎動物の神経堤細胞がもつ胚葉を越えた分化多能性が進化の過程でどのように獲得されたのかはわかっていませんでした。また、神経中胚葉前駆細胞の進化的起源についても、ほとんどわかっていませんでした。

2. 研究手法・成果

ホヤ胚の神経板 (*6) の境界付近からは、筋肉細胞を含む尾部後方の細胞が生じることが知られていました。私たちは、まず、これらの細胞をラベルしてその発生過程を追跡し、これらの細胞が尾部先端付近の筋肉細胞と尾部の神経組織をつくっていることを確認しました。次に、これらの細胞で発現する転写因子遺伝子 (*7) の機能を調べ、それらの間の調節関係（遺伝子回路）を解明しました。その結果、ホヤ胚の神経板境界は、*Zic*, *Dlx*, *Snail* といった転写因子遺伝子からなる遺伝子回路によって特殊化されていることがわかりました。この遺伝子回路は、脊椎動物において神経堤細胞を特殊化する遺伝子回路とよく似ています。このことは、これらの細胞（ホヤ胚の神経板境界の細胞）が、神経堤細胞をつくり出す脊椎動物の神経板境界の細胞と同じ進化的起源をもつ可能性を強く示しています。

ホヤ胚の筋肉に分化する細胞では *Tbx6* 遺伝子が上記の遺伝子回路によって活性化されていました。一方で、神経組織に分化する細胞では *Sox1/2/3* 遺伝子 (*8) が発現しており、筋肉系譜では *Tbx6* が *Sox1/2/3* の発現を抑制することが示唆されました。*Sox2* (*Sox1/2/3* 相同遺伝子) と *Tbx6* の遺伝子回路は脊椎動物の神経中胚葉前駆細胞においても筋肉と神経の運命を決定しています。つまり、このホヤの神経板境界の細胞は、脊椎動物の神経中胚葉前駆細胞ともよく似ています。そこで、既存のシングルセルトランスクリプトームデータ (*9) を利用して、ホヤの遺伝子発現様式と脊椎動物（ゼブラフィッシュ）の遺伝子発現様式を細胞単位で比較したところ、予想通りに、ホヤの神経板境界の細胞と、ゼブラフィッシュの神経中胚葉前駆細胞の近縁性を支持するデータが得られました。

このように、今回調べたホヤの神経板境界の細胞は、脊椎動物の神経堤細胞と神経中胚葉前駆細胞の両方の性質をもっていることがわかりました。このことは、ホヤと脊椎動物の最後の共通祖先は、現存のホヤがもっているような、神経堤細胞と神経中胚葉前駆細胞の両方の性質をそなえた細胞集団をもって

いた可能性を示しています。この細胞集団は、脊椎動物の神経堤細胞と神経中胚葉前駆細胞のように、外胚葉性と中胚葉性の細胞の両方をつくり出すことができた可能性があります。そうだとすれば、ホヤと脊椎動物の系譜が分岐した後に、脊椎動物の祖先において、この細胞集団が頭部をつくり出す神経堤細胞と尾部をつくり出す神経中胚葉前駆細胞へと分岐し、それが脊椎動物の頭部と尾部の獲得につながったことを示しているのかもしれませんが。

3. 波及効果, 今後の予定

これまでに見つけていた神経堤細胞と似たホヤの細胞は、外胚葉性の細胞しかつくり出すことができなかったため、脊椎動物の神経堤細胞がもつ分化多能性は、ホヤと脊椎動物の分岐後に脊椎動物の系統で獲得されたものと考えられていました。本研究成果は、それがホヤと脊椎動物の分岐以前に遡る可能性が高いこと、その時点では、神経堤細胞と神経中胚葉前駆細胞は同一の細胞集団であった可能性が高いことを示しています。神経堤細胞と神経中胚葉前駆細胞という二つの細胞集団は「脊椎動物らしさ」をつくる細胞集団です。このように本研究成果は、脊椎動物らしさが進化の過程でどのように獲得されたのかの理解を大きく進めるものです。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金（21H02486, 21H05239）の支援を得ておこなわれました。実験材料であるホヤは、文部科学省ナショナルバイオリソースプロジェクトのもと、京都大学大学院理学研究科およびフィールド科学教育研究センター舞鶴水産実験所、また東京大学大学院理学系研究科附属臨海実験所から提供を受けました。

<用語解説>

- *1 **脊椎動物**：背骨（脊椎）をもつ動物群のことで、魚類・両生類・爬虫類・鳥類・哺乳類を含む。
- *2 **神経堤**：脊椎動物の初期胚において、神経板（*6）境界（神経外胚葉と表皮外胚葉の境界領域）に生じる幹細胞集団で構成される領域。たとえば、感覚神経や色素細胞（外胚葉性の細胞）、骨細胞や平滑筋細胞（中胚葉性の細胞）をつくり出します。英語名は Neural crest。
- *3 **脊索動物**：脊椎動物、尾索動物（本研究で用いたホヤの仲間）、頭索動物を含む動物群であり、これらを脊索動物門として分類することが一般的です。オタマジャクシ型の基本的体制などが共通です。
- *4 **神経中胚葉前駆細胞**：脊椎動物の初期胚において、尾芽に位置する幹細胞集団。神経（神経管）と中胚葉（体節）をつくり出します。英語名は Neuromesodermal progenitors, 略称 NMPs。
- *5 **ホヤ**：脊索動物門尾索動物の一種で、脊椎動物にもっとも近縁な無脊椎動物にあたります。多くの種類のホヤが知られていますが、本研究ではカタユウレイボヤを使用しています。東北地方等で食用にされるマボヤも尾索動物の一種です。
- *6 **神経板**：脊索動物の胚発生において認められる外胚葉性の構造で、発生が進むと中枢神経系を形成します。比較的扁平な板状の構造をとることからこのような名前と呼ばれます。
- *7 **転写因子遺伝子**：転写因子は遺伝子の発現を活性化あるいは抑制するはたらきをもちます。転写因子自体も遺伝子としてコードされており、それらを転写因子遺伝子と呼びます。転写因子遺伝子自体も（自分自身あるいは他の）転写因子によってその発現が制御されています。
- *8 **Sox1/2/3**：ホヤの転写因子遺伝子の一つで、脊椎動物の *Sox1*, *Sox2*, *Sox3* に対応します（オーソロ

グ)。

***9 シングルセルトランスクリプトームデータ**：遺伝子が発現してつくられる RNA 全体のことをトランスクリプトームと呼び、最近の技術では、それを細胞ごとに調べることができるようになりました。そのデータのことをこのように呼びます。

<研究者のコメント>

私たちヒトを含む脊椎動物のアイデンティティ（脊椎動物らしさ）をつくるものは何か？という問いを考えるために、一見「脊椎動物らしさ」をもたないホヤ（脊椎動物にもっとも近縁な無脊椎動物）を対象として研究をおこないました。古典的な手法と最新の解析とを組み合わせ、脊椎動物らしさを考えるうえでとても面白い結果が得られたと思っています（石田祐）。

<論文タイトルと著者>

タイトル Ascidian embryonic cells with properties of neural-crest cells and neuromesodermal progenitors of vertebrates（脊椎動物の神経堤細胞と神経外胚葉前駆細胞の性質を併せもつホヤ胚の細胞）

著者 石田祐, 佐藤ゆたか

所属機関 京都大学大学院理学研究科

掲載誌：*Nature Ecology & Evolution* DOI：10.1038/s41559-024-02387-8

<参考図表>

カタユウレイボヤの成体（左）と孵化前の胚（右）



（左）海産の生物で、オタマジャクシ型幼生が変態して固着性の成体になる。図は直径 9cm のシャーレ上で変態させたもので、数匹の個体が写っている。（右）今回の解析対象となった尾部の細胞の一部を染色している。