

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06892

研究課題名(和文)脊椎動物の脳における感覚中枢の起源と進化に関わる分子基盤

研究課題名(英文)Origin and evolution of sensory centers in the vertebrate Brain

研究代表者

村上 安則 (Murakami, Yasunori)

愛媛大学・理工学研究科(理学系)・教授

研究者番号：50342861

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、羊膜類、条鰭類、軟骨魚類、円口類を用いて、脳の始まりから多彩な高次中枢の発展に至る進化的変遷を探ることを目的とした。円口類は小脳を持たないとされていたが、円口類の脳では、小脳の発生に関わる遺伝子が発現しており、その場所は他の脊椎動物で小脳が作られる場所と一致していた。このことから小脳の発生機構は脊椎動物の共通祖先の段階ですでに出来上がっていた可能性が示唆された。さらに、顎を支配する三叉神経には、円口類と軟骨魚類で大きな違いがあることが確認された。その結果を基に、顎口類と円口類の分岐の際に起きた過程に関するモデルを提唱した。その他、新皮質の多様化について鯨偶蹄類を用いた研究を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脊椎動物の脳は、進化の初期の段階で多くの要素が獲得されたと考えられているが、その背景にある分子機構については不明な点が多い。本研究から、小脳の発生機構は脊椎動物の共通祖先の段階ですでに出来上がっていた可能性が示唆された。つまり円口類は小脳発生機構を持っているが、進化の過程では何らかの要因によりそれが起動することがなかったと考えられる。このような事例があったことが示されたことで、進化発生学の分野に新たに考察する価値のある進化シナリオを提示することができた。さらに、新規な形態が獲得される際に神経系はどのように変わるかという問題について、顎を支配する神経を例として、新規な考えを提供することができた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to investigate the evolutionary transitions leading to the development of diverse higher centers using amniotes, ray-finned fishes, cartilaginous fishes, and cyclostomes. It was previously believed that cyclostomes only possess an undifferentiated cerebellum. However, in the brains of cyclostomes, genes involved in the development of the cerebellum are expressed, and their location corresponds to where the cerebellum is formed in other vertebrates. This suggests the possibility that the developmental mechanism of the cerebellum was already established at the stage of the common ancestor of vertebrates. Furthermore, we have confirmed significant differences in the trigeminal nerve, which controls the jaw, between cyclostomes and cartilaginous fishes. Based on these findings, we have proposed a model regarding the process that occurred during the divergence of gnathostomes (jawed vertebrates) and cyclostomes.

研究分野：進化形態学

キーワード：脊椎動物 脳 進化 発生

1. 研究開始当初の背景

現生の脊椎動物は地球上の様々な環境に適応し、多様な行動様式とそれを可能にする脳神経系を備えているが、およそ5億年前のカンブリア紀に出現した祖先的動には、顎や対になった鰭が見られず、その体制は比較的単純であったらしい。ただし、感覚の受容や行動の制御に関わる脳については、脊椎動物の祖先が現生種と多くの点で共通する発生プランを備えていた可能性が示唆されていた。その後、脊椎動物はその祖先が確立した発生機構を礎にして様々な脳形態を進化させた。特に、陸上で繁栄する羊膜類(爬虫類・鳥類・哺乳類)における終脳や小脳の形態や機能の改変は顕著であった。しかし羊膜類の脳発生については哺乳類や鳥類で多くの研究があり、近年は爬虫類についてもいくつかの知見が得られているが、その進化的変遷、すなわち脊椎動物の脳神経系がいかなる起源をもち、どのように多様化してきたのかは謎に包まれていた。

2. 研究の目的

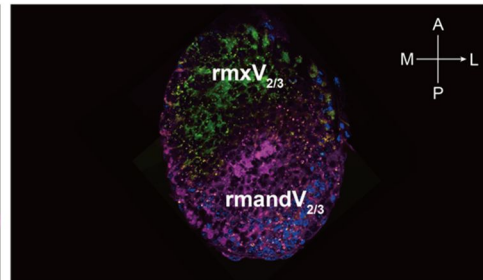
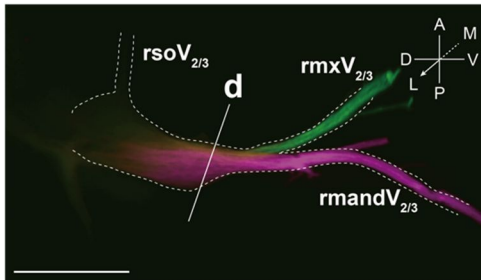
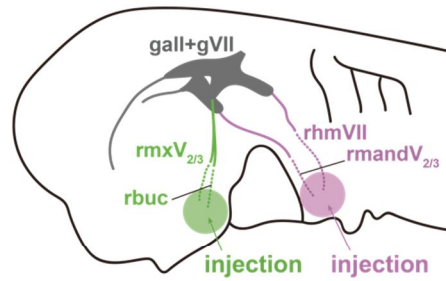
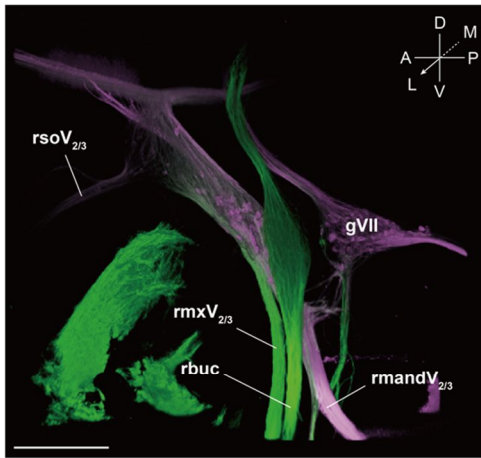
本研究では、研究代表者の研究室で脊椎動物の多くの系統を網羅する発生学的実験系が整備されている利点を活かし、終脳や小脳を産み出しさらに多様性をもたらした鍵革新となる発生機構を探索することを目的として以下の3つのテーマを設定した： 円口類と他の系統の比較から、脊椎動物の共通祖先の段階で確立された分子発生機構を見いだす。両生類と羊膜類の脳の比較から、側線感覚系の消失に伴う大規模な終脳改変に関わる分子をつきとめる。現生羊膜類の全ての系統すなわち鱗竜類、主竜類外群、主竜類、哺乳類の比較により、系統毎のパリウム多様化に関わる遺伝子を同定する。これらについて研究を行った。

3. 研究の方法

具体的な研究目標として、円口類(ヤツメウナギ)、軟骨魚類(トラザメ)、両生類(無尾類のアフリカツメガエル)ならびに羊膜類(哺乳類のマウス・イノシシ・シカ、主竜類のニワトリ、主竜類外群のカメ、鱗竜類のトカゲ、ヘビ)の胚を用いて終脳外套・小脳ならびに主要な神経回路の発生を調べつつ、脳領域形成遺伝子ならびに神経回路形成遺伝子に注目して、それら遺伝子の発現・機能解析を行った。これらの結果を統合し、最高次の中枢である終脳の形態多様化、運動制御の中枢である小脳の発生機構の起源、さらに顎の獲得という重要イベントの際に三叉神経系に起きた変化の実態を明らかにすることを試みた。

4. 研究成果

研究の結果、これまで円口類は未分化な小脳しか持たないとされていたが、発生期の円口類の脳では小脳の発生に関わる遺伝子が発現しており、その場所は他の脊椎動物で小脳が作られる場所と一致していた。このことから小脳の発生機構は脊椎動物の共通祖先の段階ですでに出来上がっていた可能性が示唆された。つまり円口類は小脳発生機構を持っているが、進化の過程では何らかの要因によりそれが起動することがなかったと考えられる(Sugahara et al., 2021, 2022)。さらに、顎を支配する三叉神経について、各枝を規定する遺伝子の発現を基に3つの枝の相同性を調べたところ、円口類と軟骨魚類の三叉神経の枝の相同性がこれまでの考えとは対応しないことが判明した(下図)。その結果を基に、顎口類と円口類の分岐の際に起きた過程に関するモデルを提唱した(Tamura et al, 投稿準備中)。その他、新皮質の多様化について鯨偶蹄類を用いた研究を行った。さらに、終脳に関する研究では、人類に比肩する巨大脳を発達させているクジラ類に注目し、その新皮質の発生をクジラ類と同じ系統である偶蹄類を用いて解析した。その結果、発生期の歯科やイノシシの新皮質には、クジラ類で欠けているとされるIV層が存在していることが判明した。このことは、IV層の喪失はクジラ類が陸棲偶蹄類の系統から分岐した後にクジラ類の系統で生じた可能性が示唆された(村上ら、投稿準備中)。



トラザメの三叉神経を構成する各枝の形態と、神経節内における細胞体の位置。ヤツメウナギではこれとは大きく異なるパターンが見られた (Tamura et al、投稿準備中)。

文献

1. Forebrain Architecture and Development in Cyclostomes, with Reference to the Early Morphology and Evolution of the Vertebrate Head. Sugahara F, Murakami Y, Pascual-Anaya J, Kuratani S. **Brain, Behav. Evol.** 96 305-317 (2022)
2. Genetic Mechanism for the Cyclostome Cerebellar Neurons Reveals Early Evolution of the Vertebrate Cerebellum. Sugahara F*, Pascual-Anaya J, Kuraku S, Kuratani S, Murakami Y. **Front. Cell. Dev. Biol.** 9 700860-700860 (2021)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sugahara Fumiaki, Murakami Yasunori, Pascual-Anaya Juan, Kuratani Shigeru	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Forebrain Architecture and Development in Cyclostomes, with Reference to the Early Morphology and Evolution of the Vertebrate Head	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain, Behavior and Evolution	6. 最初と最後の頁 1~13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000519026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Fumiaki Sugahara, Juan Pascual-Anaya, Shigehiro Kuraku, Shigeru Kuratani, Yasunori Murakami	4. 巻 9
2. 論文標題 Genetic Mechanism for the Cyclostome Cerebellar Neurons Reveals Early Evolution of the Vertebrate Cerebellum.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in cell and developmental biology	6. 最初と最後の頁 700860
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcell.2021.700860	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 8件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Yasunori Murakami
2. 発表標題 Evolution of the vertebrate brain
3. 学会等名 Ehime University Online Winter School of Science, Haiku and Pop（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上安則
2. 発表標題 脳の進化・発生から見た視床下部
3. 学会等名 第32回 間脳・下垂体・副腎系研究会（ロシユ共催セミナー）（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上安則
2. 発表標題 脊椎動物の脳神経系の起源と多様化
3. 学会等名 システム視覚科学研究センター主催セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村元樹, 石川遼太, Juan PASCUAL ANAYA, 齋藤卓, 今村健志, 村上安則
2. 発表標題 円口類と顎口類の三叉神経枝の相同性に関する研究
3. 学会等名 第92回日本動物学会オンライン米子大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasunori Murakami
2. 発表標題 The origin and the evolution of the vertebrate brain
3. 学会等名 Online study abroad exchange between NTNU & EHIME University (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasunori Murakami
2. 発表標題 Development and evolution of the vertebrate cerebellum
3. 学会等名 53rd Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists 2020年5月19-22日 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 飯村彬仁、村上安則
2. 発表標題 鯨偶蹄目における大脳皮質層構造の解析
3. 学会等名 第41回菅平動物学セミナー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田村元樹、村上安則
2. 発表標題 円口類の三叉神経形成におけるFgfシグナルの役割
3. 学会等名 第41回菅平動物学セミナー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村上安則
2. 発表標題 円口類にみる脳形成機構の起源
3. 学会等名 生理研研究会「自発活動と形態形成から紐解く胎児脳発達メカニズムの解明（招待講演）」
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村上安則
2. 発表標題 脊椎動物の小脳の起源
3. 学会等名 第58回節足動物発生学（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Motoki Tamura, Ryota Ishikawa, Juan Pascual Anaya, Takashi Saitou, Filippo M. Rijli, Shigeru Kuratni, Daichi Suzuki, Yasunori Murakami
2. 発表標題 A study of the sensory trigeminal nerve homology between Cyclostomata and Gnathostomata.
3. 学会等名 3RD FRANCO-JAPANESE DEVELOPMENTAL BIOLOGY MEETING (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Saki Kaneko, Torao Kawanaka, Taysuya Itoyama, Kyogo Horii, Makiko Fukui, Yasunori Murakami
2. 発表標題 Role of signaling molecules in the development of the facial lobe in Amur catfish (<i>Silurus asotus</i>)
3. 学会等名 3RD FRANCO-JAPANESE DEVELOPMENTAL BIOLOGY MEETING (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村上安則
2. 発表標題 脊椎動物の脳の起源と進化 円口類を用いた進化発生学的研究
3. 学会等名 「情報フォトンクスによる次世代生命科学研究の創生」キックオフシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 Yasunori Murakami (共著)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 21
3. 書名 Cerebellum as a CNS Hub (Contemporary Clinical Neuroscience)	

1. 著者名 村上安則 (単著)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 共立出版	5. 総ページ数 234
3. 書名 脳進化絵巻: 脊椎動物の進化神経学 (共立スマートセレクション 34)	

1. 著者名 村上安則	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日仏生物学会	5. 総ページ数 8
3. 書名 脊椎動物の進化神経学 日仏生物学会誌60号	

1. 著者名 村上安則	4. 発行年 2020年
2. 出版社 エヌティーエス	5. 総ページ数 176
3. 書名 イルカの解剖学 身体構造と機能の理解 6章、10章担当	

1. 著者名 村上安則	4. 発行年 2022年
2. 出版社 第32 回間脳・下垂体・副腎系研究会報告 (旧: CRH・ACTH 研究会)	5. 総ページ数 7
3. 書名 脳の進化・発生から見た視床下部	

〔産業財産権〕

〔その他〕

人間の脳の設計図は5億年前にできた？ 脳の研究が解き明かす生物の進化
https://yumenavi.info/lecture_sp.aspx?GNKCD=g010351&OraSeq=4994572&ProId=WNA002_Sp&SerKbn=2&SearchMod=2&Page=1&Keyword=%E5%93%BA%E4%B9%B3%E9%A1%9E
 Molecular view of the catfish
<https://iesresearch.solutions/ieresearch/molecular-view-of-the-catfish-craniofacial-sensory-structure-development/>
 形態は機能に従う 驚くほど多様な脊椎動物の脳
<https://www.axisinc.co.jp/news/2022/487.html>
 大学院理工学研究科の村上安則教授が、デザイン誌「AXIS」に掲載されました【9月1日】
http://www.sci.ehime-u.ac.jp/news_info/3334/

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------