

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K15830

研究課題名（和文）聴覚をつかさどる有毛細胞が置かれる「生理学的環境」の進化発生学

研究課題名（英文）Evolutionary embryology of the physiological environment in which the hair cells responsible for hearing are located

研究代表者

樋口 真之輔（Higuchi, Shinnosuke）

神戸大学・附属学校部・附属中等教育学校教諭

研究者番号：20847131

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：脊椎動物において聴覚と平衡覚を担う感覚器である内耳は、蝸牛管や三半規管など複雑な形態をもつ膜迷路が内リンパという細胞外液で満たされ、そこに感覚有毛細胞が配置された構造をしている。内リンパは特殊な電気化学的組成をもち、有毛細胞が機械刺激を受容するために不可欠な生理学的環境を提供する。ただし、内耳の機能に欠かせない内リンパが脊椎動物の歴史においていかに獲得され、進化してきたかは未解明である。そこで本研究では、感覚器としての内耳の機能に必須な内リンパについて進化発生学的に探究した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の遂行は、脊椎動物における聴覚器の進化の解明につながる。本研究の主要な対象である鳥類の内耳については、哺乳類のものにくらべて著しく研究の進展が遅い。本研究のように様々な動物での知見を比較することによって、我々ヒトをはじめ動物がどのように世界の有様を認知しているのかを深く探求することができる。また、ヒトの疾患研究のためにゼブラフィッシュやマウスにおいて聴平衡覚の疾患モデルが作製されており、本研究の成果を関連研究の推進に還元できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The inner ear, the sensory organ responsible for hearing and balance in vertebrates, consists of a complex labyrinth of membranes, including the cochlear duct and semicircular canals, filled with an extracellular fluid called endolymph that contains sensory hair cells. The endolymph has a specialized electrochemical composition and provides the physiological environment essential for the reception of mechanical stimuli by the hair cells. However, how the endolymph, which is essential for inner ear function, has been acquired and evolved throughout vertebrate history is not yet understood. In this study, we investigated the endolymph, which is essential for the function of the inner ear as a sensory organ, from an evolutionary developmental perspective.

研究分野：進化発生学

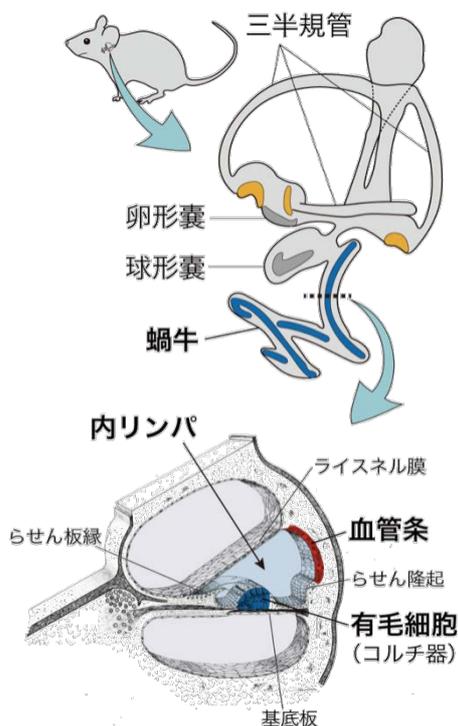
キーワード：有毛細胞 平衡感覚 膜迷路 感覚毛 進化

1. 研究開始当初の背景

脊椎動物において聴覚と平衡覚を担う感覚器である内耳は、蝸牛管や三半規管など複雑な形態をもつ膜迷路が内リンパという細胞外液で満たされ、そこに感覚有毛細胞が配置された構造をしている。内リンパは特殊な電気化学的組成をもち、有毛細胞が機械刺激を受容するために不可欠な生理学的環境を提供する。ただし、内耳の機能に欠かせない内リンパがいかに獲得され、進化してきたかは未解明である。そこで本研究では、感覚器としての内耳の機能に必須な内リンパについて進化発生学的に探究する。

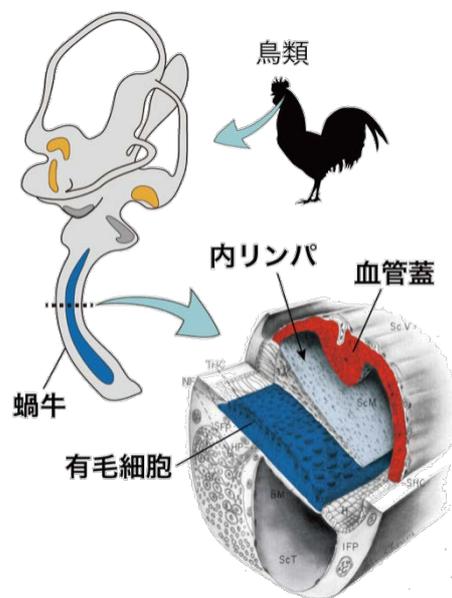
2. 研究の目的

聴覚器としての内耳は、音すなわち空気の振動が鼓膜、耳小骨と伝わってきた機械刺激を神経の興奮に変換する働きをもつ。これは機械-電気変換 (mechano-electro transduction) と呼ばれ、音の受容に決定的に重要な過程である。この機械-電気変換について中心的な役割を演じるのが有毛細胞である。有毛細胞は頂端面に多数の感覚毛を備え、これらが機械刺激によって押されることで、感覚毛の頂部にある機械刺激依存性のカリウムイオン (K^+) チャンネルが開く。すると、内リンパと有毛細胞の電気化学的勾配により、 K^+ が内リンパから有毛細胞へと流入し、有毛細胞が興奮することで刺激が中枢へと伝達される。そこで重要なのが、本研究で対象とする内リンパの電気化学的組成である。というのは、内リンパは細胞外液であるにも関わらず、高 K^+ 濃度 (150 mM [K^+]) および正の直流電位 (+90 mV) という、特殊な電気化学的組成をもち、これが、有毛細胞 (150 mM [K^+]; -60 mV) に K^+ が流入するための駆動力となっている。実際、内リンパの K^+ 濃度や電位が低下すると、内リンパから有毛細胞への電気化学的駆動力が失われて難聴となる。これらはヒトにおける先天性、または加齢による難聴の一因でもある。したがって内リンパは、有毛細胞の感度を高める「電池」の役割をもつといえる。



ところが、有毛細胞の感度を高める「電池」である内リンパの組成やその産生メカニズム、聴覚機能への寄与がよく研究されているのはマウスやヒトなどの哺乳類のみである。内耳は脊椎動物のすべての系統に見られ、いずれも内リンパで満たされている。先行研究ではニワトリ、アフリカツメガエル、ツノザメといった一部の動物で内リンパの組成や産生メカニズムが示唆されているものの、内リンパの起源や進化過程を推定するために脊椎動物の各系統が横断的に比較されたことはない。さらに、内リンパを産生する組織について、哺乳類では蝸牛管の側壁にある血管条が担っており、その発生過程も明らかにされつつあるが、哺乳類以外についてはほとんど研究がなされていない。

そこで本研究では、内リンパの産生メカニズムやその進化的成り立ちを明らかにするために、脊椎動物のさまざまな系統におけるポンプやチャネルといった内リンパの産生・維持に必要であると考えられるイオン輸送体の局在の解析を目的とした。



3. 研究の方法

羊膜類のなかからマウスとニワトリ・ウズラの比較に焦点を絞り、内耳の組織切片における *in situ* hybridization により、内リンパ産生に重要であると考えられる遺伝子発現の比較を試みた。すると、ヒトを含む哺乳類で内リンパ産生の鍵となるチャネルである内向き整流性カリウムイオンチャネル *Kcnj10* やその他のイオン輸送関連分子が、ニワトリやウズラ内耳でも発現していた。

4. 研究成果

上述の成果は、過去に海外の研究チームによって唱えられ、学界で受け入れられている説を覆す結果であり、脊椎動物における聴覚の進化を考えるうえで重要な手がかりとなる可能性がある。現在、慎重に再現性を検証するとともに、さらに他の脊椎動物との比較を試みている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nishida Yuki, Hoshina Ryo, Higuchi Shinnosuke, Suzaki Toshinobu	4. 巻 566
2. 論文標題 The unicellular green alga <i>Chlorogonium capillatum</i> as a live food promotes the growth and survival of <i>Artemia</i> larvae	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Aquaculture	6. 最初と最後の頁 739227 ~ 739227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.aquaculture.2022.739227	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 -

1. 著者名 Takagi Wataru, Sugahara Fumiaki, Higuchi Shinnosuke, Kusakabe Rie, Pascual-Anaya Juan, Sato Iori, Oisi Yasuhiro, Ogawa Nobuhiro, Miyanishi Hiroshi, Adachi Noritaka, Hyodo Susumu, Kuratani Shigeru	4. 巻 20
2. 論文標題 Thyroid and endostyle development in cyclostomes provides new insights into the evolutionary history of vertebrates	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Biology	6. 最初と最後の頁 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12915-022-01282-7	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 Kusakabe Rie, Higuchi Shinnosuke, Tanaka Masako, Kadota Mitsutaka, Nishimura Osamu, Kuratani Shigeru	4. 巻 18
2. 論文標題 Novel developmental bases for the evolution of hypobranchial muscles in vertebrates	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Biology	6. 最初と最後の頁 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12915-020-00851-y	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 -

1. 著者名 樋口 真之輔	4. 巻 7
2. 論文標題 生物の分類に必要な数量的思考：進化を学ぶ前にできること	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 研究紀要：神戸大学附属中等 論集	6. 最初と最後の頁 15〜21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24546/0100480900	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 樋口真之輔, 吉本由紀, 山家新勢、小守壽文, 宿南知佐
2. 発表標題 Runx2ミスセンス変異マウスにみられた歯根形態形成の異常
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山家新勢, 吉本由紀, 樋口真之輔, 味八木茂, 宿南知佐
2. 発表標題 nmdCreノックインマウスの作製とTnmd陽性細胞の系譜解析
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 樋口真之輔, 川上良介, 山家新勢, 余昕怡, 今村健志, 宿南知佐
2. 発表標題 頭蓋顔面領域におけるScx+/Sox9+細胞の局在と形態形成への寄与
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------