

# 脳の進化的起源に関わる機構をホヤで解明

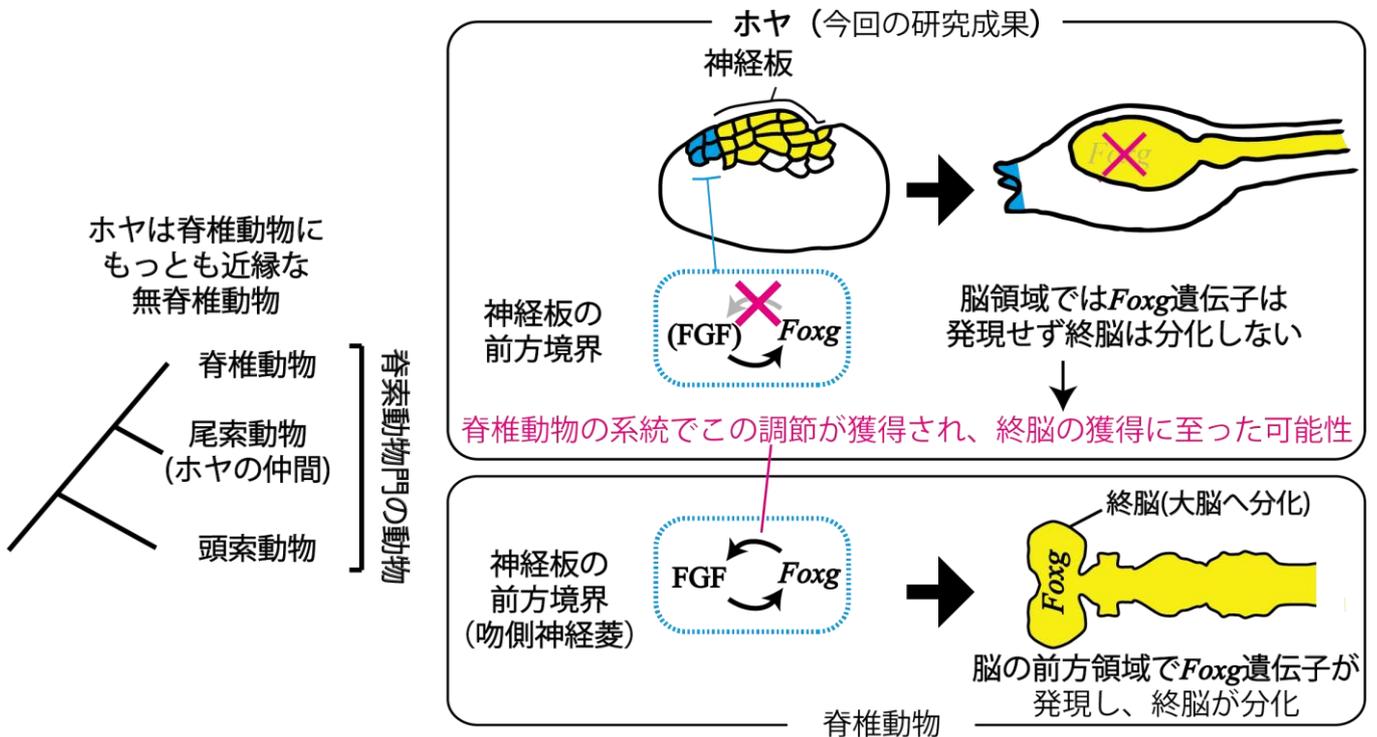
## —ホヤはなぜ脳をつくれないのか—

### 概要

脊椎動物は、その進化の過程で、脳、とりわけ大脳とよばれる領域を発達させ、高度な情報処理能力を獲得してきました。発生の過程で、大脳は終脳と呼ばれる構造から生じますが、終脳形成には、脳の前方に位置する吻側神経菱（ふんそくしんけいりょう）からの FGF 分子を介した信号伝達が必要です。吻側神経菱で発現する FGF 分子とそこで発現する *Foxg* 遺伝子は、お互いに活性化しあうループ状の遺伝子調節回路を持っています。この遺伝子回路を通じて、脳の前方領域にも *Foxg* 遺伝子が発現し、そこが終脳へと分化します。では、終脳は進化の過程でどのように生じたのでしょうか。

脊椎動物に最も近縁な無脊椎動物であるホヤは、大脳あるいは終脳に相当する脳構造を持っていませんが、京都大学大学院理学研究科 刘（劉）柏岐(Liu, Boqi) 博士課程学生と佐藤ゆたか 同准教授は、脊椎動物の吻側神経菱と同様に、ホヤの脳の前方領域にも *Foxg* 遺伝子が発現していることを見つけました。ホヤでは *Foxg* は潜在的に FGF 分子による制御を受けますが、*Foxg* 遺伝子は FGF シグナル分子の発現を誘導できず、ループ状の遺伝子調節回路が未完成でした。脊椎動物とホヤの祖先が分岐した後の脊椎動物の進化の過程で、*Fgf* 遺伝子が *Foxg* によって活性化されるようになり、それが終脳の誕生につながった、と考えられます。

本研究は、2019年10月29日に国際学術誌「Nature Communications」に掲載されました。



## 1. 背景

我々ヒトは、他の動物に比べ、はるかに高度な情報処理能力を持っていますが、これは脳の中でも大脳と呼ばれる領域のおかげです。ヒトを含む脊椎動物は、その進化の過程で、大脳とよばれる領域を徐々に発達させてきました。受精卵から個体が発生していく過程で、大脳は終脳と呼ばれる構造から生じます。終脳は中枢神経系のもっとも前方に作られる構造ですが、終脳形成には、さらにその前方に位置する吻側神経菱 anterior neural ridge : ANR) と呼ばれる構造からの信号伝達が必要です。この信号伝達は細胞外に分泌される FGF と呼ばれるシグナルタンパク質が担っており、このタンパク質をコードする *Fgf* 遺伝子は、*Foxg* 遺伝子 (*Foxg* 転写因子タンパク質をコード)の働きによって、発現します。FGF シグナルタンパク質を受け取った細胞では、*Foxg* 遺伝子の発現が誘導され、それによって、その細胞でも FGF シグナルタンパク質が作られ、再び周囲の細胞に働きかけて、その細胞に *Foxg* 遺伝子を発現させます。このようにして、FGF と *Foxg* はお互いを制御しあう制御ループを作っています。その働きで、*Foxg* 遺伝子を発現した脳の細胞が終脳へと分化していきます。

終脳は（したがって大脳も）、脊椎動物以外の動物には存在しないと考えられています。実際に、脊椎動物に最も近縁な無脊椎動物であるホヤには、終脳に相当するような形態学的構造はみつきりません。したがって、5億年ほど前に分岐したとされるホヤと脊椎動物の最後の共通祖先もおそらく終脳に相当する構造は持っていなかったと推測されます。そうした動物から脊椎動物の祖先が進化するにあたって、どのようにして終脳が獲得されていったのでしょうか。

## 2. 研究手法・成果

脊椎動物の終脳形成に必要な ANR は、それ自身は脳には分化せず、頭部プラコードと呼ばれる構造を作り、頭部の感覚器官などを作ります。これまでの研究で、ホヤは頭部プラコードによく似た構造を持っていることがわかっており、ホヤと脊椎動物の最後の共通祖先は、ホヤと同様に、現存の脊椎動物のプラコードによく似た構造を持っていたものと考えられています。そこで、私たちは、ホヤ胚のプラコード様細胞がその発生の過程で、脊椎動物の ANR と似た働きをおこなうのかどうかを調べることにしました。

その目的で、ホヤ胚のプラコード様細胞が発生していく過程で発現する転写調節遺伝子や、細胞間の信号伝達をおこなうシグナルタンパク質をコードする遺伝子の機能を調べて、それらのお互いの調節関係をあらかず遺伝子調節ネットワークの構造を解明しました。

*Foxg* 遺伝子は、ホヤ胚でもプラコード様の細胞に発現していました。しかしながら、*Fgf* 遺伝子は発現しておらず、脊椎動物胚とは異なり、ホヤ胚では *Foxg* は *Fgf* 遺伝子を制御していないことが分かりました。*Fgf* シグナルタンパク質は、MAPK シグナル伝達経路を介して細胞内に信号を伝え、標的遺伝子の発現を調節します。ホヤ胚でも、*Foxg* 遺伝子はこの MAPK シグナル伝達経路によって調節されていました。このことは、脊椎動物に認められるループ状の *Foxg* と *Fgf* の遺伝子調節回路のうち、*Foxg* による *Fgf* の調節の部分がホヤ胚には欠けていることを示しています。つまり、ホヤと脊椎動物が分岐したのち、脊椎動物の系統で、*Foxg* が *Fgf* を制御するようになり、それが終脳の獲得のための重要なイベントであった可能性を示しています。

## 3. 波及効果、今後の予定

脊椎動物は、終脳・頭部プラコード・神経堤など独特の構造を持っています。そうした構造がいかに獲得されたのか、という問題は、私たちが数年にわたって取り組んできた問題です。頭部プラコードや神経堤は原始的な形で、ホヤと脊椎動物の共通祖先が持っていたと考えられ、その誕生に関わったと思われる遺伝子調節回

路が明らかになってきています。その一方、頭部プラコードや神経堤のケースとは少し異なり、ホヤと脊椎動物の共通祖先は、原始的な形であるかどうかを問わず、終脳様の構造は持っていなかったことを今回の研究結果は示唆しています。しかし、遺伝子の仕組みとしては、ホヤには脊椎動物が持つ遺伝子回路の一部が存在していました。したがって、脊椎動物の祖先で急に生じたように見える終脳も、すでにある発生プログラムの一部を組み替えてできてきたのだということがわかります。こうした発生プログラムを通じた進化の機構の研究は、従来とは違った新しい切り口で、動物の進化の理解を進めることができると思います。

#### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は以下の研究費によるサポートを受けておこなわれました。

日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費助成事業 研究課題番号 17KT0020

科学技術振興機構 (JST) CREST; JPMJCR13W6

##### <用語解説>

**シグナルタンパク質**：細胞外に分泌されて、周囲の細胞の活動に影響を与えるタンパク質

**タンパク質をコードする**：タンパク質は 20 種類のアミノ酸がペプチド結合によって連なった高分子化合物です。遺伝子はどのアミノ酸がどのような順番で結合するかの情報を持って (=コードして) います。遺伝子名は一般に斜体で表します。

**頭部プラコード**：脊椎動物等の発生において、脳を含む中枢神経系を作り出す神経板の前方に形成される構造で頭部の感覚神経等へと分化します。

**MAPK シグナル伝達経路**：シグナルタンパク質が細胞外に分泌された後、周囲の細胞に受容されると、その細胞の内部では、受容したシグナルタンパク質に応じた反応経路を使って、受容したという信号が伝わります。MAPK シグナル伝達経路はその一つで、FGF 分子などを受容した時に活性化されます。

##### <論文タイトルと著者>

タイトル：Foxg specifies sensory neurons in the anterior neural plate border of the ascidian embryo (Foxg はホヤ胚の前方神経板境界において感覚神経の特殊化に働く)

著者：Boqi Liu and Yutaka Satou (刘 (劉) 柏岐、佐藤ゆたか)

掲載誌：Nature Communications DOI：10.1038/s41467-019-12839-6