

令和元年6月19日現在

機関番号：38005

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04824

研究課題名(和文) 脊索動物の起原と進化に関する比較ゲノム科学的・進化発生生物学的解析

研究課題名(英文) Origins and Evolution of Chordates: Studies of Comparative Genomics and Evolutionary Developmental Biology

研究代表者

佐藤 矩行 (SATO, NORIYUKI)

沖縄科学技術大学院大学・マリンゲノミクスユニット・教授

研究者番号：30025481

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,500,000円

研究成果の概要(和文)：私達ヒトを含む脊索動物はどのように起源し進化してきたのか。この問いに答えるには、脊索をもつ尾索動物や頭索動物のゲノムと、脊索を持たないウニなどの棘皮動物ゲノムとの間で、どのような遺伝子変化が起こったのかを解析する必要がある。本研究においては、ORTHOSCOPEと名付けた、オーソログス遺伝子関係を調べる情報学的ツールを開発し、それを駆使して、脊索動物の進化に伴って筋肉関連遺伝子の重複が起こり、細胞質型から筋肉型の遺伝子が生まれたこと、ホヤに存在するセルロース合成酵素遺伝子は他の動物ゲノムには存在しないこと、頭索動物の中胚葉形成様式の変化が脊索動物の起源と関連することなどを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脊索動物の起源と進化の問題に対して、比較ゲノム科学的にチャレンジした。そのための前提として、脊索動物およびその近縁の棘皮動物・半索動物のゲノムを解読する必要があり、それらを解読した上でこの研究に臨んでいるところに本研究の大きな特徴がある。そして遺伝子の比較を容易にするために、まずORTHOSCOPEというウェブ・ツールを開発した。そしてこの方法によって、脊索動物を特徴付ける脊索や筋肉がどのように生まれたのかの遺伝子的基盤を明らかにした。また、これまで亜門とされてきた脊索動物の3群、頭索動物、尾索動物、脊椎動物を門として提唱するという段階にまで至ったことの学術的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：In order to understand the origin and evolution of chordates, comparative analyses of orthologous genes that are involved in the formation of fish-like larvae are essential. In this study, we developed a new web tool named "ORTHOSCOPE". Taking advantage of this tool, the present study has explored following things. (a) Fish-like larvae develop somite muscle, which is not found in non-chordate deuterostomes. The ORTHOSCOPE analysis indicated that duplications of genes that encode actin or myosin heavy-chain resulted in the formation of muscle-type protein genes, which are involved in chordate-type muscle formation. (b) Tunicates are only animal group that can synthesize cellulose by themselves. The ORTHOSCOPE analysis indicated that Cesa (cellulose synthase genes) are only found in tunicate genomes but not in other animal genomes. This strongly suggests that horizontal gene transfer of Cesa occurred in the ancestor of tunicates and allowed tunicates to evolve as a specific group.

研究分野：動物比較ゲノム科学

キーワード：脊索動物の起源と進化 脊索 体節 遺伝子重複 セルロース合成遺伝子 水平伝播

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脊索動物の起源と進化の問題は、脊椎動物の起源とも関連して、この150年にわたり数多く研究され議論されてきた。ゲノムは生物の遺伝情報全てを含む。私達の研究グループは脊索動物の起源と進化の問題にチャレンジすべく、これまでに、尾索動物ホヤ(2002年)、頭索動物ナメクジウオ(2008年)、半索動物ギボシムシ(2015年)、さらに棘皮動物オニヒトデ(2017年)のゲノム解読を解読してきた。すなわち、既に解読されている脊椎動物のゲノムを加えて、新口動物5群すべてのゲノム情報が揃ったことになる。

脊索動物は、脊索、背側中空神経管、体節筋肉などのこの動物に特異的な形質によって特徴づけられる。私は、これらの特異的な形質を踏まえつつ、新口動物の初期発生様式の変化(幼生型の変化)、すなわち繊毛を使って遊泳する棘皮動物・半索動物の幼生型から、魚あるいはオタマジャクシのように尾の筋肉を使って遊泳する幼生型の変化が脊索動物の起源・進化をもたらしたという仮説を提唱してきた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、新口動物5群の比較ゲノム科学的解析および進化発生生物学的解析を通して、この、尾の筋肉を使って遊泳する幼生型の変化が脊索動物の起源・進化をもたらしたという仮説を証明することである。

3. 研究の方法

・比較ゲノム科学的解析：動物の進化に関わったと考えられる遺伝子を比較する際に最も重要なことは、オーソログな関係にある遺伝子を同定し、その間の比較解析を行うことである。共同研究者の井上純は、より正確にかつ簡単にオーソログ遺伝子を単離して比較解析を行えるウェブツール、**ORTHOSCOPE**を開発した。

・進化発生生物学的解析：本研究では、**Brachyury** 遺伝子の発現制御を、二つの動物群を組み合わせるという方法で解析した。

4. 研究成果

・比較ゲノム科学的解析：動物の進化に関わったと考えられる遺伝子を比較する際に最も重要なことは、オーソログな関係にある遺伝子を同定し、その間の比較解析を行うことである。共同研究者の井上純は、より正確にかつ簡単にオーソログ遺伝子を単離して比較解析を行えるウェブツール、**ORTHOSCOPE**を開発した。して、このツールを駆使して、以下の3つの事柄を明らかにした。

1)脊索形成に重要な役割を果たす **Brachyury** は、頭索動物では重複して2コピー存在するが、それ以外の新口動物では1コピーしか存在しないとされてきた。この事実を **ORTHOSCOPE** を駆使して徹底的に解析した結果、この事実が再確認された。従って、頭索動物の **Brachyury** の発現と機能はこの動物に特異的なものとして捉えていく必要がある。

2) 尾索動物は動物で唯一、セルロースを自ら合成できる動物であり、ホヤのゲノム中には遺伝子の水平伝搬によってもたらされたと考えられるセルロース合成酵素遺伝子 **CesA** が存在する。**ORTHOSCOPE** を用いて、これまでにゲノム解読されている動物を中心にいわゆる多細胞動物のゲノム中に **CesA** が存在するかいなかを調べたところ、**CesA** は尾索動物にのみ存在し、他の動物には一切存在しないことが確認できた。この事実は尾索動物の期限と進化を考える上で重要である。

3)上述したように尾で遊泳する幼生の進化が脊索動物進化に重要な役割を担ったとして、そのためには、筋肉の構成要素変化が起こったと考えられる。**ORTHOSCOPE** を用いて筋肉関連遺伝子の系統進化関連を徹底的に調べた結果、アクチン、ミオシン重鎖などの数多くの遺伝子で重複が起こり、重複した遺伝子が筋肉関連遺伝子と働くことが示された。すなわち、遺伝子重複が脊索動物の進化に大きな役割を担っていると考えられる。

・進化発生生物学的解析：脊索は脊索動物を特徴付ける形質であり、**T-box** ファミリー遺伝子である **Brachyury** がその形成に重要な役割を果たす。我々の研究グループを含むこれまでの研究から、脊索を持たない棘皮動物・半索動物では **Brachyury** は原腸の陥入に役割を果たし、脊索動物進化にともなって、原腸の他に脊索形成に役割を果たすことが分かっている。脊索動物の中で最も初期に分岐した頭索動物では、**Brachyury** は重複して二つになり (**Bra1**, **Bra2**) 筋肉+脊索形成領域に発現する。しかし、この二つの遺伝子それぞれの発現調節、機能については不明であった。本研究では、これら二つの遺伝子の発現調節領域に **lacZ** を繋いだコンストラクトを作成し、ホヤの受精卵に導入するという方法によって、**Bra2** がより祖先的遺伝子であり、筋肉+脊索形成領域に発現するが、**Bra1** は重複によって出来た新規の遺伝子であり、より脊索形成領域に発現することを明らかにした。これらの結果は、**Brachyury** と中胚葉との関わりを示すものであり、脊索形成を中胚葉形成と関連付けつつ研究する必要性を示唆している。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

1. Inoue, J., Satoh, N. ORTHOSCOPE: an automatic web tool for phylogenetically inferring bilaterian orthogroups with user-selected taxa. *Molecular Biology and Evolution*, 36: 621-631 (2019). (査読あり)
2. Inoue, J., Nakashima, K., Satoh, N. ORTHOSCOPE Analysis Reveals the Presence of the Cellulose Synthase Gene in All Tunicate Genomes but not in Other Animal Genomes. *Genes*, 10: 294. (2019) (査読あり)
3. Inoue, J., Satoh, N. Deuterostome Genomics: Lineage-specific Protein Expansions that Enabled Chordate Muscle Evolution. *Molecular Biology and Evolution* 35:914-924 (2018). (査読あり)
4. Tominaga, H., Satoh, N., Ueno, N., Takahashi, H. Enhancer activities of amphioxus *Brachyury* genes in embryos of the ascidian, *Ciona intestinalis*. *genesis* 56: e23240. (2018). (査読あり)
5. Horie, T., Horie, R., Chen, K., Cao, C., Nakagawa, M., Kusakabe, T.G., Satoh, N., Sasakura, Y., Levine, M. Regulatory cocktail for dopaminergic neurons in a proto-vertebrate identified by whole embryo single cell transcriptomics. *Genes and Development* 32:1297-1302 (2018). (査読あり)
6. Irie, N., Satoh, N., Kuratani, S. The phylum Vertebrata: a case for zoological recognition *Zoological Letters*, 2018 4:32 (2018). (査読あり)
7. Nakashima, K., Kimura, S., Ogawa, Y., Watanabe, S., Soma, S., Kaneko, T., Yamada, L., Sawada, H., Tung, CH., Lu, T.M., Yu, J.K., Villar-Briones, A., Kikuchi, S., Satoh, N. Chitin-based barrier immunity and its loss predated mucus-colonization by indigenous gut microbiota. *Nature Communications* 9:3402. doi: 10.1038/s41467-018-05884-0. (2018). (査読あり)
8. Inoue, J., Yasuoka, Y., Takahashi, H., & Satoh, N. The chordate ancestor possessed a single copy of the *Brachyury* gene for notochord acquisition. *Zoological Letters* 3:4. doi: 10.1186/s40851-017-0064-9 (2017). (査読あり)

[学会発表] (計 3 件)

1. Satoh, N. & Inoue, J. (2018) “Chordate Origins and Evolution: a comparative approach”. The 7th Meeting of European Society of Evolutionary Developmental Biology. Galway, Ireland.
2. Satoh, N. (2018). “Genomes of Marine Organisms: What Do They Tell Us for our Future Studies.” 2018 International Conference and KAOS Annual Meeting. Piongan, Korea.
3. Satoh, N. (2017) “Ongoing Marine Genome Projects at OIST”. The International Conference on Genomics-Ocean. Sept. 7-8, Qingdao, China.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

<https://groups.oist.jp/mgu>

6. 研究組織

(1) 研究分担者 0

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。